

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

**Valeur diagnostique d'un nouvel algorithme
dans l'infection materno-fœtale
incluant la procalcitonine**

Mémoire soutenu et présenté par :
Constance LAURANS

Née le 15 Août 1988

Directeur de mémoire : Professeur GRAS-LE GUEN Christèle

Promotion : 2007-2012

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE: GENERALITES.....	3
1) Définition	3
2) Mode de contamination.....	3
3) Germes en cause	3
4) Méthodes diagnostiques.....	4
4.1 Critères anamnestiques.....	4
4.1.1 Critères majeurs.....	4
4.1.2 Critères mineurs	5
4.2 Signes cliniques.....	5
4.3 Explorations biologiques.....	6
4.4 Explorations bactériologiques	8
5) Stratégies thérapeutiques	9
5.1 Infection certaine, probable, possible, colonisation	9
5.2 Traitements	10
DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE	11
1) Objectifs	11
2) Matériels et méthodes	11
2.1 Type d'étude.....	11
2.2 Critères d'inclusion	11
2.3 Critères d'exclusion.....	11
2.4 Recueil de données.....	12
2.5 Critères de jugement.....	12
2.6 Description des algorithmes	13
2.6.1 Algorithme actuel.....	13
2.6.2 Nouvel algorithme.....	13
2.7 Variables étudiées	13
2.8 Méthodes statistiques et logiciels utilisés.....	14
2.8.1 Saisie et exploitation des données	14
2.8.2 Méthodes statistiques	15
2.8.3 Analyse de la valeur diagnostique.....	15
2.8.4 Courbe ROC et nomogramme de Bayes	15
3) Résultats	16
3.1 Population de l'étude et circonstances de naissance	16
3.2 Données générales de la population	16
3.3 Les différents facteurs de risques d'IMF de notre population.....	19
3.4 Description des nouveau-nés infectés.....	20
3.5 Résultats des liquides gastriques prélevés.....	21
3.6 Description de la valeur diagnostique de la procalcitonine.....	22

3.7 Description de la valeur diagnostique des 2 algorithmes	24
3.8 Description de notre population grâce à l'algorithme actuel	26
3.9 Résultats de notre étude grâce à l'algorithme évalué	27
3.10 Bilans biologiques réalisées avec les 2 algorithmes (NFS, CRP, Hémoculture)	28
3.11 Comparaison du nombre d'antibiothérapie réalisé avec chaque algorithme.....	28
3.12 Coûts de revient des différents algorithmes	29
 DISCUSSION.....	31
 CONCLUSION.....	37
 BIBLIOGRAPHIE.....	i
 ANNEXES.....	v

ABBREVIATIONS

- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- IMF : Infection Materno-Fœtale
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- SGB : *Streptococcus agalactiae*
- E.Coli : *Escherichia Coli*
- RPM : Rupture Prématurée des Membranes
- ARCF : Anomalies du Rythme Cardiaque Foetal
- PCT : Procalcitonine
- CRP : C-Reactive-Protein
- LG : Liquide gastrique
- ATB : Antibiotique
- SA : Semaines d'Aménorrhées
- APD : Analgésie Périderale
- CGP : Cocci Gram Positif
- BGN : Bacille Gram Négatif

INTRODUCTION

L'infection materno-fœtale précoce, malgré son incidence faible, est une préoccupation permanente des pédiatres et des sages-femmes. Elle est potentiellement grave pour le nouveau-né et le diagnostic certain est tardif. Il est donc essentiel de la diagnostiquer précocement afin d'éviter des séquelles ou le décès du nouveau-né. Cependant le diagnostic est difficile à poser et beaucoup de nouveau-nés sont sujets au dépistage car les premiers signes de septicémie chez le nouveau-nés ne sont pas spécifiques. En effet, les sages-femmes en salle de naissance se basent sur des critères définis par l'ANAES en 2002 pour définir s'il existe ou non un risque d'infection materno-fœtale. Ces critères sont anamnestiques, cliniques, biologiques et bactériologiques. A ce jour, aucun critère n'est assez sensible et spécifique pour permettre à lui seul de diagnostiquer une IMF et de débuter un traitement.

En 2002, l'ANAES a basé ses recommandations sur une incidence de sepsis certain de 1-4‰ et de 3-8‰ d'infection probable. En 2010, au CHU de Nantes, une étude rétrospective [1] a démontré une incidence de 0,24‰ d'infection certaine et 2‰ d'infection probable. Le Centers for Disease Control (CDC) par l'étude Reco US [8] montre une incidence d'infection certaine de 0,4‰. Ainsi il apparaît que le rapport de l'ANAES de 2002 ne soit plus à jour notamment grâce à l'antibioprophylaxie du streptocoque B faite en salle de naissance lors d'un prélèvement vaginal positif à ce germe.

Du fait des conséquences graves d'une IMF, les néonatalogistes mettent en place rapidement une antibiothérapie probabiliste lors d'une suspicion importante en attendant des résultats microbiologiques permettant de confirmer ou non une IMF. Gras et al [4] ainsi que d'autres études, laissent à penser qu'une antibiothérapie pourrait avoir des effets délétères sur la mise en place de la flore digestive lors cette période clef de la mise en place du système immunitaire. Ils mettent aussi en avant les conséquences possibles au long terme avec le risque d'apparition de pathologies inflammatoires, métaboliques, allergiques.

La suspicion d'IMF contraint le nouveau-né à subir une aspiration gastrique et des examens sanguins répétés potentiellement douloureux pouvant entraîner un risque d'anémie pour les plus petits d'entre eux (nécessité d'avoir au minimum 5ml de sang et plusieurs examens à quelques heures d'intervalle). De plus l'établissement de la relation mère-enfant peut être plus difficile du fait de la séparation lors de l'antibiothérapie à cette période phare de la mise en place du lien affectif.

Enfin, cette prise en charge probabiliste n'est pas sans coût pour les hôpitaux : les bilans biologiques, les antibiotiques, l'hospitalisation...

Pour cela, il semble nécessaire aujourd'hui de réévaluer la démarche diagnostique de l'IMF afin de proposer une prise en charge qui tiendrait compte des modifications épidémiologiques pour n'exposer aux antibiotiques que les nouveau-nés infectés.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

1) DEFINITION

Il est habituel de distinguer les infections bactériennes précoces apparues dans les 2 premiers jours de vie qui sont d'origine materno-foetales, des infections bactériennes tardives qui sont materno-foetales ou acquises.

Pour notre étude, nous nous intéresserons qu'aux infections materno-fœtales précoces.

2) MODE DE CONTAMINATION

Il existe 4 voies de contamination lors de la grossesse et de l'accouchement :

- La voie ascendante est la plus fréquente. Elle est due à la colonisation par un germe de la flore vaginale du liquide amniotique qu'il y ait ou non une rupture préalable des membranes.
- La voie systémique transplacentaire qui est secondaire à une bactériémie maternelle. Elle est peu fréquente.
- La contamination pernatale par inhalation ou ingestion de germes lors du passage dans la filière génitale.
- La contamination post-natale par le lait maternel. Elle concerne plus les VIH et les cytomégalovirus.

3) GERMES EN CAUSE

Le germe le plus habituellement retrouvé (35% des IMF) est le streptocoque de groupe B. Il s'agit d'un cocci gram positif faisant parti de la famille des *streptococcus agalactiae*. Le réservoir du streptocoque B est le tube digestif maternel qui contamine par la suite le tractus génital, l'urètre et le périnée. Le portage de ce germe peut-être transitoire ou intermittent. En 1996 le CDC aux Etats-Unis [8] publie les premières recommandations pour prévenir les infections néonatales provoquées par le streptocoque B. En 2002, l'ANAES [2] publie une recommandation :

- Dépistage systématique du streptocoque B dans les voies génitales entre 34 et 38 semaines d'aménorrhée

- La mise en place d'une antibioprophylaxie en perpartum en cas de :
 - Dépistage positif au 9^{ème} mois de grossesse
 - Antécédent d'infection materno-fœtale
 - Bactériurie à SGB pendant la grossesse

Le second germe retrouvé est *Escherichia Coli* (E.coli). Il est responsable de 16 à 36% des IMF. Le plus fréquent dans les IMF responsables de méningites et de septicémies néonatales est E.Coli K1. C'est un bacille gram négatif qui se trouve dans la microflore commensale intestinale de l'Homme.

Les autres streptocoques ainsi que les gram négatifs, aérobies et anaérobies sont retrouvés moins fréquemment (*Listeria monocytogenes*, entérocoques, streptocoque D, klebsielle, *Proteus*, *Hæmophilus influenzae*...)

La prévention prénatale des IMF repose sur l'antibioprophylaxie. En France, elle est recommandée uniquement lors d'un portage vaginal ou urinaire du SGB pour éviter au maximum l'émergence de bactéries multi-résistantes. Cette administration de 5 millions UI puis 2,5 millions UI de pénicilline G se fait toutes les 4h du début du travail jusqu'à la naissance. On considère qu'une antibioprophylaxie est efficace lorsqu'il y a eu au moins 2 injections 4h avant la naissance de l'enfant.

4) METHODES DIAGNOSTIQUES

La salle de naissance est le lieu où l'on évalue si le fœtus est à risque ou non de développer une IMF. Cette détermination se base sur de nombreux critères anamnestiques, cliniques et biologiques que l'ANAES a réuni dans ses recommandations en 2002.

4.1 Critères anamnestiques

Dans cette catégorie, il y a deux groupes : les critères majeurs dits de grade A qui sont fortement liés à une infection néonatale et les critères mineurs dits de grade B qui sont plus fréquents mais moins à risque d'IMF.

4.1.1 Critères majeurs

.Tableau évocateur de chorioamnionite

. Jumeau atteint d'une IMF

. Température maternelle avant ou en début de travail supérieure à 38°C

. Prématurité spontanée avant 35SA

. RPM supérieure à 18h

. RPM avant 37SA

. En dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète

. Antécédent d'IMF à SGB

. Portage vaginal de SGB chez la mère

. Bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse

4.1.2 Critères mineurs

. RPM supérieure à 12h mais inférieure à 18h

. Prématurité supérieure à 35SA

. ARCF non expliquée

. Liquide amniotique teinté ou méconial

4.2 Signes cliniques

Aucun signe clinique n'est spécifique d'une IMF ce qui pose un réel problème pour la prise en charge. Cependant la présence d'un de ces signes doit accroître la surveillance du nouveau-né par le praticien. Ce sont les sages-femmes qui sont au premier rang pour les dépister, en salle de naissance ou en suites de couches, et avertir le pédiatre.

- Fièvre (supérieure à 37.8°C) ou hypothermie (inférieure à 35°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 la conscience, convulsion
- Signes cutanés : purpura, éruption

Il est important de rappeler que

**Un nouveau-né qui va mal, sans raison apparente,
est à priori suspect d'infection**

4.3 Explorations biologiques

Il n'existe aucun examen biologique unique permettant d'assurer ou non la présence d'une IMF. A ce jour, on réalise un ensemble de prélèvements afin d'être certain de la présence d'une infection. Ces prélèvements sont à corrélérer avec les éléments cliniques et anamnestiques. Les résultats de ces examens doivent être rapides afin d'adapter la prise en charge du nouveau-né. L'absence de marqueur biologique pathognomonique est à l'origine d'une fréquence élevée de traitement probabiliste, source de séparation mère-enfant, d'angoisse parentale et de répercussions économiques. Contrairement aux données de la littérature nord-américaine [5], les pédiatres en France attachent une grande importance aux prélèvements périphériques réalisés en salle de naissance pour la prise en charge de ces nouveau-nés. Lors d'une suspicion d'IMF, une hémoculture, une numération formule sanguine ainsi qu'une C-Reaction-Protein sont réalisées (ANAES). La ponction lombaire n'est réalisée que très rarement.

Hémogramme : cet examen permet de doser les leucocytes totaux, les neutrophiles totaux et immatures. Il est peu utilisé du fait de la variation physiologique due à l'âge gestationnel et à sa variation en fonction de l'âge post-natal. Une anomalie franche du nombre de leucocytes est tardive ce qui retarde d'autant plus le diagnostic.

Numération Formule Sanguine : Globules Blancs (GB) $>25000/\text{mm}^3$, ou $<4000/\text{mm}^3$;

Plaquettes $<150000/\text{mm}^3$; Formes jeunes $>5\%$.

Procalcitonine (PCT) : La PCT, peptide de 116 acides aminés, est un précurseur de la calcitonine. Dans des conditions normales, la calcitonine est produite et sécrétée dans la glande thyroïde puis elle forme la PCTprohormone. Lors d'une infection bactérienne, les macrophages et les cellules monocytaire de plusieurs organes, dont le foie, sont soupçonnés de synthétiser et de libérer la PCT en réponse aux infections bactériennes.

Il a été montré depuis [1,6,7,9] que la PCT prélevée au cordon est supérieure à la normale lors d'une IMF contrairement à la CRP au cordon. Ce prélèvement au cordon n'est pas concerné par l'augmentation physiologique de la PCT lors des 48 premières heures de vie. Cette augmentation pourrait être liée à la colonisation physiologique du tube digestif et pulmonaire [13].

La valeur normale de la PCT est $< 0,5\text{ng/ml}$. Lorsque celle-ci est $> 2\text{ng/ml}$ une infection bactérienne est fortement suspectée. L'importance de l'augmentation va souvent de paire avec la gravité de l'infection. L'augmentation de la PCT est plus rapide que celle de la CRP avec une PCT détectable dès 2h après le début de l'infection tandis que la CRP n'augmente qu'après 12h [9].

Le résultat est connu au bout de 30min après l'envoi au laboratoire.

En 2002 l'ANAES ne recommande pas le dosage de la PCT due à ses variations physiologiques les 48 premières heures. Au CHU de Nantes, un dosage de la PCT est systématique lorsqu'il y a un ou plusieurs facteurs de risque d'IMF.

Protéine C-réactive (CRP) : La CRP est fabriquée par le foie et ne passe pas la barrière placentaire. Dans des conditions normales celle-ci est $< 5\text{ mg/L}$. Lorsque celle-ci est $> 10\text{mg/L}$ cela signe une situation pathologique. Il existe un délai de 6 à 12h entre l'apparition d'une infection et l'augmentation de la CRP ce qui ne rend son interprétation possible qu'après la douzième heure de vie du nouveau-né. Son taux n'est pas influencé par l'âge gestationnel mais il peut augmenter pendant les 48 premières heures sans la présence d'un phénomène pathologique cependant il imposera une surveillance accrue du nouveau-né. Lors d'une valeur pathologique de la CRP à 12h de vie, un second dosage est réalisé à H24 afin de voir l'évolution du taux. La cinétique de la CRP permet d'évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie.

Interleukine 6 : elle est sécrétée par les macrophages. Elle est d'apparition précoce et peut se doser au cordon ce qui apporte une précocité au diagnostic. Cependant sa demi-vie est courte et elle n'est réellement contributive que lorsqu'elle est associée à la CRP. Elle est peu utilisée car sa recherche est onéreuse.

4.4 Explorations bactériologiques

Liquide gastrique : il se prélève à la naissance avant toute alimentation. Il permet d'explorer la composition bactérienne du liquide amniotique ainsi que les bactéries présentes dans la filière génitale. On réalise deux examens à partir du liquide gastrique : un examen direct et une culture.

L'examen direct est positif lorsqu'on retrouve un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques. Le biologiste recherche aussi des polynucléaires : une absence de ceux-ci ne permet pas d'exclure une infection bactérienne.

Un liquide gastrique positif met en évidence des diplocoques gram positif évocateur de la bactérie streptocoque B ou bien des bacilles gram négatif tel que Escherichia Coli.

Un liquide gastrique positif à des bacilles gram positif ne doit pas être pris en compte car il s'agit, le plus souvent, de lactobacilles résidant dans la flore vaginale (bacilles pouvant faire suspecter une listériose monocytogène mais signe clinique associé.)

Une culture du prélèvement est ensuite réalisée pendant 24-48h afin de mettre en évidence la colonisation bactérienne du nouveau-né. La positivité du prélèvement ne diagnostique pas une infection car elle révèle la colonisation anténatale du liquide amniotique. Une surveillance accrue ainsi que des examens supplémentaires sont nécessaires. La culture permet d'isoler la bactérie responsable de l'infection potentielle et ainsi d'adapter l'antibiothérapie si celle-ci est nécessaire.

L'ANAES préconise de réaliser ce prélèvement conjointement à deux autres explorations périphériques : oreilles et un autre au choix.

Au CHU de Nantes, le liquide gastrique est associé à la placentoculture et à la PCT, aucun autre prélèvement périphérique n'est réalisé.

Frottis placentaires et placentoculture : ces prélèvements sont réservés à une infection supposée hématogène (infection à listeria monocytogène, pyélonéphrite et fièvre maternelle) avec l'association d'une hémoculture maternelle. La biopsie du placenta se réalise à la face fœtale près de l'insertion du cordon. Au CHU de Nantes, elle est réalisée à chaque suspicion

d'IMF même si l'infection hématogène est écartée et l'hémoculture maternelle est peu réalisée.

Hémoculture néonatale : elle est considérée comme le « gold standard », l'examen de référence pour le diagnostic d'une IMF. Le sang est prélevé après désinfection de la zone de prélèvement (membres ou ombilic). Pour une fiabilité optimale, il faut recueillir un volume sanguin néonatal de 1ml au minimum. Fisher et al ont démontré une sensibilité de 30-40% avec 1ml de sang et de 70-80% avec 3ml de sang. L'hémoculture est incubée 5 jours avec un premier résultat à 48h. Il est donc nécessaire d'attendre 48h pour confirmer une non-infection d'un enfant asymptomatique. Positive aux germes pathogènes (*Streptocoque B, Escherichia coli, Staphylocoque doré, Listeria*), un traitement sera alors adapté au germe en cause. Positive à des germes non pathogènes (staphylocoque coagulase négative), la prise en charge du nouveau-né sera à adapter selon la clinique afin de différencier une contamination d'une infection réelle.

Ponction lombaire : elle n'est pas réalisée de premier abord compte tenu de son effet invasif. Elle sera pratiquée lorsqu'il y aura un signe d'appel neurologique, une altération de l'état général ou des signes de sepsis sévère et lorsque l'hémoculture sera positive. Lorsque celle-ci est positive, elle affirme l'infection.

Examen cytobactériologique des urines : il n'est pas recommandé avant 72h de vie.

5) STRATEGIES THERAPEUTIQUES

5.1 Infection certaine, probable, possible, colonisation

Les nouveau-nés, après les examens cliniques et paracliniques, sont classés en groupes définis par l'ANAES [2] afin d'adapter la prise en charge.

- Enfant infecté certain : Bactériologie positive à un germe pathogène isolé d'un site normalement stérile : hémoculture ou ponction lombaire positive.
- Enfant infecté probable : Anomalie clinique et/ou biologique, et prélèvement périphérique (liquide gastrique) positif à un germe pathogène.

- Enfant infecté possible : Anomalie clinique et/ou biologique, sans documentation bactériologique ou isolement d'un germe non pathogène.
- Enfant présentant une colonisation bactérienne : Bactériologie positive, sans signe clinique ni biologique.
- Absence d'infection : Pas de signes cliniques et bactériologie négative ou germe retrouvé non pathogène.

5.2 Traitements

Pour adapter au mieux l'antibiothérapie, il est essentiel de savoir si le nouveau-né est symptomatique ou non.

- Nouveau-né symptomatique : une antibiothérapie doit être débutée en urgence par voie intraveineuse une fois que tous les bilans biologiques, bactériologiques et cliniques ont été réalisés. Au bout de 48h, le traitement doit être adapté aux résultats des prélèvements ainsi qu'à l'état de l'enfant. Le traitement sera suspendu si le bilan est négatif et que l'état de l'enfant s'améliore. Si le bilan est positif, il sera adapté au germe retrouvé.

De façon courante, on utilise une antibiothérapie double comprenant une β -lactamine associée à un aminoside. Si l'état de l'enfant est très préoccupant, une triple antibiothérapie comprenant de l'amoxicilline, du céfotaxime et un aminoside peut-être débutée.

- Nouveau-né asymptomatique : devant l'absence de symptôme, la nécessité de traitement est basée sur les critères anamnestiques majeurs et mineurs ainsi que sur les résultats des bilans biologiques et bactériologiques.

Le nouveau-né doit être traité de façon systématique, même en absence de symptôme, s'il y a un contexte de chorioamniotite ou si son jumeau présente une infection.

DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE

1) OBJECTIFS

Le but de cette étude est de valider un nouvel algorithme de soin intégrant la PCT au cordon lors des suspicions d'IMF. Cet algorithme aurait pour finalité de diminuer le nombre de bilans biologiques, d'hospitalisations et d'antibiothérapies. Il a été réalisé d'après les conclusions du mémoire de sage-femme de Mathilde Cottineau en janvier 2011 [10].

2) MATERIELS ET METHODES

2.1 Type d'étude

Cette étude de cohorte a été réalisée du 1er mars 2011 au 16 novembre 2011 au CHU de Nantes. Elle est prospective, monocentrique et non interventionnelle. Pendant cette période, tous les nouveau-nés ayant bénéficié d'une PCT au cordon ont été inclus. Au CHU de Nantes, la PCT au cordon est réalisée de façon systématique avec le LG dès lors qu'un facteur de risque d'IMF est présent.

2.2 Critères d'inclusion

Les nouveau-nés inclus sont ceux qui ont présenté un facteur de risque d'infection materno-fœtale selon les critères de l'ANAES et pour qui une PCT au cordon a été prélevée.

2.3 Critères d'exclusion

Dans nos données ont été exclus les nouveau-nés dont le résultat de la procalcitonine était absent par défaut de réalisation ou de technique ainsi que les nouveau-nés décédés prématurément.

2.4 Recueil de données

Les identités des patients susceptibles d'être infectés ont été données par les laboratoires de biologie et de bactériologie. Tous les dossiers des nouveau-nés ayant eu un liquide gastrique et/ou une PCT nous étaient transmis. Cette liste était complétée au besoin par l'étude du registre des accouchements disponible en salle de naissance. Une troisième vérification était faite sur le logiciel *clini.com* (logiciel hospitalier regroupant tous les patients du CHU avec leurs examens biologiques). Ce recueil de données a nécessité la mutualisation de moyens humains : 1 interne en pédiatrie, 1 interne en biologie et 1 étudiante sage-femme. L'interne de pédiatrie recueillait les données propres aux prématurés, l'étudiante sage-femme celles des enfants nés à terme et l'interne de biologie réunissait les bilans biologiques des enfants. Ces 2 futurs médecins ont réalisé l'étude jusqu'au 31 juillet 2011 et l'étudiante sage-femme jusqu'au 16 novembre 2011.

2.5 Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la valeur diagnostique du nouvel algorithme intégrant préocement la PCT dans le diagnostic des IMF. Il doit permettre de dépister et de traiter au moins autant d'enfants que l'ancien algorithme.

La fiabilité de cet algorithme dépend de sa sensibilité à dépister une IMF et à la traiter, sa spécificité, sa valeur prédictive positive et négative ainsi que ses rapports de vraisemblance positif et négatif.

Il est important, pour que celui-ci soit fiable, de ne pas « manquer » des nouveau-nés, de dépister uniquement les nouveau-nés vraiment à risque sans en oublier.

Les nouveau-nés sont classés en plusieurs catégories selon leur statut infectieux :

- Infecté certain
- Infecté probable
- Infecté possible
- Colonisation bactérienne
- Non infecté

Pour notre travail, nous avons déterminé les statuts infectieux des nouveau-nés selon les critères de l'ANAES. Nous avons décidé de regrouper les « infectés certains » et les « infectés probables » et de les classer comme infectés. L'évolution clinique de l'enfant est aussi prise en compte donnant la possibilité de passer d'un statut d' « infecté probable » au statut de « non infecté » lorsqu'une amélioration spontanée a lieu. Les autres critères de jugements sont le bien-être néonatal et l'impact médico-économique de la prise en charge de l'enfant.

2.6 Description des algorithmes

2.6.1 Algorithme actuel [annexe 1]

L'algorithme actuel se base en premier lieu sur l'apparition de signe clinique chez le nouveau-né. Si celui-ci est symptomatique (hypotension, fièvre, détresse respiratoire...) un bilan infectieux sera effectué. Si l'enfant se porte cliniquement bien, le nombre de facteurs de risques et le résultat (direct puis culture) du liquide gastrique vont permettre de définir s'il est nécessaire de réaliser un bilan infectieux.

2.6.2 Nouvel algorithme [annexe 2]

Le nouvel algorithme intègre précocement la PCT au cordon permettant de s'affranchir du pic physiologique. Elle permettrait de donner rapidement un résultat et d'adapter la prise en charge du nouveau-né ce qui permettrait d'éviter l'utilisation abusive d'antibiotique afin de diminuer la pression de sélection des ATB. « Les antibiotiques utilisés à tort, ils deviendront moins forts ». La valeur seuil de la procalcitonine a été déterminée à 0,6ng/ml car il s'agit du meilleur rapport entre sensibilité et spécificité.

2.7 Variables étudiées

Nous avons étudié les variables suivantes en consultant le dossier obstétrical ainsi que le serveur *clini.com* :

- Date de naissance
- Poids de naissance
- Age gestationnel (en SA)

- Apgar à 5minutes de vie
- Température maternelle >38°C sans APD ou 38,5°C avec APD
- Durée de l'ouverture de la poche des eaux
- Présence d'un liquide méconial ou teinté
- Rupture prématuré des membranes avant 37SA sans ATBprophylaxie
- Prélèvement vaginal positif à streptocoque B sans ATBprophylaxie
- Antécédent d'IMF à streptocoque B
- Bactériurie positive à streptocoque B
- Anomalie du rythme cardiaque foetal pendant le travail sans explication obstétricale
- Chorioamniotite
- Nom et posologie de l'ATB utilisé
- Nouveau-né symptomatique : fièvre, tachycardie, bradycardie, hypotension, TRC>3sec, signes respiratoires, signes neurologiques, signes digestifs, signes cutanés.
- Valeur PCT au cordon (ng /mL)
- Liquide gastrique direct et culture
- Hémoculture
- Numération Formule Sanguine
- Protein-C-Reactive (mg/ml)
- Ponction lombaire
- Durée hospitalisation
- ATB donné, durée et posologie

2.8 Méthodes statistiques et logiciels utilisés

2.8.1 Saisie et exploitation des données

Le recueil des données a été réalisé sur le tableur *excel* via une adresse mail afin que tous les coordinateurs puissent y avoir accès. L'exploitation statistique s'est faite à partir du logiciel *EPIDATA analysis 2.2*.

2.8.2 Méthodes statistiques

La description des données qualitatives est représentée par des pourcentages avec un intervalle de confiance à 95 % basé sur la loi normale. Leurs comparaisons sont effectuées avec le test de chi ².

Les données quantitatives ont été traitées par le calcul des médianes, des moyennes ainsi que par des écarts-type. Leur comparaison a été réalisée par le test de Student.

Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

2.8.3 Analyse de la valeur diagnostique

Afin d'analyser le mieux possible nos données, nous avons utilisé plusieurs paramètres diagnostiques.

- Sensibilité : probabilité que le critère soit positif ou présent chez un enfant infecté
- Spécificité : probabilité que le critère soit négatif ou absent chez un enfant sain
- Valeur Prédictive Positive (VPP) : probabilité que l'enfant soit infecté si le critère est présent
- Valeur Prédictive négative (VPN) : probabilité que l'enfant soit sain si le critère est absent
- Rapport de vraisemblance positif (RV+) : rapport entre la probabilité de présenter un critère positif quand l'enfant est malade et la probabilité de présenter un critère positif quand l'enfant est sain. Plus le rapport de vraisemblance est élevé plus la valeur diagnostique du test est importante.

$RV+ = \text{sensibilité} / (1 - \text{spécificité})$

2.8.4 Courbe ROC et nomogramme de Bayes

Avec l'aide du Docteur BRANGER, une courbe ROC a été réalisée sur le logiciel SSPS grâce à nos données.

La courbe ROC représente la performance d'un test diagnostic pour séparer les malades des non malades. Le test considéré est quantitatif et la courbe représente la sensibilité et spécificité pour différentes valeurs-seuil de résultat du test. L'aire sous la courbe donne une estimation du pouvoir discriminant global du test diagnostic (d'autant plus important que l'aire est supérieure à 0.5 et s'approche de 1)

Le nomogramme de Bayes a été réalisé à l'aide du test diagnostic sur <http://araw.med.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>

3) RESULTATS

3.1 Population de l'étude et circonstances de naissance

Lors de la mise en place de cette étude, nous souhaitions évaluer la valeur prédictive du nouvel algorithme sur une durée de 6 mois. L'étude était initialement prévue du 1^{er} mars au 30 septembre. Une fois les statistiques terminées, tous les nouveau-nés infectés avaient une PCT positive et notre algorithme était bien plus spécifique que l'actuel. Peu de temps après, une infection materno-fœtale avec une PCT négative a été diagnostiquée. Au vue de cette nouvelle information, nous avons décidé de reprendre notre étude afin d'intégrer cet enfant à notre cohorte. La nouvelle étude se déroula donc du 1^{er} mars au 16 novembre 2011 et comprends 1280 nouveau-nés. Ces nouveau-nés étaient classés à risque d'infection materno-fœtale par l'équipe médicale. Ils ont tous bénéficié d'un dosage de la procalcitonine au cordon. Parmi eux, 13 ont été exclus pour cause de données manquantes. Notre étude comprends 1267 enfants sur 2799 enfants nés pendant cette étude à la maternité du CHU de Nantes (soit 45,3%)[Annexe 3].

3.2 Données générales de la population

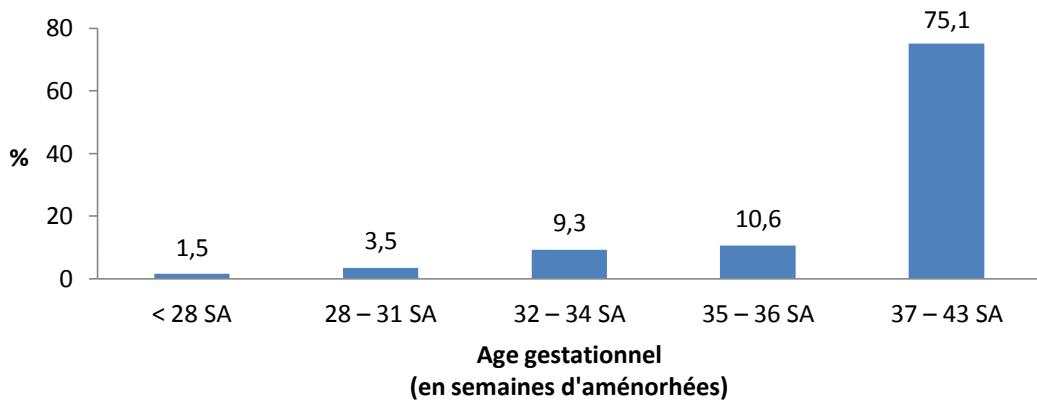
Le tableau I , les figures 1 et 2 présentent les caractéristiques de notre population de nouveau-nés suspects d'Infection materno-fœtale.

Tableau I : Données générales de la population étudiée

Caractéristiques	Nouveau-nés (%)	Prématurés (%)	A terme (%)
Suspicion d'IMF	1267 (45,3)	315 (24,9)	952 (75,1)
Rupture de la poche des eaux prématurée	484 (38,2)	92 (29,2)	392 (41,2)
- supérieure à 12h	212 (16,7)	28 (8,8)	184 (19,3)
- supérieure à 18h	272 (21,4)	64 (20,3)	208 (21,8)
Couleur du liquide amniotique			
- clair	1008 (79,5)	304 (96,5)	704 (74,0)
- autre	259 (21,5)	11 (3,5)	248 (26,0)
Rupture de la poche des eaux avant 37	33 (2,6)	33 (10,5)	0
SA sans antibiothérapie			
Température maternelle supérieure à 38°	60 (4,7)	6 (1,9)	54 (5,7)
sans APD ou supérieure à 38,5° avec			
APD			
Prélèvement vaginal positif à streptocoque B sans antibioprophylaxie complète	140 (11,0)	34 (10,8)	106 (11,1)
Antécédent d'IMF à SGB sans antibioprophylaxie complète	7 (0,5)	1 (0,3)	6 (0,6)
Bactériurie positive à SGB pendant la grossesse sans antibioprophylaxie complète	9 (0,7)	3 (0,9)	6 (0,6)
Antibiothérapie prénatale	562 (44,3)	120 (38,1)	442 (46,4)
Anomalies du rythme cardiaque fœtale sans explication obstétricale	376 (29,7)	66 (20,9)	310 (32,6)
Chorioamniotite	10 (0,8)	10 (3,2)	0
Facteurs de risques prématernels ≥ 2	446 (35,2)	176 (55,9)	270 (28,4)
Age gestationnel (SA)	38,19 +/- 3,1	33,7 +/- 2,7	39,6 +/- 1,22
Poids de naissance (grammes)	2954 +/- 744	2002 +/- 650	3269 +/- 446
Apgar à 5min < 7	69 (5,5)	34 (10,8)	35 (3,7)
Nouveau-nés symptomatiques	148 (11,7)	108 (34,3)	40 (4,2)
Procalcitonines positives (≥0,6mg/ml)	33 (2,6)	16 (5,1)	17 (1,8)
Liquides gastriques	1215 (95,8)	297 (94,3)	918 (96,4)
-direct positif	237 (19,5)	41 (13,0)	196 (20,6)
-culture positive	184 (15,1)	30 (9,5)	154 (16,2)
Bilans infectieux (n°1)	528 (41,6)	237 (75,2)	291 (30,6)
Hospitalisation nouveau-nés	230 (18,1)	152 (48,2)	78 (8,2)
Hospitalisation (jours)	3,6 +/- 10,48	13 +/- 17,6	0,9 +/- 4,4
Infection materno-fœtale certaine	2 (0,16)	1 (0,3)	1 (0,1)
Infection materno-fœtale probable	6 (0,4)	4 (1,3)	2 (0,2)

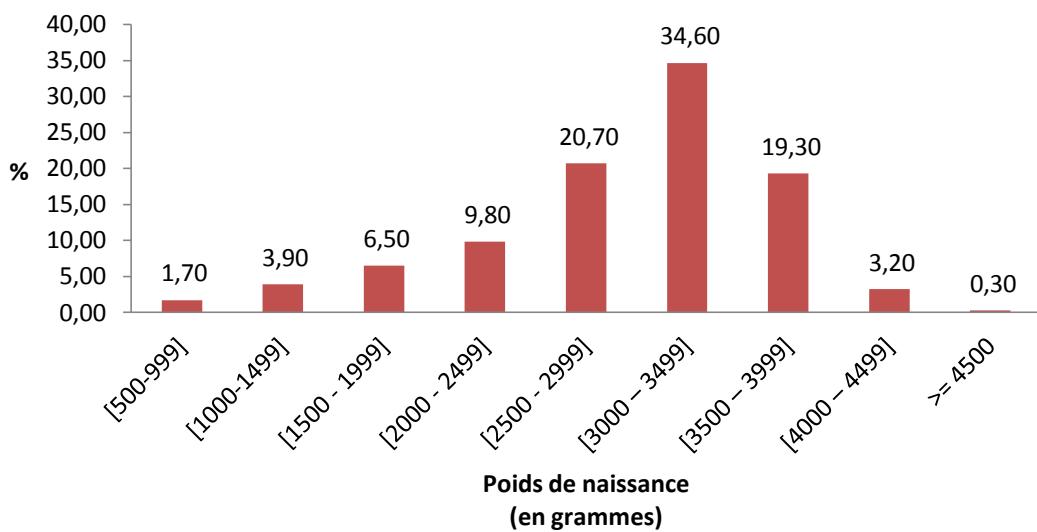
Notre population comprend 315 prématurés soit 24,9% de notre échantillon. La prématuroté avant 35SA (soit 14,3% de notre population) fait partie des critères majeurs d'une IMF. La rupture de la poche des eaux supérieure à 18h en fait aussi partie. Dans notre étude 21,4% de la population était concernée. Plus le nombre de facteurs de risques augmentent, plus le risque que l'enfant soit atteint d'une IMF est important.

Figure 1 : Age gestationnel de la population étudiée



Nous voyons donc que notre population est composée à 75,1% d'enfants à terme. L'extrême prématuroté (<28 SA) concerne 1,5% de la population.

Figure 2 : Poids de naissance de la population étudiée



3.3 Les différents facteurs de risques d'IMF de notre population

Tableau II : Classement des facteurs de risques de la population étudiée

	Population totale (%)
FDR=0	147 (11,6)
FDR=1	671 (52,9)
Température maternelle supérieure à 38°	17 (2,5)
Prématurité	131 (19,5)
Rupture de la poche des eaux	246 (36,6)
Supérieure à 12h	119 (17,7)
Supérieure à 18h	127 (18,9)
Liquide méconial ou teinté	91 (13,6)
ATCD IMF à SGB	2 (0,3)
RPM<37SA sans ATBpro	0 (0)
PV+ à SGB sans ATBth	66 (9,8)
Bactériurie+ SGB sans ATBth	3 (0,4)
ARCF	115 (17,1)
Chorioamniotite	0 (0)
FDR≥2	449 (35,5)
Température maternelle supérieure à 38°	43 (9,6)
Prématurité	184 (41,0)
Rupture de la poche des eaux	238 (53,0)
Supérieure à 12h	93 (20,7)
Supérieure à 18h	145 (32,3)
Liquide méconial ou teinté	168 (37,4)
ATCD IMF à SGB	5 (1,1)
RPM<37SA sans ATBpro	33 (7,3)
PV+ à SGB sans ATBth	74 (16,5)
Bactériurie+ SGB sans ATBth	6 (1,3)
ARCF	261 (58,1)
Chorioamniotite	10 (2,2)

Dans notre population, les nouveau-nés ayant un seul facteur de risque étaient les plus nombreux (52,9%) et le plus fréquemment retrouvé était la rupture de la poche des eaux. Lors

de la présence d'au moins deux facteurs de risque, la rupture de la poche des eaux ainsi que les anomalies du rythme cardiaque fœtal sans explication obstétricale sont le plus souvent retrouvés.

La chorioamniotite a été retrouvé uniquement chez les enfants nés prématurément.

11,6% des nouveau-nés ont été classés comme suspects pour une IMF bien qu'ils n'aient aucun facteur de risque (selon les recommandations de l'ANAES).

3.4 Description des nouveau-nés infectés

Tableau III : Description des nouveau-nés infectés (% ou extrêmes)

Infectés (n=8)		
Age gestationnel (SA)	36,5	(26,28-41,42)
Poids (g)	2938	(905-4300)
FDR \geq 2	6	(75%)
Apgar < 7 à 5min	3	(37,5%)
ATB pré-natale complète	3	(37,5%)
Symptomatique	4	(50%)
Décès	1	(12,5%)
Durée Hospitalisation	8,2	(1-19)
Hémoculture positive	2	(25%)
LG positif	6	(75%)
PCT au cordon (ng/mL)	34,3	(0,097-160,84)

Dans notre étude, sur 1267 enfants suspects d'IMF, 2 ont développé une infection certaine et 6 une infection probable. Parmi les 8 enfants infectés, 37,5% étaient prématurés dont un né avec une prématurité extrême qui est décédé à 7 jours de vie.

Au niveau de l'anamnèse, 75% avaient deux ou plus facteurs de risques et la moitié des enfants étaient symptomatiques 2h après leurs naissances. Pour 3 d'entre eux, une

antibioprophylaxie a été débutée avant la naissance. Une PCT a été prélevée par erreur sur un cordon de nouveau-né ne présentant aucun facteur de risque. Cet enfant n'a pas eu de liquide gastrique. Il s'est révélé symptomatique à 5 heures de vie et sa PCT était positive. Il a donc été mis sous antibiothérapie.

Sur le plan paraclinique, un liquide gastrique positif a été retrouvé chez 71,4% des nouveau-nés infectés. Pour 2 d'entre eux, l'hémoculture était positive au même germe que celui retrouvé dans le liquide gastrique : un enfant avait une infection certaine à Streptocoque B et l'autre avait une infection à Streptocoque du groupe *Mitis Oralis*.

La PCT était au dessus des normales dans 7 cas sur 8 avec des valeurs comprises entre 0,097 et 160,84ng/ml.

La CRP était, à chaque fois, élevée au premier et au second dosage.

7 des 8 nouveau-nés infectés n'ont présenté aucune séquelle. Ils ont été traités par Claforan® ou Clamoxyl®.

3.5 Résultats des liquides gastriques prélevés

Tableau IV : Description des liquides gastriques

Liquide gastrique n=1215	Population(%)	Infectés n= 7	Sains n= 1208
Direct positif	237 (19,5)	6 (85,7)	231 (19)
CGP	48 (3,9)	4 (57,1)	44 (3,6)
BGN	13 (1,1)	1 (14,2)	12 (1,0)
Plurimicrobien	20 (1,6)	1 (14,2)	19 (1,6)
Autres	156 (12,8)	0 (0)	156 (12,9)
Culture positive	184 (15,1)	5 (71,4)	179 (14,8)
Streptocoque B	34 (18,4)	3 (42,8)	31 (2,6)
Escherichia Coli	110 (59,8)	0 (0)	110 (9,1)
Plurimicrobien	3 (1,6)	0 (0)	3(0,2)
Autres	37 (20,1)	3 (42,8)	34 (2,8)
Conformité direct/culture	42 (17,7)	4 (66,6)	38 (16,5)

Lors de notre étude, 1215 nouveau-nés ont bénéficié d'un liquide gastrique. Le direct était positif pour 19,5% d'entre eux et 15,1% des cultures étaient positives. *E.coli* est la bactérie la plus souvent documentée dans 59,8% des cultures positives avant le Streptocoque B qui est présent dans 18,4%. Lorsqu'un direct est positif à un cocci gram positif, le Streptocoque B est retrouvé dans 70,8% des cultures.

La culture est positive à *E.coli* dans 9% des liquides gastriques réalisés.

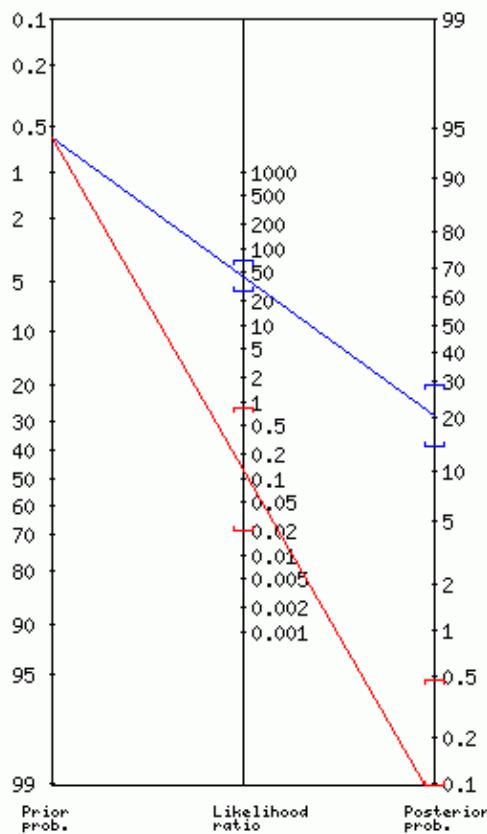
Parmi les nouveau-nés infectés, 7 ont eu un liquide gastrique. Dans 85,7%, le direct était positif et dans plus de la moitié des cas un cocci gram positif était isolé. La culture ne se révélait positive à streptocoque B que pour 50% des directs positifs. Les cultures ont retrouvé 3 fois du streptocoque B, un streptocoque D et un Streptocoque du groupe *Mitis Oralis*.

Parmi les enfants sains, 14,8% d'entre eux ont une culture positive dont 61,8% à *E.coli*.

3.6 Description de la valeur diagnostique de la procalcitonine

Les valeurs de la PCT sont comprises entre 0,007ng/l et 160,84ng/l, la médiane se situe à 0,152ng/ml. 2,6% de notre population avait une PCT au dessus de la normale (0,6ng/l). Parmi les 33 nouveau-nés ayant une procalcitonine élevée, 7 sont infectés. Sur les 26 enfants étant de faux positifs, 2 n'ont aucun facteur de risque, 11 en ont un et 11 en ont deux ou plus.

Figure 3 : Valeur diagnostique de la PCT à l'aide du nomogramme de Bayes



Ce nomogramme se base sur toutes les valeurs de la PCT ainsi que sur le statut infectieux des nouveau-nés. La probabilité pré-test correspond au pourcentage d'infectés dans notre population. Ici elle est égale à 0,6% (8/1267).

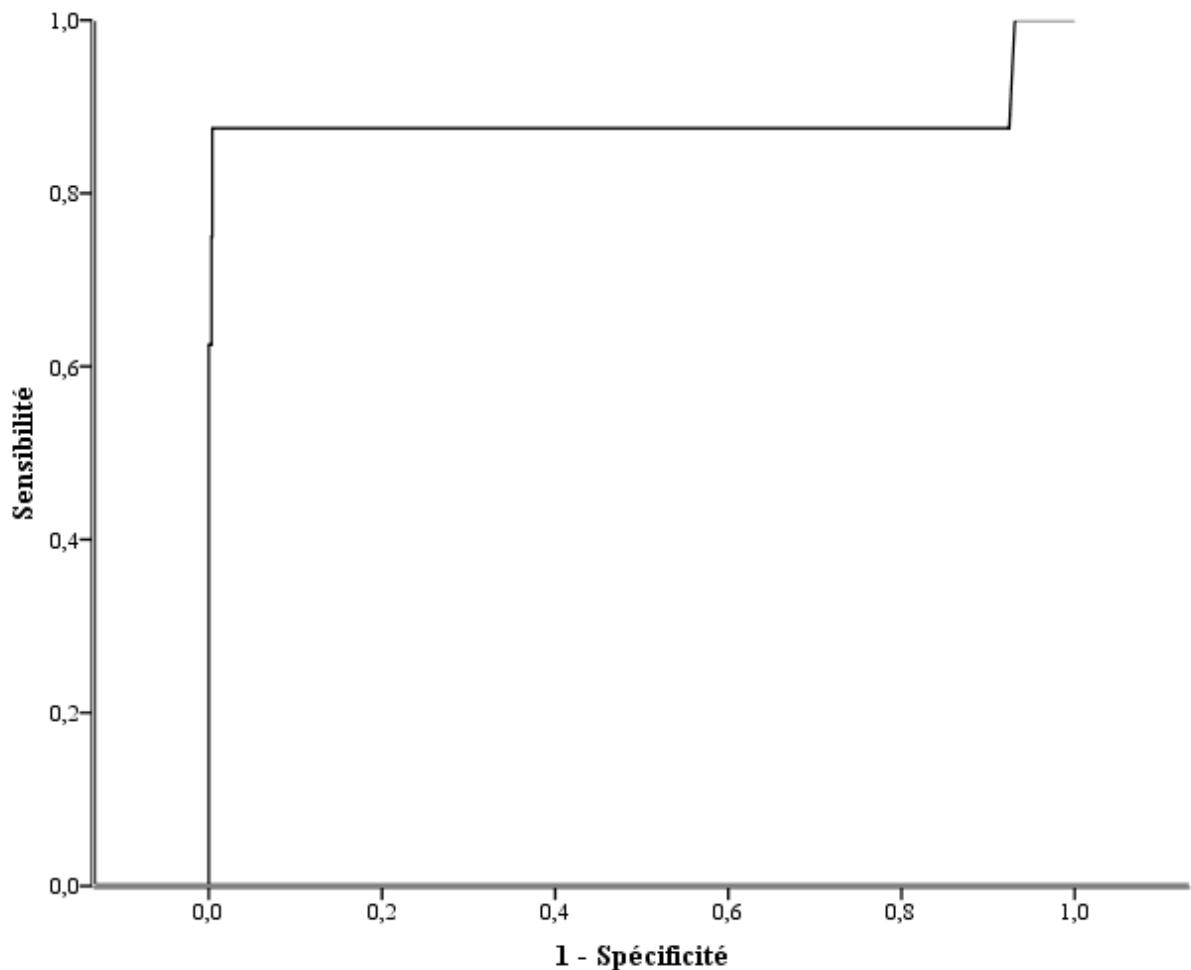
La probabilité post test correspond au risque d'avoir un enfant infecté si le test est positif ou correspond au risque d'avoir un enfant infecté si le test est négatif. Pour la procalcitonine, la probabilité post test est de 20% quand le test est positif et proche de 0% lorsqu'il est négatif. On a donc un risque sur 5 d'avoir un enfant malade si sa PCT est positive.

Le risque d'être infecté est multiplié par 33 si la PCT est positive.

La spécificité de la PCT est de 98% avec IC95% [96,9 – 98,5].

La sensibilité de ce test est de 87,5% avec IC95% [52,9 – 97,7] car une procalcitonine négative a été retrouvé chez un enfant avec une infection materno-fœtale probable.

Figure 4 : Courbe ROC de la PCT

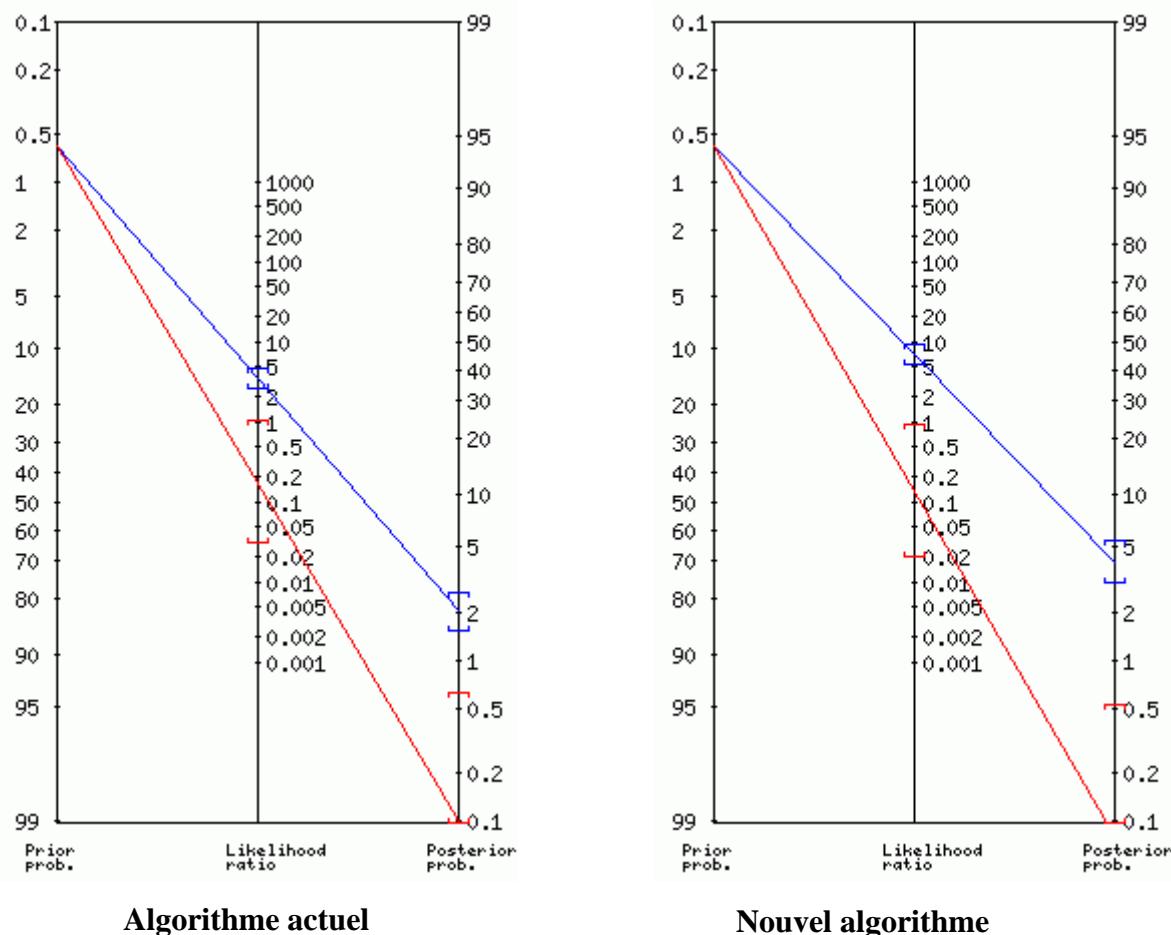


En comparant toutes nos données, l'aire sous la courbe de la PCT était de 0,88 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,86-0,90]. La variation brutale de la courbe est expliquée par l'unique faux négatif de notre cohorte.

3.7 Description de la valeur diagnostique des 2 algorithmes

Le but de notre étude est de vérifier la valeur diagnostique d'un nouvel algorithme par rapport à l'actuel. La probabilité post test est calculée à l'aide du nomogramme de Bayes.

Figure 5 : Valeurs diagnostiques de chaque algorithme



Algorithme actuel

Nouvel algorithme

La probabilité pré test correspond aux prévalences. Pour nos 2 algorithmes, celle-ci est identique (0,6%).

Dans l'algorithme actuel, la probabilité post test est de 2% avec un IC 95% [2 - 3] lorsque le test est positif et proche de 0% lorsque celui-ci est négatif. Dans le nouvel algorithme, la probabilité post test est de 4% avec un IC 95% [3 - 5] lorsque le test est positif et proche de 0% [0 - 1] lorsqu'il est négatif. Il y a donc 2 fois plus de chance d'avoir un enfant infecté avec un test positif avec le nouvel algorithme versus l'actuel.

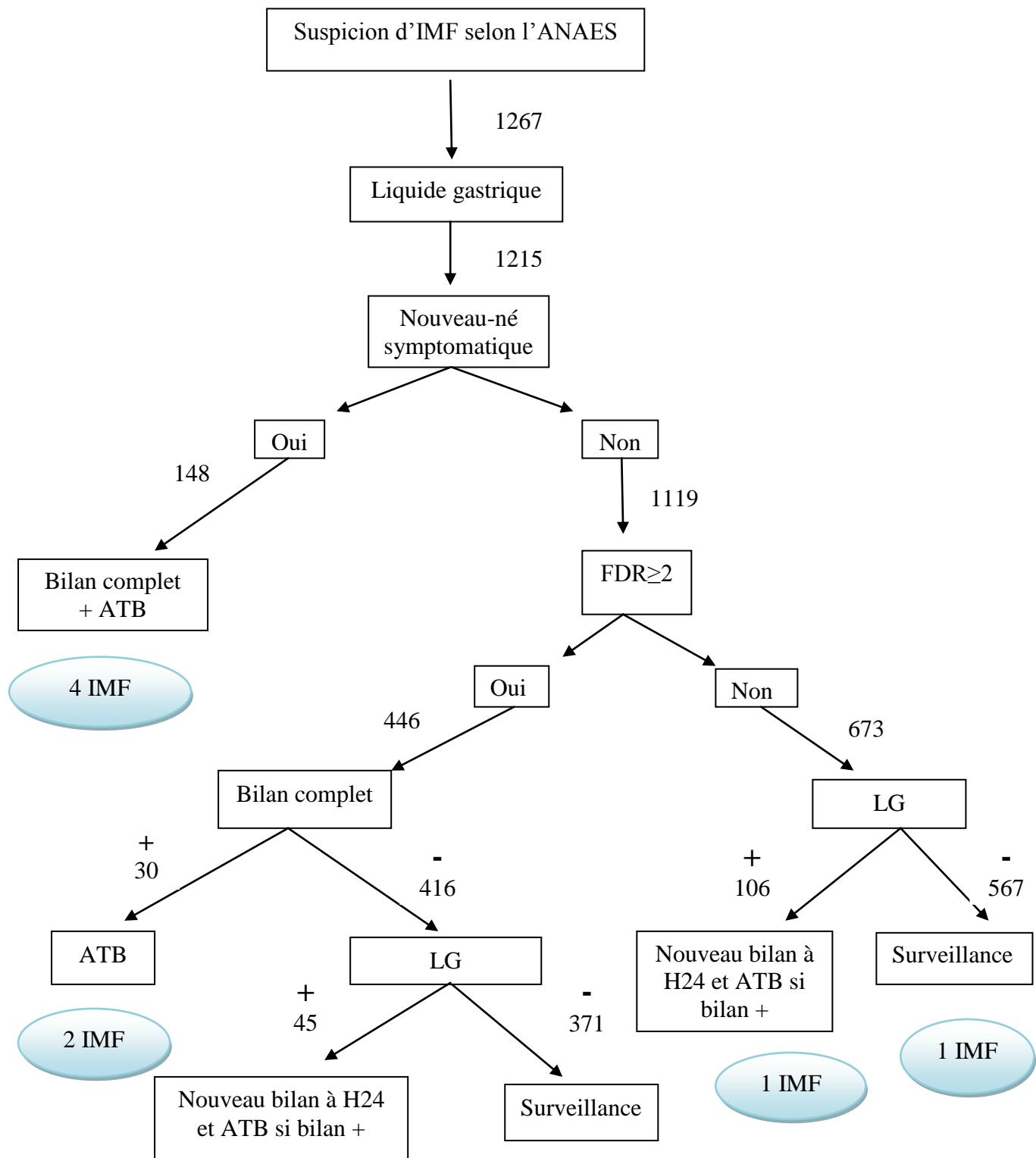
Le nouvel algorithme est apparu aussi sensible (87,5% IC95% [0,5291 - 0,9776]) que l'algorithme actuel pour détecter une infection materno-fœtale précoce. La spécificité est de 87,3% avec un IC95% [85,4 – 89,0] versus 74,4% avec un IC95% [71,9 – 76,8].

Selon le test de Chi² pour données non appariées, la différence entre les 2 spécificités des algorithmes est significative ($p= 0,0000001$).

D'après le test de t pour données appariées, les rapports de vraisemblances sont significativement différents ($p= 0,0000001$).

3.8 Description de notre population grâce à l'algorithme actuel

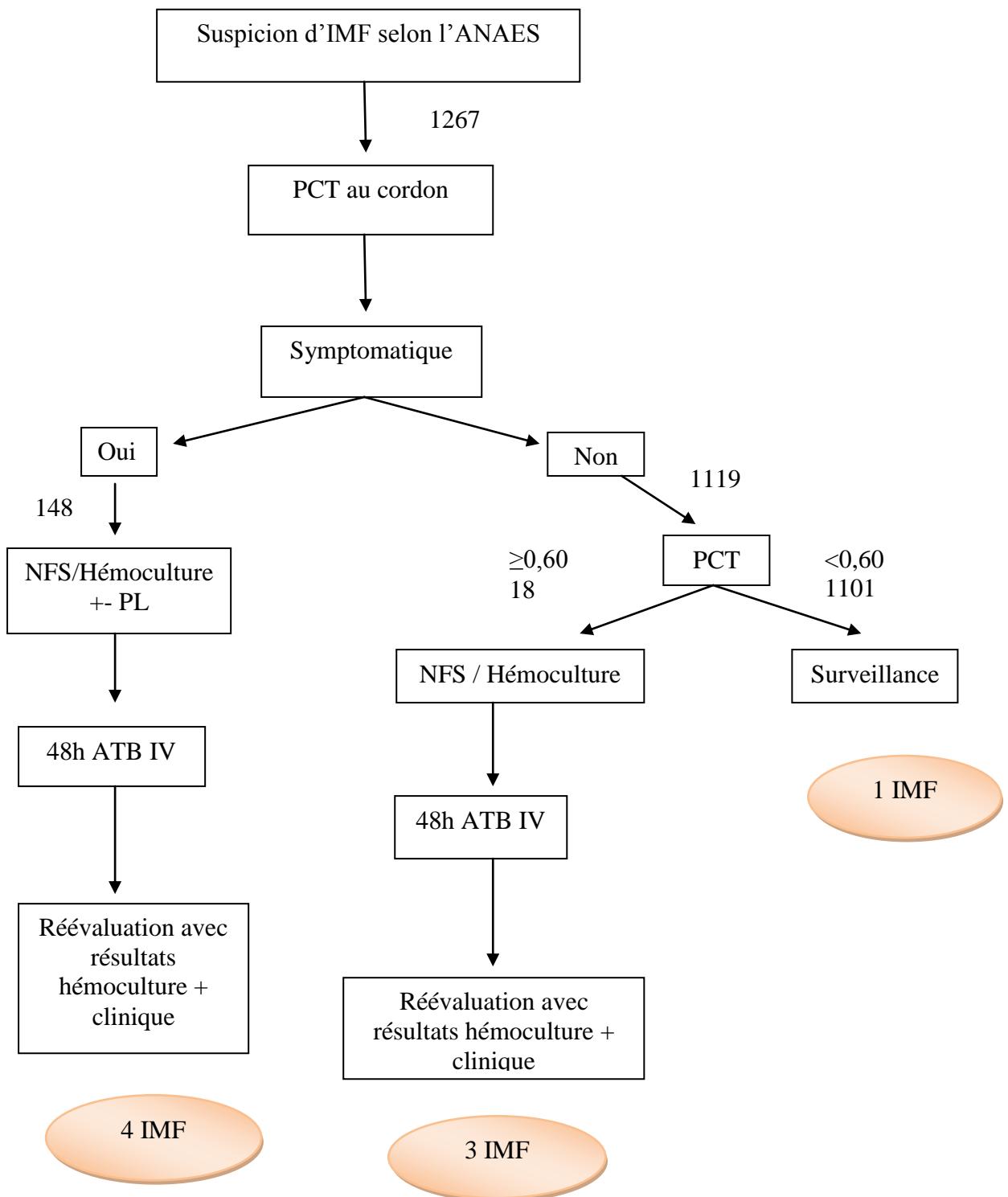
Figure 6 : Algorithme actuel



1 IMF a moins de 2 facteurs de risques et son liquide gastrique s'est révélé négatif.

3.9 Résultats de notre étude grâce à l'algorithme évalué

Figure 7 : Nouvel algorithme



Un nouveau-né infecté a été diagnostiqué grâce à la surveillance habituelle en suites de couches et non grâce à la procalcitonine qui s'est révélée négative.

3.10 Bilans biologiques réalisées avec les 2 algorithmes (NFS, CRP, Hémoculture)

Tableau V : Nombre de premiers bilans réalisés suivant l'algorithme

	Algorithme actuel n= 1267 (%)	Nouvel algorithme n= 1267 (%)
Bilan n°1	534 (42,1)	166 (13,1)

La réalisation de bilans infectieux passerait de 42,1% dans l'algorithme actuel 13,1% dans le nouvel algorithme.

3.11 Comparaison du nombre d'antibiothérapie réalisé avec chaque algorithme

Tableau VI : Nombre d'antibiothérapie réalisé selon l'algorithme choisi

	Algorithme actuel n= 1267 (%)	Nouvel algorithme n= 1267 (%)
Antibiothérapie	212 (16,7)	166 (13,1)

L'antibiothérapie diminuerait de 21,7% avec le nouvel algorithme. Cette différence est significative ($p= 0,0000001$).

3.12 Coûts de revient des différents algorithmes

Tableau VI : Coûts des bilans selon l'algorithme

	Nombre de bilans (prix)	
	Algorithme actuel	Nouvel algorithme
Biologique complet (NFS + CRP + Hémoculture = 34 €)	534 (18 156 €)	166 (5 644€)
Second Bilan (NFS + CRP =12,4€)	366 (4 538,4€)	0
Liquide gastrique (28,8 €)	1215 (34 992 €)	0
Antibiogramme de liquide gastrique (7,2 €)	184 (1 324,8 €)	0
PCT (21,6 €)	0	1267 (27 367,2 €)
Placentoculture (27 €)	1215 (32 805 €)	60 (1 620 €)
Total des examens complémentaires	91 816,2 €	34 631,2 €

Sur la période de notre étude, avec le nouvel algorithme ainsi qu'avec une limitation des placentocultures, une économie de 57 185€ aurait pu être réalisée. Elle comprend uniquement les bilans biologiques et bactériologiques. En réalité elle est plus importante car il faut aussi prendre en compte les coûts de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation associée.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Nos résultats permettent de montrer que le nouvel algorithme proposé intégrant précocement la PCT au cordon possède une bonne valeur diagnostique. Il permettrait de dépister autant d'IMF que l'algorithme actuel tout en diminuant nettement le nombre de bilans infectieux réalisés (13,1% versus 42,1%) ainsi que le coût pour la Sécurité Sociale.

Dans notre étude nous avons diagnostiqué 8 enfants infectés dont 2 certains soit une incidence de 0,71 % pour les infections certaines et de 2,1 % pour les infections probables. Ce résultat est très proche de ce que la littérature nous rapporte. L'ANAES en 2002 base ses recommandations sur 1-4 % naissance d'infection certaine et 3-8 % d'infection probable [2]. En 2010, Joram et al retrouvent un taux de 0,24 % d'infection certaine et 2 % d'infection probable [1] alors que les données américaines de 2010 [5] rapportent 0,34 - 0 ,37 % d'infection certaine. Cependant il est important de souligner que cette dernière étude ne se base que sur les infections certaines dues au streptocoque B et que le diagnostic d'infection probable ne peut se faire car aucun liquide gastrique n'est réalisé [5, 8].

Le nouvel algorithme, élaboré par Mathilde Cottineau, ne prends plus en compte le liquide gastrique mais y intègre la procalcitonine. La sensibilité ne varie pas d'un algorithme à l'autre (87,5%) par contre la spécificité est de 87,3% versus 74,4%. Cette différence est significative ($p=0,0000001$). Grâce au nomogramme de Bayes, nous avons vu que lorsque la PCT est en dessous de la valeur seuil, le risque est très faible (proche de zéro) que le nouveau-né soit infecté. Il nous démontre aussi que lorsque la PCT est supérieure à 0,6ng/mL, le nouvel algorithme permet de dépister deux fois plus d'enfants infectés par rapport à l'utilisation de l'algorithme actuel.

Nos deux algorithmes ne sont fiables qu'à 87,5% car un nouveau-né dans chaque prise en charge a été « oublié ».

Avec l'algorithme actuel, un nouveau-né infecté n'a pas été diagnostiqué car le liquide gastrique n'a pas été prélevé. D'après l'anamnèse du dossier médical, l'enfant est né à 39 SA et 2jours, pesait 3385grammes, son Apgar à 5minutes était à 10 et il n'avait pas bénéficié d'une antibioprophylaxie prénatale. La procalcitonine a été prélevée pour anomalie du rythme cardiaque et lactates augmentés. A la naissance on retrouve un circulaire du cordon. La procalcitonine est élevée (2,95mg/mL). Ce nouveau-né est asymptomatique. Une hémoculture

ainsi qu'une CRP seront prélevées à 5h de vie devant une légère hypotonie axiale. Elles sont négatives toutes les deux. La CRP à 24h de vie se révèle positive (CRP= 49,7 mg/L). L'enfant a été traité tout de suite après la naissance pendant 4jours par Claforan® en intra-veineux puis 6jours en per-os. Il est resté 4 jours hospitalisé en néonatalogie.

Avec le nouvel algorithme, un nouveau-né asymptomatique probablement infecté a eu une procalcitonine négative (PCT= 0,097ng/mL) et la culture du liquide gastrique était positive à streptocoque B. Cet enfant est né à 41 SA et 4jours et pesait 4455 grammes. Une antibioprophylaxie a été réalisée lors du travail pour antécédent d'un prélèvement positif à streptocoque B lors de la précédente grossesse. Son Apgar à la naissance était de 10 et il n'a pas été symptomatique par la suite. Un bilan d'IMF a été prélevé au vue de la présence d'un liquide amniotique méconial ainsi que des ARCF non expliquées. Son hémoculture et sa NFS étaient négatives. Sa CRP était négative à H12 mais à H24 elle était à 74mg/L. Il a été traité 1jour en IV par Claforan® et 4jours en per-os. Cet enfant a été traité par précaution en per-os et non en IV car il y avait très peu de risque qu'il soit réellement infecté. Il ne présentait aucun signe clinique et sa CRP est redescendue très rapidement. Selon les critères de l'ANAES, on le classe dans les infections probables.

Ces 2 nouveau-nés vont très bien aujourd'hui.

Il est important que la prise en charge des suspicions d'IMF soit la plus proche de la perfection car 10% des nouveau-nés infectés décèdent et 10 à 30% garderont des séquelles surtout en cas de méningite.

Il est essentiel de rappeler que tous les nouveau-nés, qu'ils soient suspects d'IMF ou non, sont surveillés pendant toute l'hospitalisation de la maman par les équipes soignantes (sages-femmes, puéricultrices, auxiliaires-puéricultrices). Pour les enfants suspects d'IMF, leur vigilance est accrue car 95% des enfants infectés sont symptomatiques dans les 48 premières heures [2].

Le nombre de bilan varie considérablement d'un algorithme à l'autre. Il diminue de 69% pour le premier bilan avec l'utilisation du nouvel algorithme. La limitation des bilans sanguins est un critère important puisque leur pratique peut-être techniquement difficile et qu'ils causent une douleur et un stress néonatals. De plus, chez les plus petits d'entre eux ils peuvent provoquer une anémie ainsi qu'une spoliation sanguine.

L'antibiothérapie varie aussi d'une prise en charge à une autre. Avec l'algorithme actuel, le nombre d'antibiothérapie est de 212 (16,7%) tandis qu'avec l'algorithme évalué il

est de 166 (13,1%). Cette diminution est significative ($p=0,0000001$). La pratique actuelle consiste en l'utilisation des ATB à large spectre pour toute suspicion d'IMF afin de limiter au maximum la multiplication de nombreux germes. Ensuite une modification de l'antibiotique est faite, à l'aide d'un antibiogramme, lorsque la culture est positive. L'étude de Stocker et al [12] montre que 82% des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale sont traités par une antibiothérapie à large spectre alors que seuls 18% d'entre eux sont classés comme infectés probables et uniquement 1% en infectés certains. Cette utilisation abusive pourrait ne pas être sans effet secondaire avec une possible perturbation de l'implantation de la flore digestive entraînant des conséquences sur la santé de l'adulte [4]. Au CHU de Nantes, les pédiatres ont pris l'habitude de ne pas traiter un nouveau-né asymptomatique sans signe de gravité avec un dosage de la PCT bas. Il est important de pouvoir trouver une prise en charge diminuant l'antibiothérapie inutile afin de protéger les organismes de ces nouveau-nés et de réduire les coûts de la prise en charge (médicaments et hospitalisation).

Il paraît, en outre, nécessaire de prendre en compte, dans notre prise en charge, l'impact d'une séparation mère-enfant lors d'une antibiothérapie abusive. En effet, c'est lors de ces premiers jours que le lien mère-enfant se tisse et qu'un allaitement maternel se met en place. Toute séparation entraîne une perturbation de ce lien fragile.

Le prélèvement du liquide gastrique est un geste délétère pour le jeune enfant. Aux USA la politique est beaucoup moins invasive avec la réalisation d'un bilan infectieux ne comprenant pas de liquide gastrique [5]. La clinique de l'enfant prime sur les prélèvements périphériques. Dans notre étude, seulement 17,7% avaient une conformité entre direct et culture. La présence d'*Escherichia Coli* représentait 59,8% des cultures positives et le streptocoque B 18,4%. Cette différence est surtout due à la prévention contre le streptocoque B réalisée en salle de naissance par les sages-femmes. Le liquide gastrique n'a permis d'adapter l'antibiothérapie que chez 3 nouveau-nés (0,2%) : il semble donc nécessaire de s'interroger sur sa fiabilité et sur sa nécessité à le réaliser. Il est important de rappeler que nous sommes un des rares pays à utiliser le liquide gastrique dans l'infection materno-fœtale et que sa lecture est compliquée avec, souvent, une discordance entre le direct et la culture ne permettant pas une antibiothérapie probabiliste à spectre plus étroit. Le prélèvement doit se faire dans de bonnes conditions avec une asepsie totale ce qui est compliqué car celui-ci se fait souvent dans l'urgence juste après un accouchement.

La procalcitonine s'est révélée prédictive de l'infection materno-fœtale. Seulement 26 enfants ont présenté un taux de procalcitonine anormal malgré une absence d'infection.

Grâce au nomogramme de Bayes, nous avons prouvé qu'une procalcitonine positive permet de diagnostiquer une infection materno-fœtale dans 20% des cas et *a contrario* lorsque celle-ci était négative, la présence d'une IMF s'approche de 0%. L'utilisation unique de la PCT diagnostique de façon plus fiable les IMF par rapport au nouvel algorithme (20% versus 4%) mais il est important de prendre en compte les nouveau-nés symptomatiques du fait des conséquences graves d'une IMF non traitée même si une antibiothérapie est inutile.

La courbe ROC nous démontre que la procalcitonine au cordon est fiable lors du diagnostic de l'infection materno-fœtale. L'aire sous la courbe avoisine 0,9 (0,88) ce qui permet de conclure que la PCT est discriminative pour classer les malades et les non-malades.

Chez 7 sujets infectés sur 8, la PCT était nettement au dessus de la valeur seuil fixée à 0,6ng/mL. Elle est comprise entre 0,097 et 160,84. Cependant 5 nouveau-nés sains ont une PCT supérieure à 1,99ng/mL.

L'augmentation de la procalcitonine permet de distinguer les nouveau-nés infectés des nouveau-nés colonisés contrairement au liquide gastrique [7].

De nombreuses études [7,14,15] ont comparé la PCT avec la CRP car ce sont 2 marqueurs d'inflammation. La CRP est une protéine utilisée depuis de nombreuses années et dont le mécanisme est connu. Nous savons que la CRP n'est fiable que 12h après la naissance du nouveau-né dans la prédiction d'une infection materno-fœtale. La PCT est plus récente et moins connue. Dans ces études, la sensibilité de la PCT était toujours supérieure (82 à 88,9%) à la CRP (50 à 73%). La spécificité, quant à elle, était supérieure dans 2 études sur 3 pour la PCT. Aujourd'hui le dosage de la CRP est souvent réalisé à deux reprises afin de voir son évolution : à H12 et à H24. Le résultat est alors fiable. Cependant, surtout lors d'une prématurité, le dosage est fait à H1, ce qui n'est pas logique avec la réponse inflammatoire de la CRP. Dans ces cas là, le dosage de la PCT est plus précoce et plus fiable permettant une meilleure prise en charge par la suite.

Il est important de prendre en compte que la procalcitonine se dose au cordon ombilical lors de la naissance en même temps que les pH sanguins. Ce test est donc non agressif pour le nouveau-né et ne le perturbe pas. L'enfant est, le plus souvent, en peau à peau avec sa mère et ce dosage ne nécessite pas une séparation mère-enfant.

Face aux contraintes budgétaires actuelles des établissements de santé, il nous semble important de prendre en compte la valeur financière du nouvel algorithme. En effet, en plus de

7 mois d'étude une économie de 57 185€ aurait pu être réalisée si cet algorithme avait été utilisé. Celle-ci ne concernerait que les bilans infectieux et ne prendrait pas en compte les cures d'antibiothérapie le plus souvent intra-veineuses, les hospitalisations en néonatalogie... Ce qui reviendrait à une somme bien plus importante. Il est important de rappeler qu'une analyse de liquide gastrique vaut 28,8€ et qu'un dosage de PCT vaut 21,6€, une différence non négligeable au vue du nombre d'examen réalisé par an. De plus, à chaque fois qu'il y a des facteurs de risques d'une IMF, une placentoculture est réalisée alors que, selon les recommandations de l'ANAES, elle ne doit être réalisée que lorsqu'il y a un risque d'une infection hématogène ce qui est plutôt rare (31 185€ d'économie juste en respectant les recommandations). Cependant elle est nécessaire pour diagnostiquer une infection utérine chez les femmes dans le post-partum. Mais il serait intéressant de pouvoir les réaliser de façon plus ciblée et, du coup, de les associer à une hémoculture maternelle.

La limite de notre étude est sa puissance. L'infection materno-fœtale étant un évènement rare, nous avons un nombre de nouveau-nés infectés restreint (n=8). Il semble important de poursuivre cette étude afin d'avoir une vision beaucoup plus globale du diagnostic de la procalcitonine. Pour généraliser cet algorithme à l'ensemble des maternités de France, il serait nécessaire de réaliser plusieurs études parallèles à la notre afin de comparer nos résultats. Cela éviterait le caractère monocentrique de notre étude. De plus, nous avons déjà repris cette étude car un faux-négatif avait été diagnostiqué, il semble donc essentiel de la poursuivre afin de vérifier que ce genre de cas n'est pas trop fréquent.

La sage-femme est l'acteur de santé le plus à même pour faire le diagnostic des facteurs de risques d'IMF pendant le travail mais aussi pendant la grossesse. C'est entre la 34^{ème} et la 37^{ème} semaine d'aménorrhées que le dépistage du streptocoque B se réalise. Les professionnels qui le réalisent anticipent la conduite à tenir lors de l'accouchement. Lors de l'admission d'une femme en travail, la sage-femme doit analyser de façon attentive les différents facteurs de risques d'IMF afin de pouvoir adapter ses soins. Les plus fréquents sont la rupture de la poche des eaux et le prélèvement vaginal positif à streptocoque B. Au CHU de Nantes, les recommandations de l'ANAES pour les antibioprophylaxies contre le streptocoque B sont bien respectées [11].

Lors de notre étude, 11,9% des enfants n'avaient pas de facteur de risque répertorié par l'ANAES mais étaient classés comme suspects d'IMF par les SF. La plupart du temps, il s'agissait d'anomalies du rythme cardiaque fœtal sans cause obstétricale. Dès l'apparition

d'une ARCF, une PCT, un LG et une placentoculture sont réalisés, et cela même lorsqu'un circulaire du cordon est retrouvé lors de la naissance. Cette prise en charge est réalisée plus par méconnaissance de la condition « sans cause obstétricale » dans le protocole que par peur de passer à coté d'une IMF.

A contrario, de nombreux nouveau-nés avec une prématurité non consentie n'ont pas de bilan d'IMF fait en salle de naissance alors que l'ANAES le recommande ainsi que le protocole de service.

Cependant, l'analyse des pratiques montre que les sages-femmes du CHU de Nantes respectent globalement bien les recommandations de l'ANAES.

CONCLUSION

Cette étude monocentrique prospective nous a permis de montrer qu'un nouvel algorithme de prise en charge de l'infection materno-fœtale intégrant un nouveau facteur est possible. La médecine progresse de jour en jour et il est essentiel d'adapter nos pratiques et de les faire évoluer. L'infection materno-fœtale est un vrai fléau pour la population avec des conséquences irrémédiables sur la vie future des enfants. La procalcitonine est un nouveau marqueur permettant de réaliser le diagnostic difficile que représente l'infection materno-fœtale. Ce nouvel algorithme permettrait de diminuer aussi le nombre de bilans et d'antibiothérapies ce qui n'est pas sans impact sur l'organisme néonatal ainsi que sur le plan économique.

Afin de valider cette nouvelle prise en charge, il est essentiel de l'étendre au plan national pour avoir la plus grosse cohorte possible. Une demande de financement auprès du PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) pour 2013 a été demandé afin de tester cet algorithme dans toutes les maternités HUGO (Hôpitaux Universitaires Grand-Ouest : Brest, Tours, Rennes, Nantes, Angers, Poitiers) ce qui représente plus de 20 000 naissances par an.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) JORAM N, MULLER J-B, DENIZOT S ET AL. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections : a 4 year university hospital cohort study. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis.* 2011.p. 1005-13
- 2) 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
- 3) AUJARD Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. *Encycl Med Chir*, 2011, Pédiatrie, 4-002-R-90
- 4) GRAS-LE GUEN C, LAUNAY E, COLAS H ET AL. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. *J Anti-infectieux*, 2011 Juin;(13) :p103-8
- 5) VERANI J.R., MCGEE L, SCHRAG S.J . Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 59(RR-10): p. 1-36.
- 6) BALLOT D.E, PEROVIC O, GALPIN J ET AL. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J.* 2004 Oct;94(10):851-4.
- 7) 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 Ed.* 2006 Jan;91(1):F65-6.
- 8) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of perinatal group B streptococcal disease : a public health perspective. *MMWR Recomm Rep* 1996;45:1-24

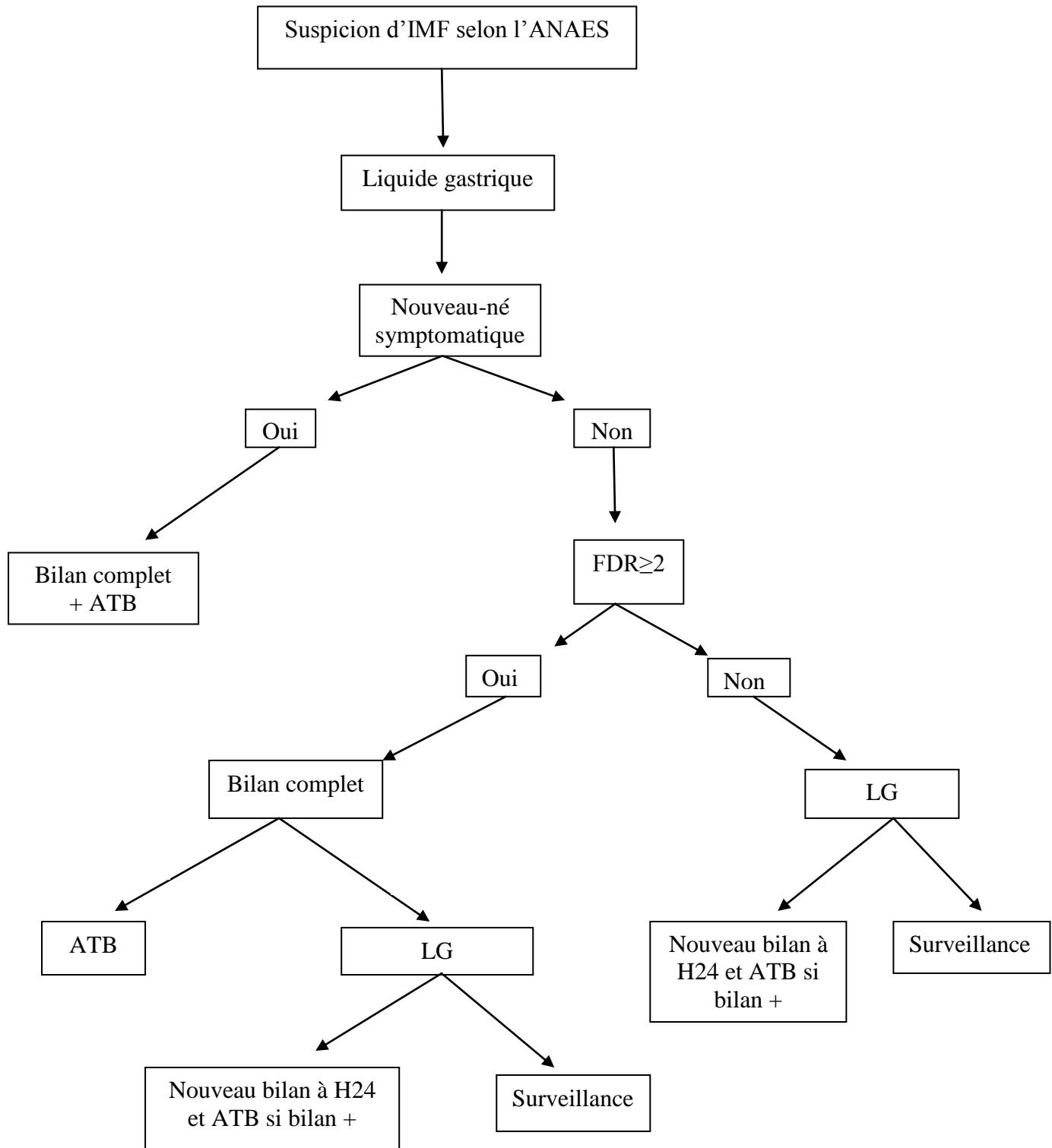
- 9) STOCKER M, HOP WC, VAN ROSSUM AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr.* 2010 Dec 8;10:89.
- 10) COTTINEAU M. Valeur diagnostique des critères de suspicion d'infection bactérienne néonatale 9ans après les recommandations de l'ANAES. Mémoire sage-femme: Nantes,2010,p 43
- 11) GRIMAUT H. Audit des recommandations HAS/ANAES 2001 relatives à la prévention de l'infection materno-foetale à Streptocoque B dans les Pays de la Loire. DES de pédiatrie : Angers, 2011. p 16-23
- 12) STOCKER M., FONTANA M., EL HELOU S. ET AL. Use of procalcitonin-guided decisionmaking to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*, 2010. 97(2): p. 165-74.
- 13) LOPEZ SASTRE JB, SOLIS DP, SERRADILLA VR ET AL. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007 Feb 26;7:9.
- 14) BOO NY, NOR AZLINA AA, ROHANA J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med J.* 2008 Mar;49(3):204-8.
- 15) CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A ET AL. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003 Jan;49(1):60-8
- 16) CHIRICO G, LODA C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr Rep.* 2011 Feb 24;3(1):e1

- 17) Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics*. 1997 Mar;99(3):489-96.
- 18) BLOND MH, POULAIN P, GOLD F ET AL. Infection bactérienne maternofoetale. *Encycl Med Chir* 2004. 5-040-c-10
- 19) THIBAUDON BAVEUX C, STROEBEL NOGUER A, BOULARD MALLET .I ET AL. Prévention des infections bactériennes néonatales précoces à streptocoque B : L'expérience du CHRU de Lille en 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008 ;37(4);392-99.
- 20) LABENNE M, MICHAUT F, GOUYON J-B. Observance et impact des recommandations concernant l'antibiothérapie des infections materno-foetales précoces (ANAES 2002). In XXXIVe Journées Nationales de Médecine Périnatale. Arnette Rueil-Malmaison 2004 : 51-62
- 21) LEJEUNE V, REGNIER I, HUOUT A ET AL. L'antibioprophylaxie des infections materno-foetales à streptocoque B a-t-elle changé l'épidémiologie des infections materno-foetales ? In XXXIVe Journées Nationales de Médecine Périnatale. Arnette Rueil-Malmaison 2004 : 75-82
- 22) ENGUIX A, REY C, CONCHA A ET AL. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001 Jan;27(1):211-5
- 23) CETINKAYA M, OZKAN H, KÖKSAL N ET AL. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol*. 2009 Mar;29(3):225-31.
- 24) HATHERILL M, TIBBY SM, SYKES K ET AL. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*. 1999 Nov;81(5):417-21.

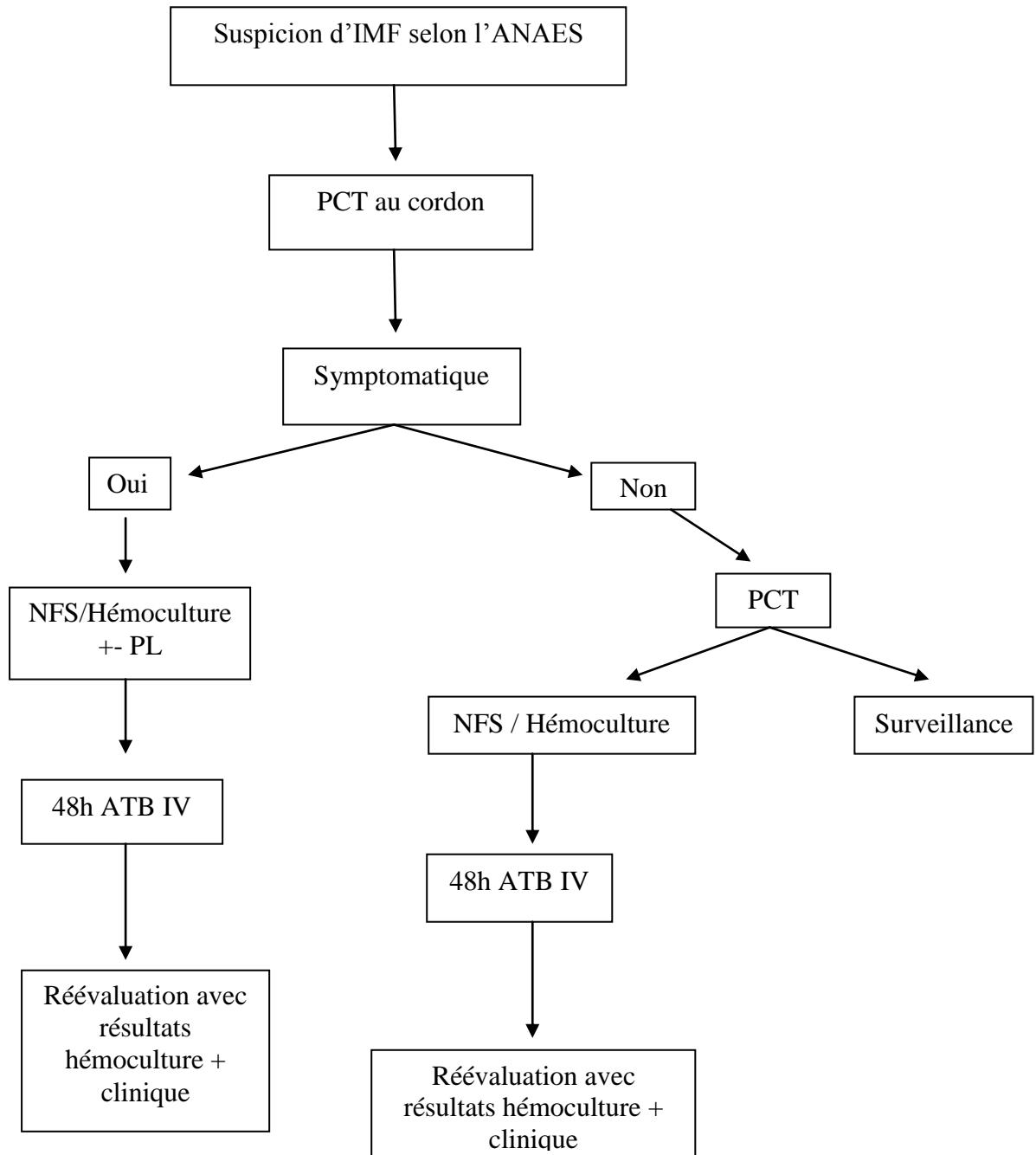
- 25) KORDEK A, HAŁASA M, PODRAZA W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(8):1143-8.
- 26) SACHSE C, DRESSLER F, HENKEL E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem.* 1998 Jun;44(6 Pt 1):1343-4.
- 27) GENDREL D, ASSICOT M, RAYMOND J ET AL. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996 Apr;128(4):570-3
- 28) TURNER D, HAMMERMAN C, RUDENSKY B ET AL. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Jul;91(4):F283-6.
- 29) LÓPEZ SASTRE, JBPÉREZ S, ROQUES SERRADILLA V ET AL. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr.* 2006 May 18;6:16.
- 30) LEROY S, ROMANELLO C, GALETTO-LACOUR A. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr.* 2007 Jan;150(1):89-95.
- 31) ASSUMMA M, SIGNORE F, PACIFICO L ET AL. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem.* 2000 Oct;46(10):1583-7.
- 32) MARTIN-DENAVIT T, MONNERET G, LABAUNE JM ET AL. Usefulness of procalcitonin in neonates at risk for infection. *Clin Chem.* 1999 Mar;45(3):440-1.
- 33) BOUYAHIA O, NCIBI N, FEDHILA F ET AL. Value of procalcitonin measurement in maternal fetal infection. *Tunis Med.* 2009 Mar;87(3):191-5
- 34) SCHRAG S.J, PHIL D, ZELL E.R ET AL. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal in neonates. *N Engl J Med* 2002 July; 347(4):233-9

ANNEXES

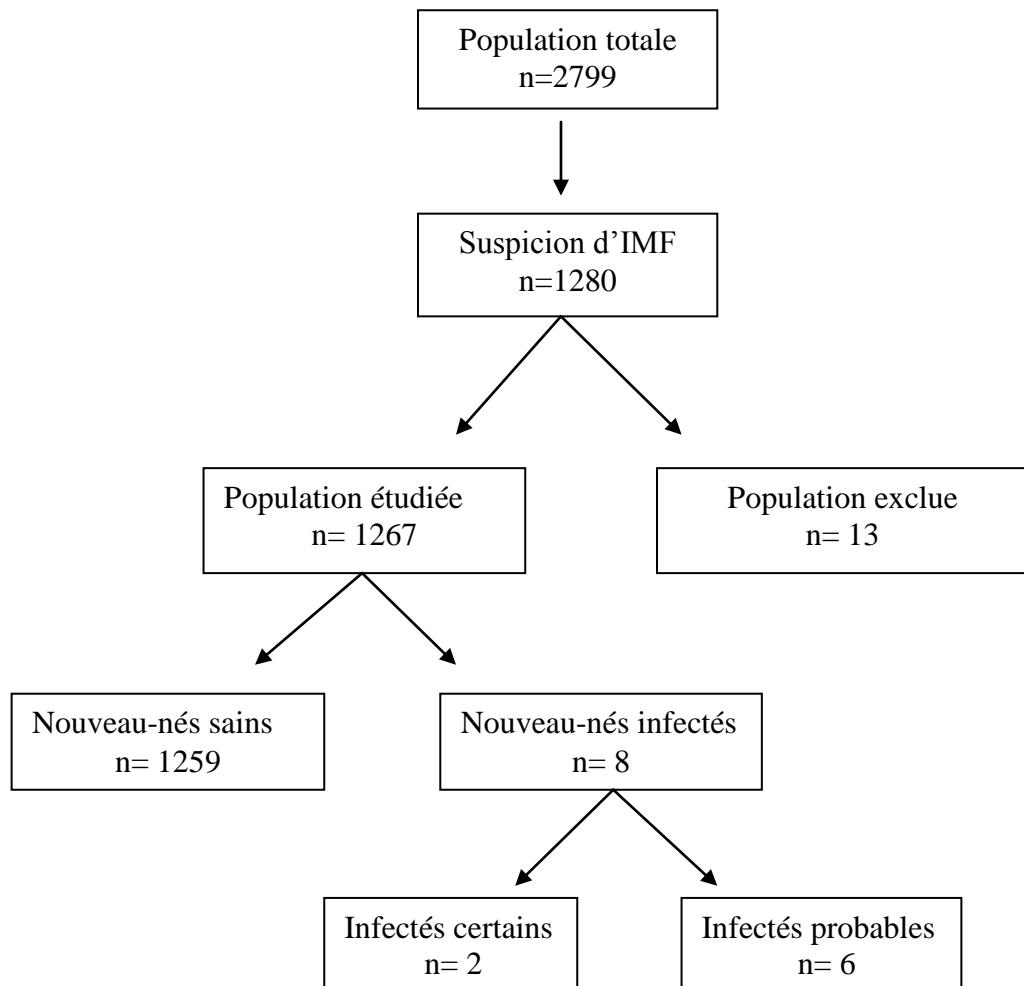
ANNEXE 1 : Protocole de soin actuel



ANNEXE 2 : Protocole de soin évalué



ANNEXE 3 : Diagramme de l'étude



RESUME

L'infection materno-fœtale en France est rare (0,4%) mais grave (10% de décès) et son diagnostic doit être précoce afin de permettre une prise en charge adaptée pour limiter les séquelles. Cependant aucun bilan biologique ou bactériologique n'est suffisamment spécifique pour prouver à lui seul la présence d'une infection materno-fœtale. Par prudence, de nombreux bilans et une antibioprophylaxie sont débutés très tôt chez les nouveau-nés susceptibles d'être atteints. Cette pratique expose de nombreux enfants aux effets délétères des antibiotiques malgré l'absence d'infection. Notre étude évalue la valeur diagnostique d'un algorithme de soin intégrant précocement la procalcitonine au cordon.

L'étude a eu lieu au CHU de Nantes du 1^{er} mars au 16 novembre 2011. Elle intègre tous les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale selon les recommandations de l'ANAES en 2002. Le critère de jugement principal est la valeur diagnostique du nouvel algorithme intégrant la PCT au cordon. Les critères secondaires sont l'impact sur le bien-être néonatal ainsi que l'impact économique.

L'étude comprend 1267 nouveau-nés. 8 sont considérés comme infectés dont 2 certains. Le nouvel algorithme est plus spécifique que l'actuel ($p=0,0000001$) et la sensibilité est identique pour les 2. Pour chaque prise en charge, un nouveau-né ne sera pas diagnostiqué tout de suite. Le nombre de premier bilan est diminué de 69% et l'antibiothérapie passe de 16,7% à 13,1%.

Le nouvel algorithme intégrant la procalcitonine au cordon semble pertinent et permettrait une prise en charge plus adaptée. Cette étude doit être réalisée dans d'autres centres afin de comparer les résultats et ainsi généraliser ce nouveau protocole.

Mots clés : Infection materno-fœtale

Procalcitonine

Liquide gastrique

Antibiotique

Bilan biologique

Coût