

MÉMOIRE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Soutenu publiquement le 07 Octobre 2016

Par M. DELVALLEZ Gauthier

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Évaluation médico-économique de la mise en place du dosage de la
procalcitonine sur sang de cordon pour le diagnostic des infections néonatales
précoces au Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur T. BROUSSEAU, CHRU Lille

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. TRUFFERT, CHRU Lille

Monsieur le Docteur T. DZUKOU, CH Sambre-Avesnois

Madame le Docteur V. LINXE, CH Sambre-Avesnois

Directeur de thèse : Madame le Docteur A. DECAMBRON, CH Sambre-Avesnois



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPRez Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Thierry BROUSSEAU,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pôle de Biologie Pathologie Génétique

Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire

CHRU Lille

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pôle Femme, mère et nouveau-né

Service de Néonatalogie

CHRU Lille

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Thierry DZUKOU,

Praticien Hospitalier

Service de Néonatalogie

Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

À Madame le Docteur Valérie LINXE,

Praticien Hospitalier

Laboratoire de Biologie Médicale

Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois

Merci d'avoir partagé ton bureau avec moi durant ces longues journées maubeugeoises, pour ton aide et tes conseils lors de la réalisation de ce travail, pour ta présence dans ce jury et pour les petits thés.

Et bien sûr merci Apolline !

À Madame le Docteur Audrey DECAMBRON,

Praticien Hospitalier

Laboratoire de Biologie Médicale

Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois

Merci de m'avoir fait confiance et proposé ce travail, pour ton aide et ta patience dans sa réalisation, pour toutes les choses que tu m'as apprises et tous tes conseils aussi bien pendant mon externat que pendant mon internat.

Merci à ma famille :

Mes parents pour m'avoir donné les possibilités d'arriver jusque-là, de m'avoir accompagné, soutenu et encouragé tout au long de mes études et de mon internat ; **Quentin et Cédric** pour les repas du mercredi soir qui se sont finalement terminés comme ceux du vendredi soir et pour les parties de foot du dimanche (bizarrement) ; **Candice** pour être une future mariée trop cool et trop stylée ; **Juliette** pour être la meuf la plus rock'n'roll que je connaisse ; **Chantal** pour l'affection et l'attention que tu nous portes à tous les 3 depuis nos premiers jours et pour ta disponibilité ; **Mes grands-parents** pour les moments passés ensemble depuis toutes ces années.

Merci à tous les copains :

Madou pour m'avoir initié au Surf, pour les « petites » soirées du Vieux-Lille et pour les soirées Tinder (#Colloc) ; **Cyprien** pour les soirées dans ton appart qui ont vu passer plus de litres de rhum qu'une distillerie martiniquaise et pour le coup de la télécommande (#Moog) ; **Marie 2g** pour ta ballade avec les pompiers et pour la tente qu'on aurait pu planter rue de Trévise tous les weekends (#Magazine) ; **Sophie** pour les parties de « chasse » à la Suite, pour les petits verres du Lundi, du Mardi et du Mercredi, et pour les plans sur la comète (#LaRéunion #Nouméa) ; **Charlotte** pour avoir fait de moi un garçon un peu plus intelligent (#Mirou #Farniente) et pour cette soirée sur le podium du Chatham (#Cougar) ; **Charly** pour ton retour fracassant (#Pigallion) ; **Anne-élise** pour toutes ces années à se suivre et pour avoir écouté la musique avec le casque (#Cambodge) ; **Laurent** pour les vacances à Barcelone et cette soirée à Aix-en-Provence (#Mistral) ; **Lucas** et sa fabuleuse maman, **Léa** et **Sébastien** pour les levers de soleil à Lisbonne (#Lux) et le nombre de punchline incalculable qu'on a pu se balancer ; **Esther** et **Adrien** pour les vacances au Ski toujours plus stylées, ce weekend belge et pour les menus du chef (#Raclette #Benco) ; **Antoine** pour avoir fait du Lillois que je suis le plus Parisien de tous les Amiénois (#JLM2017) ; **Marco, Elo, Alice, Julien et Anaïs** pour tous les moments passés ensemble cette année ; **Hélène, JD, Belka, Adé, Greg, Olivier, Flex, Meggie, Linh et Scott** pour avoir fait de ces 6 mois de stage un joyeux bordel ; **Roro** pour les vacances au Cambodge et en Birmanie ; **Hélène Sex** pour les soirées Nouvelle-star ; **Louis** pour cette balade en avion que j'attends ; **MDJDJ** pour les apéros du Lundi en tête à tête ; **Sarah** pour toutes ces soirées avec le club des biatchs ; **Hélène** pour m'avoir initié à la Bactério ; **Kathleen** pour ces 6 derniers mois passés à rigoler ; **Alex, Sylvain, Justine, Léa, Aurore, Béné, Claudie et tous les techniciens Amiénois, Lillois, Roubaisiens et Maubeugeois** pour les petits déj', les apéros, tous les ragots et tout ce que vous m'avez appris.

SOMMAIRE :

Liste des abréviations	17
Index des tableaux	18
Index des figures	19
INTRODUCTION	20
1) Les infections néonatales précoces	21
a) Physiopathologie	21
b) Repères épidémiologiques	22
c) Repères bactériologiques	23
d) Association terrain et micro-organisme	26
e) Démarche diagnostique	27
f) Démarche thérapeutique	32
2) La procalcitonine	39
a) Structure et synthèse	39
b) Fonctions physiologiques	42
c) Méthodes de dosage	43
d) Cinétique de la procalcitonine	44
e) Intérêt clinique	45
f) Limites de la procalcitonine	50
3) Place de la procalcitonine dans les infections maternofoetales	51
a) Dosage sérique de la procalcitonine chez le nouveau-né	51
b) Dosage de la procalcitonine sur sang de cordon	52
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	57
MATÉRIELS ET MÉTHODES	59
1) Populations étudiées	60
a) Population témoin dite « LG »	60
b) Population dite « PCT »	60
c) Algorithme décisionnel	61
2) Examens de biologie médicale	62
a) Dosage de la procalcitonine	62
b) Examen du liquide gastrique	62
c) Dosage de la CRP	63
3) Recueil des données	63
a) Hospitalisation dans le service de néonatalogie	63
b) Pression antibiotique au cours de la période néonatale	63
c) Pénibilité des examens de biologie médicale	64
d) Coût de prise en charge du nouveau-né	64
4) Analyses statistiques	65
RÉSULTATS	66
1) Données générales des populations étudiées	67
a) Répartition des facteurs de risque	67
b) Poids à la naissance	68
c) Prématurité	68

d) Nombre d'infections maternofoetales	69
2) Résultats biologiques	69
a) Population « PCT »	69
b) Population « LG »	70
3) Transfert et durée de séjour dans le service de néonatalogie.....	72
a) Taux de transfert en néonatalogie	72
b) Durée d'hospitalisation	73
4) Antibiothérapie en période néonatale.....	73
a) Fréquence d'antibiothérapie	74
b) Durée du traitement antibiotique.....	74
5) Pénibilité des examens de biologie médicale	75
6) Coût global de prise en charge	76
DISCUSSION	78
CONCLUSION	84
ANNEXES	86
BIBLIOGRAPHIE	88

Liste des abréviations

AA : Acide Aminé
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANC : Acide Nalidixique Colistine
ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Foetal
ARN(m) : Acide Ribonucléique (messenger)
ATB : Antibiotique
BCP : Bromocrésol Pourpre
CDC : *Center for Disease Control*
CHSA : Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois
CRP : Protéine C-réactive
EBM : Examen de Biologie Médicale
ED : Examen Direct
FDR : Facteur De Risque
HAS : Haute Autorité de Santé
IL-6 : Interleukine-6
IMF : Infection Maternofœtale
INP : Infection Néonatale Précoce
IV : Intraveineuse
LA : Liquide Amniotique
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LG : Liquide Gastrique
MGG : May-Grünwald-Giemsa
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NFS : Numération-Formule Sanguine
NN : Nouveau-né
NS : Non Significatif
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PCT : Procalcitonine
PL : Ponction Lombaire
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PVX : Chocolat PolyViteX
RPDE : Rupture de la Poche Des Eaux
RPM : Rupture Prématurée des Membranes
RT-PCR : *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*
SA : Semaine d'Aménorrhée
SGB : Streptocoque du Groupe B
SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
TNF α : *Tumor Necrosis Factor alpha*
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive

Index des tableaux

Tableau 1 : Antibio prophylaxie maternelle du <i>per-partum</i> en cas de colonisation par <i>S. agalactiae</i> (Recommandations du CDC de 2010).....	24
Tableau 2 : Règles hygiéno-diététiques pour la prévention de la listériose chez la femme enceinte.....	26
Tableau 3 : Fréquence des facteurs de risque d'INP (20).....	29
Tableau 4 : Les différentes méthodes de dosage de la procalcitonine	43
Tableau 5 : Situations pathologiques associées à des faux-positifs et faux-négatifs du dosage de procalcitonine (40)	50
Tableau 6 : Coûts journaliers des traitements antibiotiques en néonatalogie	64
Tableau 7 : Répartition des taux de prématurité au sein des populations étudiées .	69
Tableau 8 : Nombre de nouveau-nés admis en néonatalogie chez les populations « PCT » et « LG »	72
Tableau 9 : Durée d'hospitalisation en néonatalogie chez les populations « PCT » et « LG ».....	73
Tableau 10 : Nombre de nouveau-nés mis sous antibiotiques chez les populations « PCT » et « LG »	74
Tableau 11 : Durée de l'antibiothérapie chez les populations « PCT » et « LG »	75
Tableau 12 : Évaluation des coûts de prise en charge des nouveau-nés chez les populations « PCT » et « LG »	77

Index des figures

Figure 1 : Mode de contamination maternofoetale	22
Figure 2 : Physiopathologie des méningites néonatales à <i>E. coli</i> K1.....	27
Figure 3 : Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique	33
Figure 4 : Algorithme décisionnel de l'antibiothérapie chez un nouveau-né non soumis à une antibioprophylaxie <i>per partum</i>	34
Figure 5 : Algorithme décisionnel de l'antibiothérapie chez un nouveau-né soumis à une antibioprophylaxie <i>per partum</i>	35
Figure 6 : Algorithme de prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection dérivant des recommandations ANAES de 2002	37
Figure 7 : Structure de la procalcitonine	39
Figure 8 : Synthèse de la procalcitonine.....	40
Figure 9 : Détection de l'ARNm codant pour la procalcitonine dans différents tissus chez un sujet sain.....	40
Figure 10 : Expression de l'ARN codant pour la calcitonine chez le hamster témoin (Control) et le hamster septique (Sepsis) en comparaison à celle des médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6)	41
Figure 11 : Principe de mesure de la procalcitonine par la technologie TRACE.....	44
Figure 12 : Taux sérique de procalcitonine (ng/ml) après injection d'endotoxines bactériennes.....	45
Figure 13 : Concentrations de procalcitonine lors de différents degrés de sévérité du sepsis	46
Figure 14 : Taux de procalcitonine au cours des 48 premières heures de vie	52
Figure 15 : Comparaison des valeurs de procalcitonine sur sang de cordon chez les nouveau-nés infectés et non-infectés.....	53
Figure 16 : Algorithme décisionnel de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection intégrant le dosage de la procalcitonine sur sang de cordon	55
Figure 17 : Algorithme décisionnel incluant le dosage de la procalcitonine sur sang de cordon pour la prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection au CHSA	61
Figure 18 : Distribution des facteurs de risque au sein des populations « PCT » (A) et « LG » (B).....	67
Figure 19 : Distribution du poids à la naissance des nouveau-nés « PCT » vs « LG »	68
Figure 20 : Résultats des dosages de procalcitonine sur sang de cordon.....	70
Figure 21 : Résultats des examens de liquide gastrique	71
Figure 22 : Nombre de nouveau-nés bénéficiant d'au moins un bilan infectieux et nombre de prélèvements réalisés chez ces nouveau-nés.....	76

INTRODUCTION

1) Les infections néonatales précoces

L'infection maternofoetale (IMF) est une infection bactérienne du nouveau-né (NN) d'origine maternelle, de transmission verticale de la mère à l'enfant en période périnatale et qui s'exprime de quelques minutes à plusieurs semaines après la naissance. L'IMF comprend les infections néonatales bactériennes précoces (INP) survenant dans la première semaine de vie, ainsi que les infections néonatales tardives qui apparaissent au cours du premier mois (1).

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2002, une INP est définie comme une infection intervenant dans les 72 premières heures de vie, les bactéries en partie responsables de ces infections étant quasi exclusivement d'origine maternofoetale. Les infections peuvent également apparaître plus tardivement, mais leur cause est alors multiple et l'origine nosocomiale devient largement majoritaire. Environ 80 % des IMF apparaissent dans les trois premiers jours. Enfin, une distinction est établie entre infections certaines : infections prouvées par une culture bactérienne positive d'au moins un prélèvement normalement stérile comme le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR), et infections probables ou possibles : sans preuve bactériologique (2).

a) Physiopathologie

Trois voies de contamination maternofoetale sont décrites (1)(3)(4) (Fig. 1) :

- La voie hématogène placentaire : c'est le mode de contamination du fœtus le plus rare, au décours d'une bactériémie maternelle par envahissement de la veine ombilicale ;
- La voie ascendante : elle consiste en une infection du liquide amniotique (LA) par les germes présents au niveau génital ou lors d'une endométrite, puis une infection secondaire du fœtus par inhalation ou déglutition des bactéries. Ce mode de contamination est le plus fréquent ;
- Lors du passage dans la filière génitale : contamination lors de l'accouchement par inhalation ou ingestion des sécrétions vaginales.

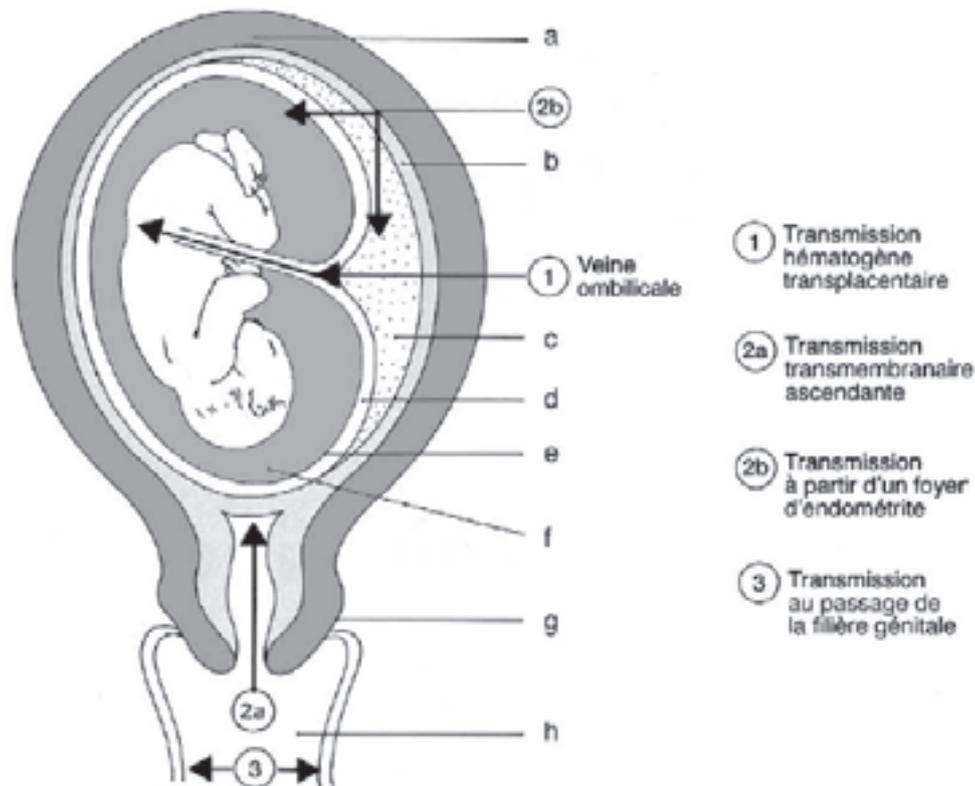


Figure 1 : Mode de contamination materno-fœtale

Il existe 3 voies de contamination materno-fœtale : la voie hématogène placentaire [1] par envahissement de la veine ombilicale, la voie ascendante par infection du liquide amniotique [2] et la contamination lors du passage de la filière génitale [3] (1). a : muscle utérin ; b : muqueuse utérine ; c : placenta ; d : chorion ; e : amnios ; f : liquide amniotique ; g : col utérin ; h : vagin

b) Repères épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont très variables d'un pays à l'autre, les critères d'inclusion pour le diagnostic d'IMF n'étant pas les mêmes : certains pays ne considèrent que les IMF certaines, d'autres incluent également les possibles ou probables (1). En 2002, l'incidence des infections prouvées était comprise entre 1 et 4 ‰ naissances vivantes. En incluant les infections probables, à hémoculture négative, l'incidence des IMF était évaluée entre 3 et 8 ‰ (1)(2)(5). Depuis, la mise en place du dépistage systématique du portage de *Streptococcus agalactiae* (ou SGB) chez les femmes enceintes entre les 34^{ème} et 38^{ème} semaines d'aménorrhée (SA) et de l'antibioprophylaxie a fait chuter l'incidence des INP prouvées à un peu moins de 1 ‰ naissances (4)(6)(7).

Au cours des 25 dernières années, la mortalité des INP dues à SGB, principale bactérie responsable des INP avec *Escherichia coli* (7), a baissé de 25 – 50 % à 4 – 6 % pour les NN à terme. Elle reste, cependant, plus élevée (environ 16 %) pour les

NN de très faible poids à la naissance (< 1500 g) (5)(6).

Ainsi, bien que l'épidémiologie de l'IMF ait évolué et que son incidence ait fortement diminué au cours des années, environ 45 % des NN sont considérés à risque d'INP (8). La prise en charge des INP demeure une préoccupation importante dans les services de néonatalogie, en particulier chez les prématurés, notamment devant la difficulté de poser un diagnostic de certitude (9).

c) Repères bactériologiques

Les INP peuvent être causées par des bactéries, des virus ou des champignons : les bactéries en sont la cause la plus fréquente. Deux bactéries sont principalement retrouvées, *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli* et représentent environ 70 % des cas d'INP (5)(7).

i. Streptococcus agalactiae

Streptococcus agalactiae ou Streptocoque du groupe B dans la classification de Lancefield (SGB) est une bactérie immobile et asporulée, de forme ovoïde (cocci) Gram positif, regroupée en chainettes de taille variable. Ce sont des bactéries exigeantes, aérobies-anaérobies préférentielles avec une température optimale de croissance de 35 à 37 °C. Leur croissance est favorisée en anaérobiose ou dans une atmosphère enrichie en CO₂, et nécessite des milieux de culture enrichis, de type gélose au sang. La culture sur gélose au sang permet d'observer une hémolyse de type β incomplète autour de grandes colonies bombées et opaques d'environ 1 à 2 millimètres de diamètre. SGB est commensale des tractus gastro-intestinal, génital et du rhinopharynx chez l'Homme et l'animal (10).

10 à 30 % des femmes sont colonisées au niveau vaginal par SGB (1)(6) qui est responsable de 28 à 43 % de l'ensemble des INP (11) : *S. agalactiae* est reconnu depuis plusieurs dizaines d'années comme la principale cause d'INP. Les enfants nés de mère colonisée ont 25 fois plus de risques de développer un sepsis à SGB (1)(6). 73 % des infections liées à SGB sont observées chez des enfants nés à terme (11). Le sérotype III est souvent associé aux méningites, alors que les autres sérotypes (Ia, II, III et V) sont également répartis chez les NN présentant un sepsis (5).

Le dépistage obligatoire de SGB entre 34 et 38 SA a été instauré en premier lieu aux États-Unis devant la mortalité élevée des INP liées à SGB, le faible taux de femmes dépistées malgré une prévalence élevée et devant une majorité d'infections à SGB survenant chez des femmes sans aucun facteur de risque (FDR). L'objectif du dépistage est de prédire le portage à l'accouchement et de pouvoir initier une antibioprofylaxie chez la mère pendant le travail si nécessaire. La recherche de portage de SGB n'est pas nécessaire chez les mères ayant eu une bactériurie pendant la grossesse ou un enfant précédent ayant eu une infection invasive, ces deux cas de figure entraînant systématiquement une antibioprofylaxie *per partum* (1). En cas de dépistage positif, le but est d'éradiquer *S. agalactiae* et de protéger le fœtus durant le travail par une antibioprofylaxie *per partum*, en diminuant le risque d'infection pour le nouveau-né (1)(5)(9). Les dernières recommandations du *Center for Disease Control* (CDC) préconisent comme antibiotique (ATB) de première intention la pénicilline G en intraveineuse (IV) (5 millions d'unités en dose de charge puis 2,5 millions toutes les 4 heures), ou en alternative l'ampicilline (2 g en dose de charge puis 1 g toutes les 4 heures). En cas d'allergie la céfazoline peut être utilisée (2 g en dose de charge puis 1 g toutes les 8 heures), ou la clindamycine (900 mg IV toutes les 8 heures) en cas de haut risque d'anaphylaxie. En cas de SGB résistants aux macrolides et apparentés, la vancomycine peut être utilisée (1 g IV toutes les 12 heures jusqu'à l'accouchement). L'érythromycine était auparavant utilisée, mais le CDC ne recommande plus son usage du fait de l'augmentation des résistances. Son utilisation est, cependant, inscrite dans les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (6)(9) (Tableau 1).

Tableau 1 : Antibioprofylaxie maternelle du *per-partum* en cas de colonisation par *S. agalactiae* (Recommandations du CDC de 2010)

IV : intraveineuse ; SGB : Streptocoque du groupe B

Recommandé	Pénicilline G : dose initiale de 5 millions d'unités (MU) i.v., puis 2,5 MU toutes les 4 h jusqu'à l'accouchement
Alternative	Ampicilline : dose initiale de 2 g i.v., puis 1 g i.v. toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement
En cas d'allergie à la pénicilline	
Patientes sans haut risque d'anaphylaxie	Céfazoline : dose initiale de 2 g i.v., puis 1 g i.v. toutes les 8 h jusqu'à l'accouchement
Patientes à haut risque d'anaphylaxie	
SGB sensible à la clindamycine et l'érythromycine	Clindamycine : 900 mg i.v. toutes les 8 h jusqu'à l'accouchement
SGB résistant à la clindamycine et l'érythromycine ou sensibilité inconnue	Vancomycine : 1 g i.v. toutes les 12 h jusqu'à l'accouchement

ii. Escherichia coli

Second germe responsable d'INP, *Escherichia coli* est une bactérie appartenant au groupe des Entérobactéries. Il s'agit d'un bacille Gram négatif de coloration bipolaire, non-exigeant, aérobie-anaérobie facultatif avec une température optimale de croissance de 35 à 37 °C et formant de grosses colonies bombées. *E. coli* et autres coliformes colonisent fréquemment le tractus génital maternel (10).

81 % des infections liées à *E. coli* sont retrouvées chez les NN prématurés (12). L'antigène de capsule K1 présent chez certaines souches d' *E. coli* est un facteur de virulence largement décrit et est fortement lié au risque de développer une méningite néonatale : les NN infectés par des souches K1 ont un risque accru de morbi-mortalité comparés aux NN infectés par d'autres souches (1)(4). Une résistance à l'ampicilline chez *E. coli* est retrouvée dans environ 70 % des cas d'infections néonatales. Dans 60 % des cas d'infections à *E. coli* résistant à l'ampicilline, les mères ont reçu, au cours de la grossesse, un traitement antibiotique. En revanche, aucune mère n'a bénéficié d'un traitement *per partum* par ampicilline dans les infections à *E. coli* multi-sensible (1)(13).

iii. Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes est un bacille Gram positif, aéro-anaérobie facultatif, non capsulé, non sporulé et cultivant facilement sur milieu ordinaire entre 4 et 45 °C, avec un optimum de croissance entre 30 et 37 °C. *Listeria* forme des colonies de 1 à 2 mm, transparentes et irrégulières avec une β hémolyse sur gélose au sang. C'est une bactérie saprophyte largement répandue dans l'environnement (10).

Le mode de contamination est habituellement alimentaire, par ingestion d'aliments contaminés comme le lait et les fromages, avec diffusion hématogène. Ce germe est pathogène chez les immunodéprimés, les personnes âgées, mais également les femmes enceintes. La symptomatologie maternelle est souvent silencieuse : syndrome pseudo-grippal avec fièvre, frissons, myalgies, céphalées pouvant précéder l'accouchement de 2 à 14 jours. Le risque de passage chez le fœtus, lors d'une bactériémie maternelle, est estimé à 90 %, avec colonisation du placenta et formation d'abcès (1). L'incidence annuelle de la listériose chez la femme enceinte est estimée à 35 cas pour 100 000 naissances vivantes en 2011 (14). Des règles hygiéno-diététiques reprises dans le tableau 2 sont conseillées aux femmes enceintes afin de diminuer au maximum le risque de contamination (1).

Tableau 2 : Règles hygiéno-diététiques pour la prévention de la listériose chez la femme enceinte

Aliments à éviter	Règles d'hygiène à respecter
Éviter la consommation de fromages à pâte molle ou lait cru	Cuire soigneusement les aliments crus d'origine animale
Enlever la croûte des fromages avant consommation	(viandes, poissons) ; en particulier le steak haché doit être
Éviter la consommation de fromages vendus râpés	cuit à cœur
Éviter la consommation de poissons fumés	Laver soigneusement les légumes crus et les herbes aroma-
Éviter la consommation de graines germées crues (soja, luzerne, alfafa...)	tiques
Éviter la consommation de produits de charcuterie cuite consommés en l'état (exemple : pâté, rillettes, produits en gelée, jambon cuit)	Conserver les aliments crus (viande, légumes etc...) séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés
Si achetés, préférer les produits préemballés et les consommer rapidement après leur achat	Après la manipulation d'aliments non cuits, se laver les mains et nettoyer les ustensiles de cuisine qui ont été en contact avec ces aliments
Éviter la consommation de produits de charcuterie crue consommés en l'état. Les faire cuire avant consommation (exemple : lardons, bacon, jambon cru)	Nettoyer fréquemment et désinfecter ensuite avec de l'eau javellisée votre réfrigérateur
Éviter la consommation de produits achetés au rayon traiteur	Les restes alimentaires et les plats cuisinés doivent être réchauffés soigneusement avant consommation immédiate
Éviter la consommation de coquillages crus, surimi, tarama	

iv. Autres bactéries responsables d'IMF

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus pneumoniae*, les Streptocoques du groupe viridans, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, les Entérocoques et *Pseudomonas aeruginosa* sont rarement à l'origine d'INP, mais quelques études rapportent des infections documentées par ces agents (5)(15)(16)(17).

d) Association terrain et micro-organisme

La survenue d'une infection dépend de plusieurs facteurs, notamment liés à l'hôte mais aussi à l'agent infectieux et résulte d'une rencontre entre le terrain et le micro-organisme. C'est pourquoi les nouveau-nés de mères colonisées par SGB ne développent pas tous d'infection. Plusieurs acteurs interviennent : le terrain, la densité de la colonisation maternelle et le polymorphisme génétique de l'agent infectieux (18).

Par exemple, l'antigène capsulaire K1 chez *E. coli* intervient comme facteur de virulence à différentes étapes du processus infectieux, notamment en permettant une bactériémie élevée et prolongée via une multiplication intravasculaire. Les recherches sur le sérotypage comme facteur de pathogénicité ont été remplacées par des travaux sur les spécificités génomiques bactériennes afin d'isoler des génogroupes plus agressifs que d'autres (1). Pour *E. coli*, les souches impliquées dans les infections néonatales invasives appartiennent au groupe phylogénétique B2, avec comme marqueurs de haut risque le gène *sfa* codant pour les pili de type S et l'opéron *ibe10* codant pour une protéine d'invasion des microvaisseaux cérébraux

(Fig. 2). Chez *S. agalactiae*, seule la présence d'une séquence d'insertion (*IS1548*) dans le gène codant pour une hyaluronate lyase corrèle avec un groupe génomique à haut risque de méningite néonatale (1)(19).

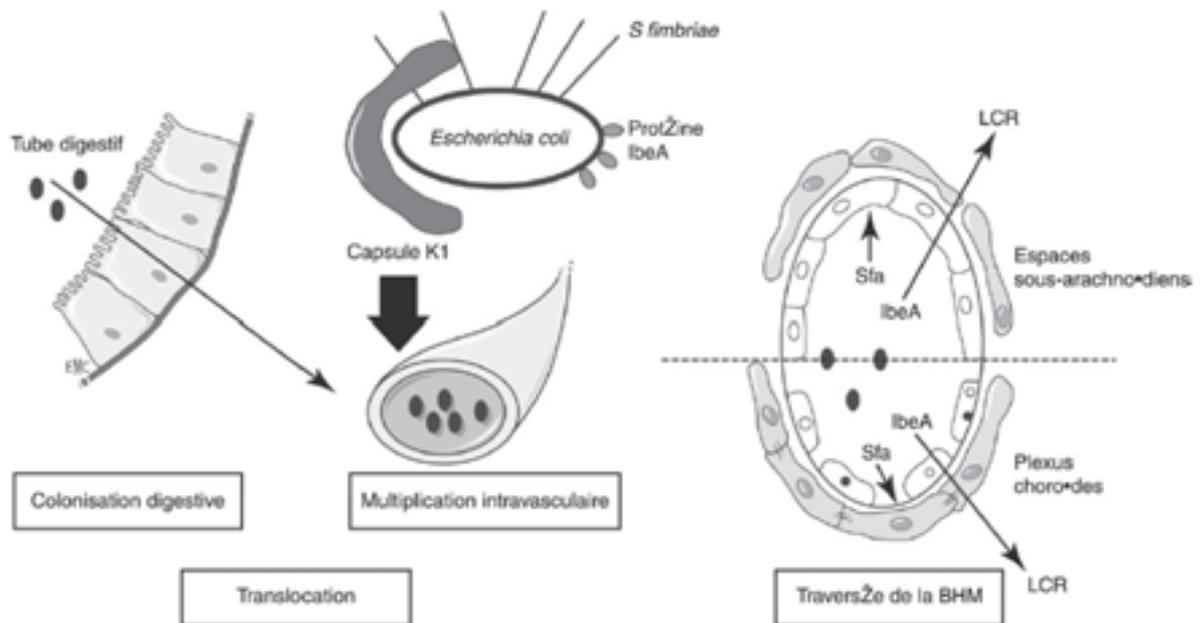


Figure 2 : Physiopathologie des méningites néonatales à *E. coli* K1

La capsule K1 d'*E. coli* favorise sa multiplication intravasculaire, tandis que les pili de type S transcrits par le gène *sfa* et la protéine d'invasion codée par l'opéron *ibe10* favorisent l'envahissement méningé (1). LCR : liquide céphalo-rachidien ; BHM : barrière hémato-méningée

Les NN sont de plus particulièrement sensibles aux infections invasives devant l'immaturation de leur système de défense immunitaire, notamment un déficit physiologique en de nombreuses fractions du complément. Ainsi, l'association entre terrain fragile et bactérie à haut risque infectieux détermine les infections invasives, comme les méningites. Enfin, l'appartenance à l'ethnie afro-américaine et un faible taux d'anticorps anti-SGB ont déjà été envisagés comme facteurs de risque du portage du SGB (1).

e) Démarche diagnostique

Le diagnostic d'INP d'origine bactérienne repose sur un faisceau d'arguments cliniques, anamnestiques et biologiques instaurés par l'Agence Nationale de l'Accréditation et d'Evaluation en Santé en 2002 (ANAES) (2). À ce jour, il n'existe aucun marqueur biologique suffisamment sensible et spécifique pour établir à lui seul ce diagnostic, qui reste pourtant une urgence. Ainsi, « *tout nouveau-né qui va mal,*

sans raison apparente, est a priori suspect d'infection » (2).

Les recommandations sont, usuellement, classées en différents grades (2) :

- grade A : recommandation basée sur des preuves scientifiques établies par des études à fort niveau de preuve ;
- grade B : recommandation fondée sur des présomptions scientifiques fournies par des études de niveau de preuve intermédiaire ;
- grade C : recommandation fondée sur des études de faible niveau de preuve.

i. Critères anamnestiques

Il existe plusieurs critères anamnestiques majeurs et mineurs retenus par le groupe de travail constitué par l'ANAES en 2002 (2) afin d'établir des recommandations de prise en charge des NN à risque d'INP.

Les critères majeurs (grade A) d'inclusion sont, par ordre décroissant de risque :

- Tableau de chorioamniotite défini par une fièvre maternelle $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, une tachycardie fœtale > 160 battements/min, associées à un syndrome inflammatoire maternel et/ou la présence de germes dans le liquide amniotique (LA) ;
- IMF chez le jumeau ;
- Température maternelle $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant et/ou pendant le travail et dont la présence est un critère d'antibioprophylaxie maternelle, en cas d'absence de dépistage maternel de SGB ;
- Prématurité spontanée < 35 SA ;
- Rupture de la poche des eaux (RPDE) > 18 h : facteur d'IMF selon deux mécanismes possibles : soit l'infection est la cause de l'ouverture, soit elle en est la conséquence. Une antibioprophylaxie est notamment recommandée en cas d'ouverture supérieure à 12 h ;
- Rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA : la présence d'une RPM avec une colonisation maternelle à SGB est fortement associée à une IMF. Par ailleurs, un traitement antibiotique maternel semble protecteur ;
- En dehors d'une antibioprophylaxie maternelle correcte : antécédent d'IMF à SGB, portage vaginal de SGB chez la mère ou bactériurie maternelle à SGB.

Les critères mineurs (grade B) sont, par ordre décroissant de risque :

- Liquide amniotique (LA) teinté ou méconial : la mise en place d'un traitement antibiotique n'a pas montré d'avantage ;
- Prématurité < 37 SA mais ≥ 35 SA ;
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) ;
- RPDE > 12 h mais < 18 h.

La fréquence de ces différents critères retrouvés lors de l'anamnèse du patient est décrite dans le tableau 3 (20).

Tableau 3 : Fréquence des facteurs de risque d'INP (20)

LA : liquide amniotique ; SGB : Streptocoque du groupe B ; RCF : rythme cardiaque fœtal ; ATCD : antécédents ; IMF : infection maternofoetale

	Nombre (% des naissances)	Critère isolé	Critère retrouvé en cas d'IMF	Critère retrouvé isolément en cas d'IMF
LA teinté ou méconial	148 (14,8 %)	105 (71 %)	6	1
Ouverture de l'œuf > 12 h	106 (10,6 %)	62 (58,5 %)	5	0
Portage maternel à SGB	87 (8,7 %)	56 (64 %)	2	0
Prématurité inexplicite	47 (4,7 %)	20 (42 %)	2	0
Hyperthermie mat. > à 38°	29	6 (20 %)	6	0
Anomalies RCF	27	2 (7 %)	8	0
Détresse respiratoire	21	5 (23 %)	4	0
Infection urinaire	14	7	1	0
Apgar < 7 à 3 minutes	7	0	4	0
Accouchement à domicile	4	3		
ATCD infection à SGB	2	0		
Infection maternelle en cours	2	2		

ii. Signes cliniques

Les signes cliniques de l'IMF varient en fonction de l'âge gestationnel et de la sévérité de l'infection. Ils sont non spécifiques et d'apparition tardive, avec des patients asymptomatiques durant les premières heures (5). Les différents signes cliniques suivant doivent être pris en compte (grade C) (2)(5) :

- Hypo- ou hyperthermie ;
- Signes hémodynamiques avec tachycardie, bradycardie, hypotension artérielle... ;
- Signes respiratoires : geignements, dyspnée, détresse respiratoire... ;
- Signes neurologiques : somnolence, troubles de la conscience, présence de convulsions... ;
- Signes cutanés : purpura, éruption cutanée...

Chez les enfants prématurés, les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont apnée, bradycardie et cyanose (21). Chez les patients nés à terme, 90 % des infections précoces se présentent entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heure de vie et la majorité des NN vont présenter une détresse respiratoire (4)(9).

iii. Bilans biologiques

Hémogramme

Dans le cadre d'une recherche d'INP la numération-formule sanguine (NFS) est un examen largement utilisé, notamment pour l'évaluation du nombre de leucocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles (PNN) (4). Cependant, la valeur absolue des leucocytes a une faible valeur diagnostique d'INP et l'indice de PNN a surtout fait ses preuves pour exclure les enfants sans infection plutôt que d'identifier les NN infectés (9). En effet, les valeurs normales de PNN sont dépendantes de l'âge du NN, avec de fortes variations pendant les 10 premiers jours de vie et un pic entre 12 et 24 h (4)(22). De plus, ces valeurs varient avec l'âge gestationnel, le type de délivrance à la naissance et l'altitude (22). L'hémogramme et la valeur des leucocytes sont au final très peu contributifs au diagnostic d'infection néonatale (grade B) (2)(9).

Protéine C-réactive

La protéine C-réactive (CRP) est un peptide de synthèse hépatique en réponse à un processus inflammatoire, notamment au cours des infections bactériennes, et ne traverse pas le placenta. Son dosage présente une meilleure sensibilité et spécificité que l'hémogramme, mais sa sensibilité reste faible durant les premières heures de l'infection, la CRP augmentant après la 6^{ème} heure. Du fait de sa synthèse tardive, le dosage de la CRP est essentiellement contributif après la 12^{ème} heure (grade A) et possède une très bonne valeur prédictive négative (VPN) après 24 h (1)(2)(4)(23). En l'absence d'argument clinique ou bactériologique, une élévation isolée de CRP n'est pas un argument suffisant pour débuter une antibiothérapie du fait de son augmentation possible liée à des causes non infectieuses (23). Elle impose néanmoins une surveillance de l'enfant (grade C) (2). Les dosages de CRP en série améliorent la précision du diagnostic, permettant de différencier les faux négatifs (nouveau-nés infectés avec culture négative) des vrais négatifs (grade A). Elle permet également d'évaluer l'efficacité du traitement antibiotique et permet une adaptation de l'antibiothérapie (grade C) (2)(4)(5)(23).

Procalcitonine

La procalcitonine (PCT) est un marqueur de l'infection bactérienne (24)(25). Son augmentation est plus précoce que celle de la CRP (26), mais compte tenu des variations physiologiques du taux de PCT pendant les 48 premières heures de vie (27), son dosage chez le nouveau-né n'est pas recommandé (grade B) (2).

Interleukine-6

Le dosage de l'interleukine-6 (IL-6) n'est actuellement pas recommandé en routine (2), malgré sa bonne sensibilité et spécificité, pour le dépistage précoce des INP (5)(28). En effet, sa courte demi-vie fait chuter sa sensibilité 12 à 24 h après le début de l'inflammation, augmentant ainsi le risque de faux-négatifs (28).

iv. Bilans bactériologiques :

Hémocultures

Les hémocultures restent le *gold-standard* pour le diagnostic du sepsis néonatal, en dépit d'une faible sensibilité retrouvée dans la littérature (1)(2). Cette faible sensibilité est probablement due à un faible volume recueilli dans les flacons d'hémocultures pédiatriques et à des bactériémies dont l'inoculum est faible (29). La réalisation d'une hémoculture avec un volume de sang suffisant est nécessaire pour tout nouveau-né suspect d'INP. Un volume minimum de 1 ml est requis surtout lorsqu'un seul flacon d'hémoculture est réalisé (grade A) (2)(9). Un volume de 0,5 ml n'est pas suffisant pour détecter les bactériémies (grade B) de faible inoculum (9)(30), retrouvées dans la majorité des sepsis au cours de la période néonatale (29)(31). La réalisation des hémocultures se fait par prélèvement sur veine périphérique ou sur cathéter ombilical après désinfection et avant toute antibiothérapie afin d'optimiser l'examen et de réduire le nombre d'hémocultures négatives (1)(2)(9). Il est recommandé de laisser en culture au moins 48 h pour que la négativité des hémocultures soit un argument pertinent pour exclure le diagnostic d'infection chez un NN asymptomatique (grade A) et au moins 5 jours avant de rendre un résultat négatif (2).

Liquide gastrique et prélèvements périphériques

Au cours de la gestation, le fœtus avale 500 à 1000 ml de liquide amniotique chaque jour. Le liquide gastrique (LG) et autres prélèvements périphériques permettent, alors, d'évaluer le contenu bactérien du liquide amniotique et de la flore vaginale acquise lors du passage de la filière génitale (1). De même, en cas de présence de globules blancs, dont des polynucléaires, dans le liquide amniotique suite à une infection, ces

derniers seront également retrouvés dans le liquide gastrique du nouveau-né (9). Le LG est prélevé par sondage gastrique et est conservé à 4 °C en cas de prise en charge différée (2). L'aspiration gastrique a une valeur diagnostique limitée dans le cadre des INP avec une sensibilité de l'examen direct évaluée entre 71 et 100 % et entre 48 et 88 % pour la culture. L'examen du LG possède, en revanche, une bonne VPN, évaluée entre 64 et 97 % pour la culture (grade A) (1)(2)(9). La corrélation entre la présence de polynucléaires et le sepsis néonatal est limitée (1)(32). L'examen du liquide gastrique n'est, par ailleurs, pas recommandé par certaines sociétés savantes dont l'*American Academy of Pediatrics* ou le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (9). Les prélèvements périphériques sont réalisés par écouvillonnage des cavités naturelles du NN. Différents sites sont possibles comme le conduit auditif externe, les narines, la bouche, les yeux, l'ombilic et l'anus (1). Selon l'ANAES, l'ajout de deux prélèvements périphériques est suffisant pour une interprétation bactériologique pertinente (2). La culture du liquide gastrique et des prélèvements périphériques permet de mettre en évidence la colonisation du nouveau-né : sa positivité n'implique pas nécessairement une infection et la mise en place d'un traitement antibiotique mais constitue un facteur de risque (FDR) (2).

Ponction lombaire

Elle est indiquée en cas d'altération de l'état général avec signes de sepsis ou neurologiques et, secondairement, en cas d'hémoculture positive (grade B) (2). En effet, environ 20 % des enfants bactériémiques présentent une méningite en parallèle (9). De plus, les hémocultures peuvent rester négatives chez les NN avec une atteinte méningée (33). Le liquide céphalo-rachidien (LCR) du NN comprend entre 0 et 50 globules blancs/mm³ avec un pourcentage de PNN variable mais absent chez environ 90 % des NN dont le diagnostic d'infection est exclu. La glycorachie normale du LCR d'un NN est d'environ 50 mg/dl (34 – 119 mg/dl) et la protéinorachie de 0,64 g/l (0,15 – 1,7 g/l) (1).

f) Démarche thérapeutique

L'indication de l'antibiothérapie est reconnue, par les experts, pour les NN symptomatiques à la naissance. La question de la mise en place d'un traitement antibiotique se pose, en revanche, pour les NN asymptomatiques (grade C) (5).

Un traitement antibiotique probabiliste doit être administré en urgence et en intraveineuse (IV) aux NN symptomatiques. En effet, « *tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est a priori suspect d'infection* ». L'antibiothérapie est réévaluée à 48 h selon l'évolution clinique du NN et les résultats des examens de biologie médicale, notamment les hémocultures (Fig. 3) (1).

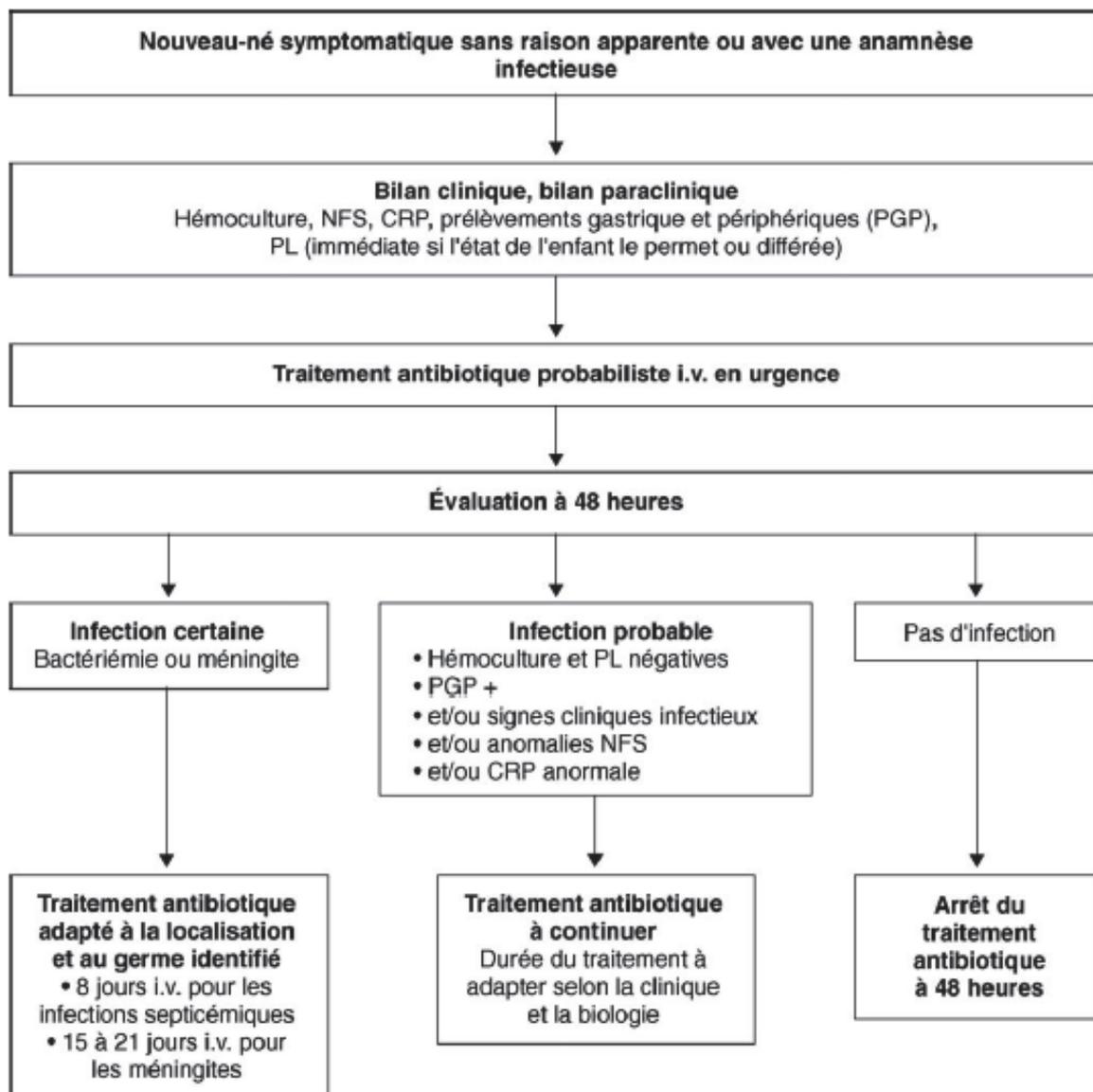


Figure 3 : Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique

Un traitement antibiotique probabiliste large spectre en intraveineuse est instauré d'emblée chez les nouveau-nés symptomatiques à la naissance. Ce traitement est évalué 24 à 48 h après avec les résultats d'examens de biologie médicale et l'évolution clinique du patient (1). NFS : numération-formule sanguine ; CRP : protéine C-réactive ; PL : ponction lombaire ; IV : intraveineuse

L'indication d'un traitement antibiotique chez les NN asymptomatiques est basée sur les arguments anamnestiques, biologiques et bactériologiques (grade B). Des algorithmes ont, ainsi, été proposés pour la mise en place des traitements anti-infectieux chez le nouveau-né asymptomatique soumis ou non à une antibiothérapie *per partum* (Fig. 4 et Fig. 5) (1). Deux situations impliquent tout de même un traitement d'emblée : la chorioamniotite et l'atteinte du jumeau (1)(2).

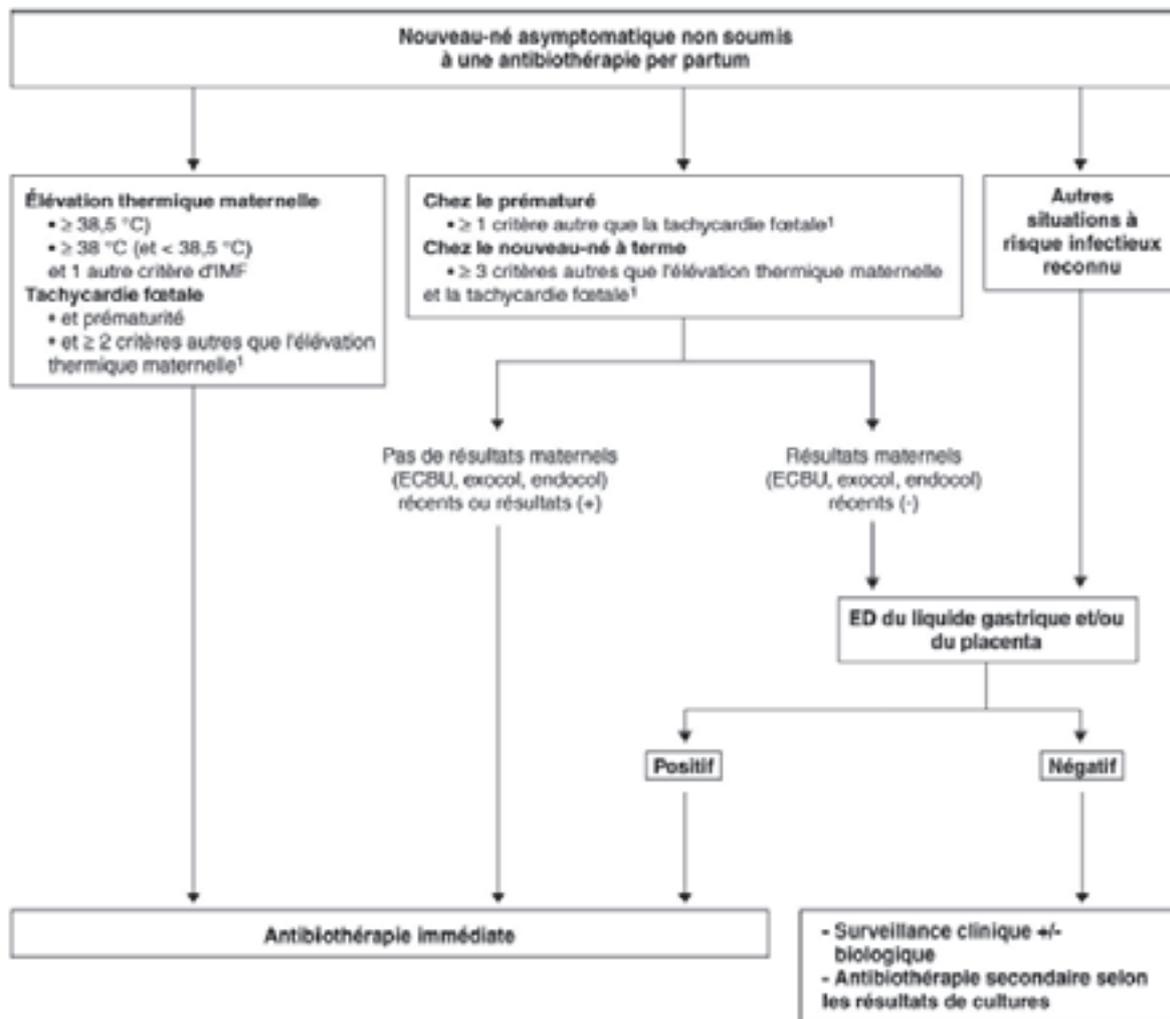


Figure 4 : Algorithme décisionnel de l'antibiothérapie chez un nouveau-né non soumis à une antibioprofylaxie *per partum*

La mise en place d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptomatique et non soumis à une antibiothérapie *per partum* est basée sur des arguments cliniques, anamnestiques et biologiques (1). IMF : infection maternofœtale ; ECU : examen cyto bactériologique des urines ; ED : examen direct ; ¹ : la rupture prématurée des membranes et la rupture de la poche des eaux > 12 h comptant pour un seul critère

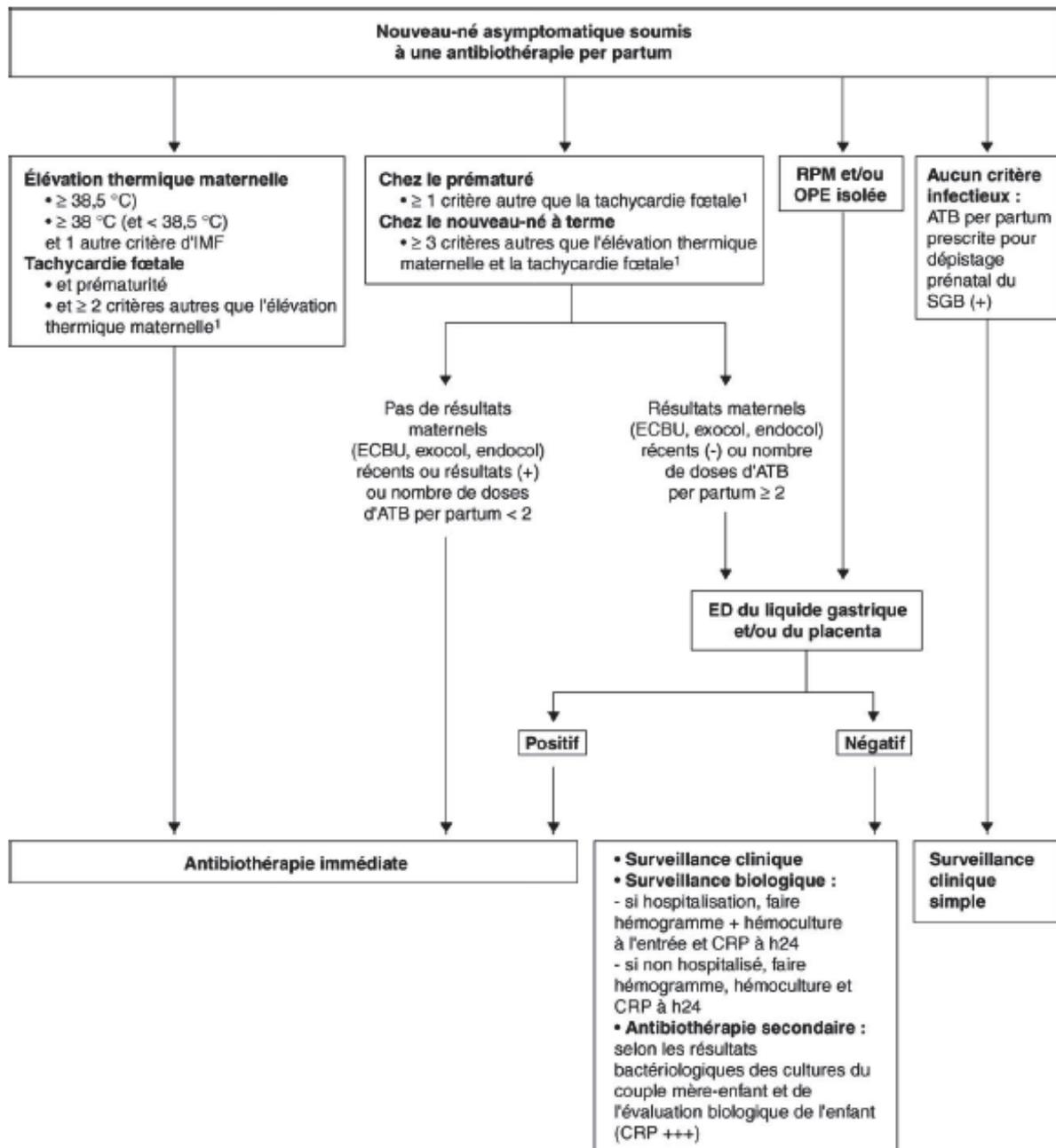


Figure 5 : Algorithme décisionnel de l'antibiothérapie chez un nouveau-né soumis à une antibiothérapie *per partum*

La mise en place d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptotique et soumis à une antibiothérapie *per partum* est basée sur des arguments cliniques, anamnestiques et biologiques (1). IMF : infection maternofoetale ; ECBU : examen cyto bactériologique des urines ; RPM : rupture prématurée des membranes ; OPE : ouverture de la poche des eaux > 12 h ; ED : examen direct ; CRP : protéine C-réactive ; SGB : Streptocoque du groupe B ; ATB : antibiothérapie ; ¹ : la rupture prématurée des membranes et la rupture de la poche des eaux > 12 h comptant pour un seul critère

Dans toutes les situations, une association d'une β -lactamine (généralement, amoxicilline ou céfotaxime) avec un aminoside est recommandée. Si l'enfant est symptomatique, une association de trois antibiotiques est préconisée : amoxicilline + céfotaxime + aminoside. Le choix de l'antibiotique initial est effectué selon les critères anamnestiques maternels. Deux injections d'aminoside sont recommandées, des injections supplémentaires peuvent être envisagées en cas d'infection sévère (troubles hémodynamiques et/ou respiratoires persistants et/ou neurologiques) ou si la mère a bénéficié d'un traitement antibiotique prolongé et récent (2). En cas d'infection prouvée, les antibiotiques et la durée du traitement sont adaptés en fonction de la bactérie identifiée et de la localisation de l'infection : 8 jours pour les infections systémiques et de 15 à 21 jours pour les infections méningées. Si l'infection est probable, la durée du traitement antibiotique est à adapter en fonction de la clinique et la biologie, notamment les dosages successifs de CRP (2)(5)(9).

L'existence d'au moins un critère de risque, majeur ou mineur selon les recommandations ANAES, nécessite une surveillance clinique rapprochée pendant les 24 premières heures de vie. Une surveillance d'au moins 48 h est recommandée chez les NN, période au cours de laquelle surviennent plus de 90 % des infections (2)(8)(9) (Fig. 6).

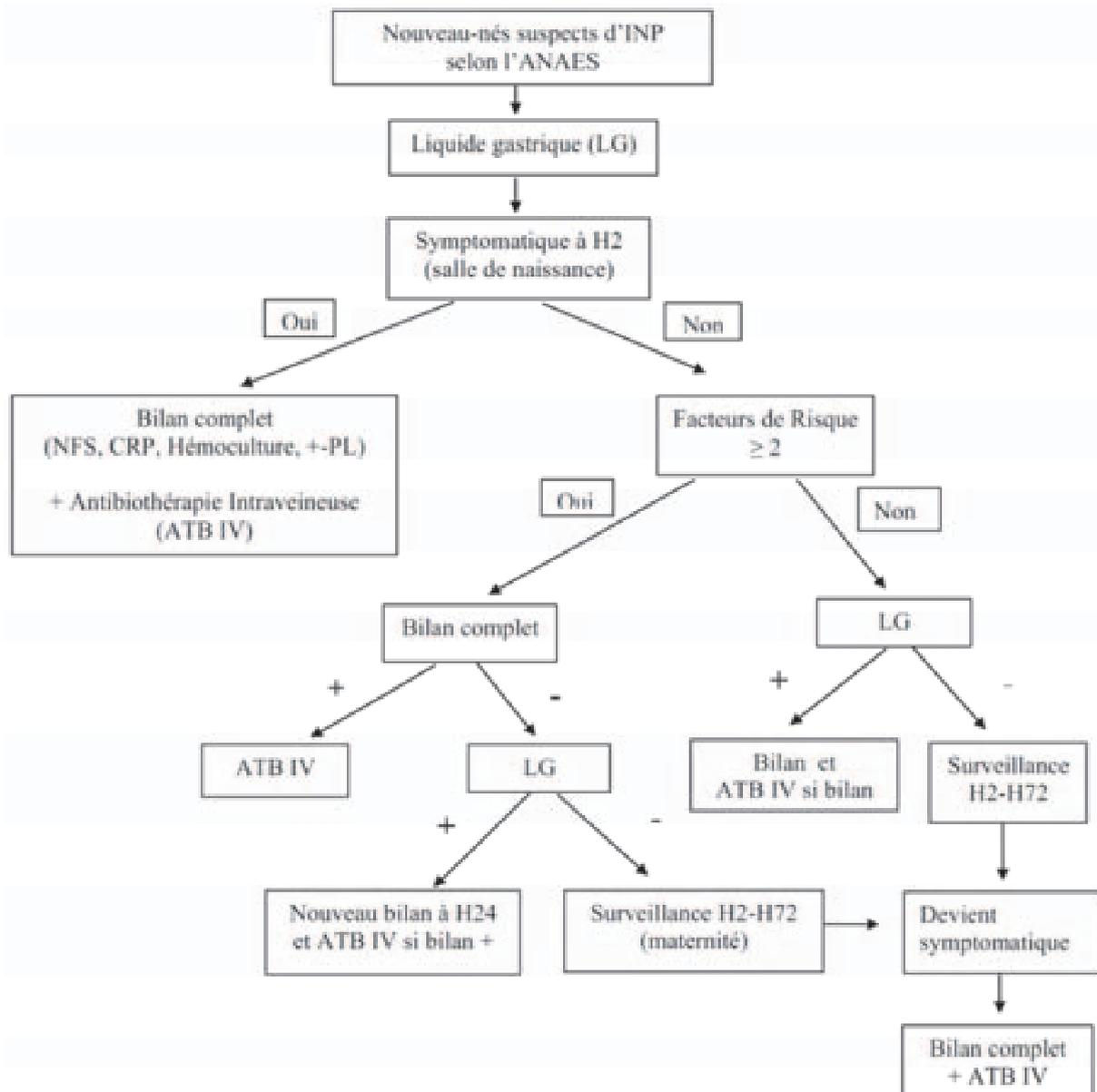


Figure 6 : Algorithme de prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection dérivant des recommandations ANAES de 2002

La prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection dépend de la clinique, de l'anamnèse, de la biologie et du résultat de l'examen du liquide gastrique (8). INP : infection néonatale précoce ; NFS : numération-formule sanguine ; CRP : protéine C-réactive ; PL : ponction lombaire ; ATB IV : antibiothérapie intraveineuse

Il est fortement déconseillé de traiter tous les NN à risque d'infection à la naissance devant l'impact majeur d'une antibiothérapie sur le NN et l'absence de bénéfice direct (2). Si le microbiote intestinal de l'adulte apparaît stable dans le temps, celui de l'enfant semble être beaucoup plus variable et vulnérable aux antibiotiques d'autant plus que les premières heures de vie sont une période critique pour la colonisation intestinale (34)(35). Une exposition précoce aux antibiotiques a un effet important sur l'implantation de la flore digestive sur le court terme, mais a des conséquences également sur le long terme, le microbiote intestinal ayant de nombreuses fonctions physiologiques comme la protection contre les pathogènes, le développement et le maintien des défenses immunitaires (35). Une exposition aux antibiotiques au cours des six premiers mois de vie ou une exposition répétée pendant les deux premières années est associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle et à un risque d'obésité durant les 24 à 36 premiers mois de vie de l'enfant (34)(36). De plus, des associations ont été établies entre antibiothérapie néonatale et maladies atopiques telles que l'eczéma, l'asthme et les allergies (35)(37). Le microbiote intestinal est également un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques. Ainsi, l'instauration, chez le NN, d'une antibiothérapie qui peut se révéler inutile, peut être à l'origine de la sélection de bactéries résistantes (35)(38).

Le pédiatre est donc confronté à une pathologie dont le diagnostic s'avère parfois difficile devant des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'infection et dont le traitement par une antibiothérapie non justifiée serait néfaste pour le patient.

2) La procalcitonine

La procalcitonine (PCT) est la prohormone de la calcitonine, hormone hypocalcémisante et excellent marqueur du cancer médullaire de la thyroïde (39). L'intérêt clinique de la PCT comme marqueur biologique, notamment dans l'infection bactérienne, a été mis en évidence dans les années 1990 (24).

a) Structure et synthèse

La PCT est un peptide de 116 acides aminés (AA) (soit 13 kDa) dont le gène *CALC-1* se situe sur le bras court du chromosome 11 (40)(41)(42)(43) (Fig. 7). Cette prohormone dérive d'un précurseur : la préprocalcitonine (peptide de 141 AA).

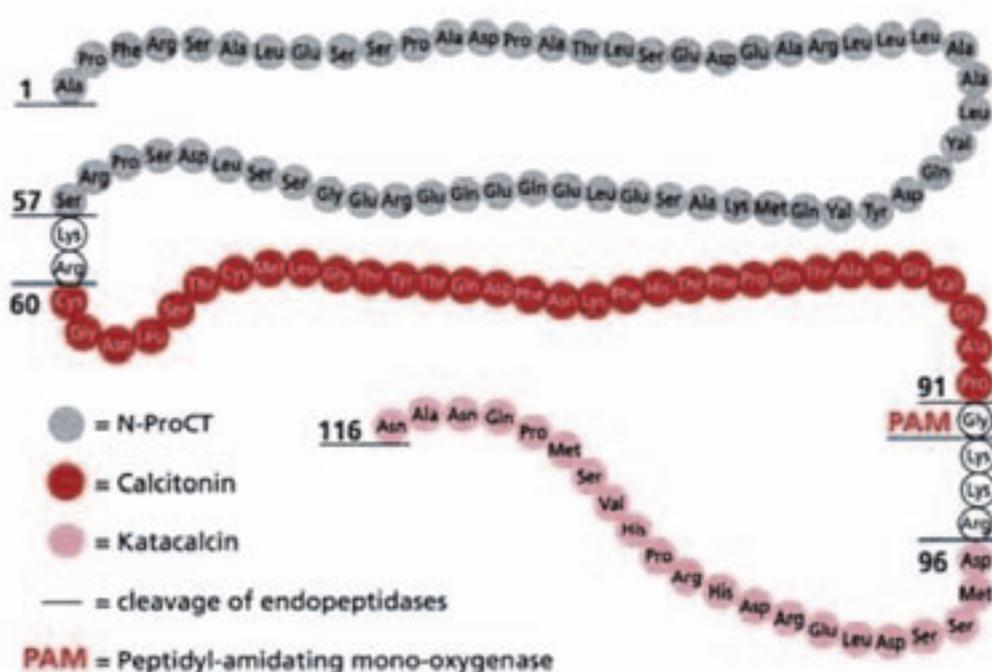


Figure 7 : Structure de la procalcitonine

La procalcitonine, précurseur de la calcitonine, est un peptide composé de 116 acides aminés (44)

Physiologiquement la PCT est clivée au niveau des cellules neuroendocrines (cellules C des tissus thyroïdien, pulmonaire et pancréatique) (43)(45) en trois peptides : l' amino-PCT correspondant à la partie N-terminale de la PCT (peptide de 57 AA), la calcitonine à la partie centrale (32 AA) et, enfin, la katalcalcine au niveau C-terminal (21 AA) (41)(42)(43) (Fig. 8). Dans ces cellules neuroendocrines, l'hormone mature (la calcitonine) est stockée dans des granules sécrétoires (42).

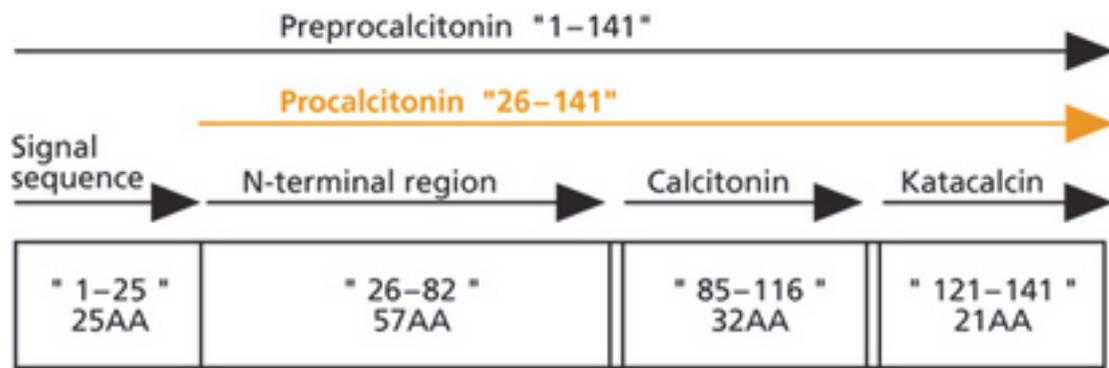


Figure 8 : Synthèse de la procalcitonine

La procalcitonine (116 AA) dérive de la préprocalcitonine (141 AA) et forme, après clivage, 3 peptides : l' amino-PCT, la calcitonine et la katalcine (41)

Des quantités variables d'ARN messager (ARNm) codant pour la PCT peuvent être détectées dans différents tissus : principalement dans le foie mais également dans d'autres organes tels que les poumons, les reins ou les testicules (Fig. 9). Chez le sujet sain, les concentrations plasmatiques de PCT sont très faibles, de l'ordre de 10 à 50 pg/ml (41).

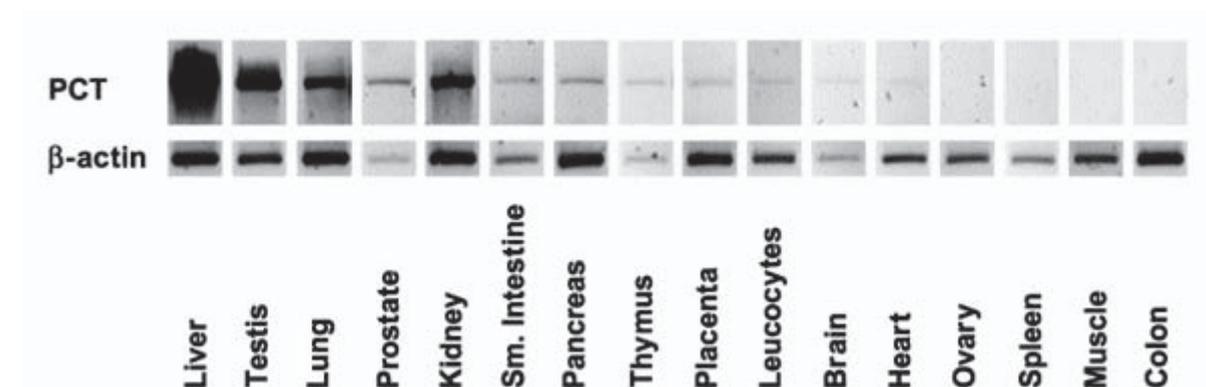


Figure 9 : Détection de l'ARNm codant pour la procalcitonine dans différents tissus chez un sujet sain. L'ARNm contenu dans ces tissus a été déterminé par RT-PCR. À l'état physiologique, la procalcitonine est principalement retrouvée au niveau du foie, mais également au niveau des reins, des poumons et des testicules (41)

Lors d'un sepsis, l'origine de la synthèse de PCT n'est pas totalement élucidée. Devant le manque de modèle expérimental, plusieurs hypothèses ont été émises. En effet, l'augmentation de PCT observée chez des patients thyroïdectomisés, infectés et présentant des taux de calcitonine indétectables exclut la synthèse exclusive par les cellules thyroïdiennes. Par ailleurs, cette observation laisse penser que les cellules synthétisant la PCT sont privées des enzymes permettant son hydrolyse en

calcitonine mature (24). Des travaux, menés par Müller en 2001, chez le hamster, mettent en évidence une synthèse ubiquitaire de la prohormone au cours du sepsis par comparaison de l'expression de l'ARNm codant pour la calcitonine (CT-ARNm) chez un groupe témoin et chez un groupe recevant des injections d'endotoxines bactériennes. L'expression de CT-ARNm est restreinte aux cellules neuroendocrines de la thyroïde et des poumons à l'état physiologique. En revanche, chez les animaux septiques, l'expression de CT-ARNm est significativement induite au niveau de plusieurs organes dont le foie, les poumons, les reins et le pancréas (45). Lors d'un sepsis, la synthèse de CT-ARNm semble augmenter plus spécifiquement que les cytokines pro-inflammatoires dites classiques telles que le *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6). En effet, des taux élevés de TNF- α sont retrouvés dans différents tissus chez l'animal contrôle (Fig. 10) (45).

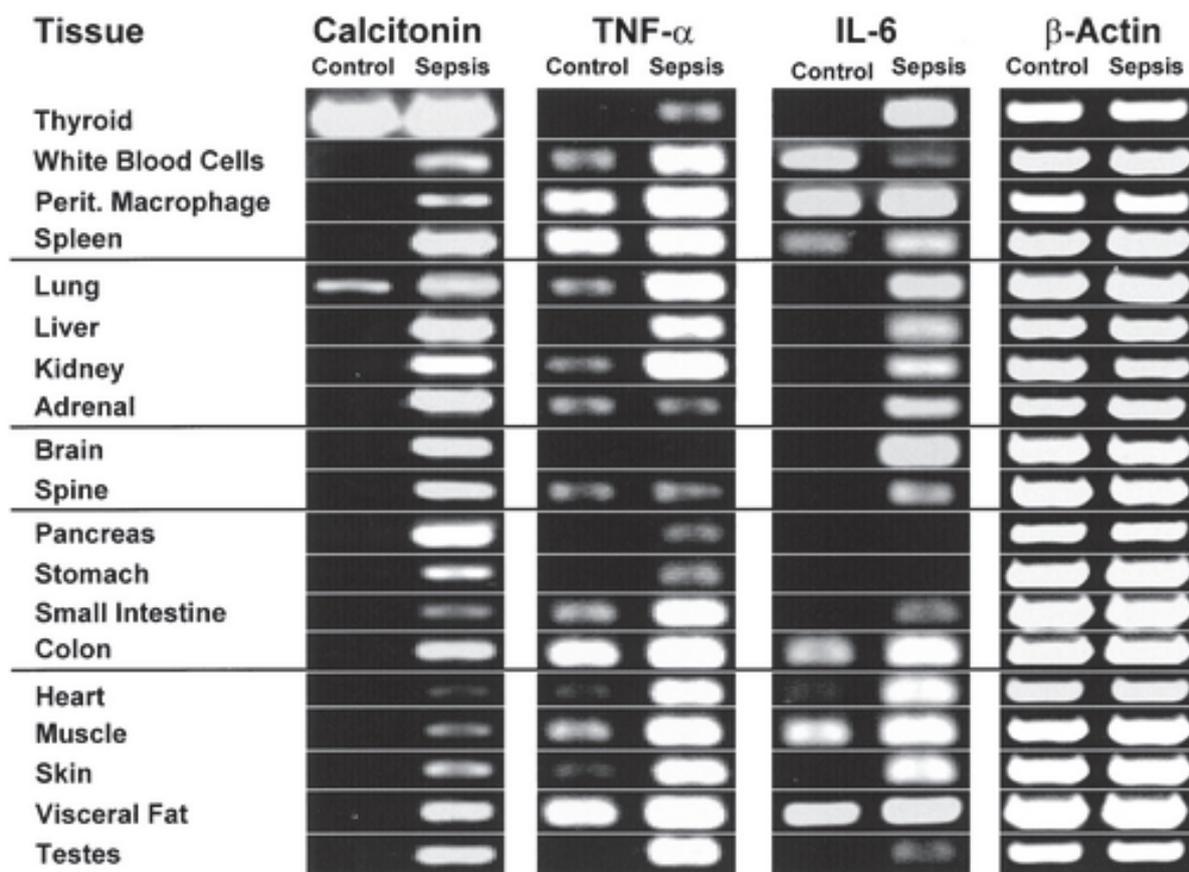


Figure 10 : Expression de l'ARN codant pour la calcitonine chez le hamster témoin (Control) et le hamster septique (Sepsis) en comparaison à celle des médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6) L'expression de CT-ARNm, chez l'animal septique, est largement distribuée aux différents tissus (notamment le foie, les poumons et les reins) (45)

L'absence de production de PCT chez un primate hépatectomisé après injection d'endotoxines bactériennes suggère également le rôle important du foie dans la production de PCT lors d'un choc septique, en comparaison à deux primates témoins n'ayant pas subi d'hépatectomie (41)(46). La production hépatique de PCT a, par ailleurs, été confirmée par plusieurs auteurs (40)(43)(45)(47). D'autres études *in vitro* et *in vivo* ont également permis de mettre en évidence la présence de PCT ou d'ARNm dans les adipocytes (40)(45), ainsi que la synthèse de PCT par les cellules sanguines mononuclées (monocytes/macrophages) au cours du sepsis (40)(41)(43)(45). En revanche, des concentrations de PCT mesurées chez des patients immunodéprimés (ayant une leucopénie et une lymphopénie) comparables à celles observées chez des patients non-immunodéprimés suggèrent que la PCT n'est pas d'origine leucocytaire durant le sepsis (41)(42)(48). De plus, la PCT sérique est augmentée au cours des méningites bactériennes, sans augmentation parallèle dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), qui est pourtant hyper leucocytaire (42).

Aujourd'hui, les travaux menés laissent penser que la synthèse de PCT lors d'un sepsis est ubiquitaire et résulterait d'une interaction entre les monocytes/macrophages et les cellules tissulaires via l'intervention de médiateurs inflammatoires (40).

b) Fonctions physiologiques

Le rôle physiologique de la PCT reste, à ce jour, encore inconnu. Le lien entre métabolisme calcique et PCT n'a pas encore été déterminé et aucun argument ne permet pour l'instant d'affirmer que la PCT joue un rôle dans les hypocalcémies fréquemment rencontrées chez les patients septiques (40)(42)(43).

Des études sur l'animal suggèrent un effet délétère de la PCT. En effet, l'injection de PCT dans un modèle expérimental de sepsis par péritonite exacerbe la mortalité des animaux. Au contraire, l'injection d'anticorps neutralisants dirigés contre la PCT protège et accroît la survie de l'animal. Outre son rôle de marqueur de l'inflammation, la PCT ferait partie intégrante du processus inflammatoire (49)(50).

c) Méthodes de dosage

Sept types de dosage de la PCT sont actuellement disponibles sur le marché dont trois sont proposés par la société Thermo Fisher Scientific (Tableau 4).

Tableau 4 : Les différentes méthodes de dosage de la procalcitonine

Méthodes de dosage de la PCT proposées par Thermo Fisher Scientific				
Nom	Technique	Automate	Incubation	Gamme
B.R.A.H.M.S PCT-Q[®]	Immuno-chromatographie Test rapide semi-quantitatif	Aucun Test unitaire	30 min	< 0,5 ng/ml ≥ 0,5 ; 2 ; 10 ng/ml
B.R.A.H.M.S PCT LIA[®]	Immunoluminescence Méthode quantitative manuelle	Luminomètre	1 h	0,1 - 500 ng/ml
B.R.A.H.M.S PCT sensitive KRYPTOR[®]	Technologie TRACE Méthode quantitative automatisée	KRYPTOR	19 min	0,02 - 50 ng/ml (mesure directe) Jusqu'à 1000 ng/ml (étendue)
Autres méthodes de dosage				
Nom	Technique	Automate	Incubation	Gamme
ADVIA Centaur B.R.A.H.M.S PCT[®]	Chimiluminescence Méthode quantitative automatisée	ADVIA Centaur (Siemens)	26-29 min	0,02-75 ng/ml
ELECSYS B.R.A.H.M.S PCT[®]	Électro-chimiluminescence Méthode quantitative automatisée	ÉLECSYS (Roche)	18 min	0,02-100 ng/ml
LIAISON B.R.A.H.M.S PCT[®]	Chimiluminescence Méthode quantitative automatisée	LIAISON (DiaSorin)	20 min	0,1-500 ng/ml
VIDAS B.R.A.H.M.S PCT[®]	ELFA (<i>Enzyme linked fluorescent Assay</i>) Méthode quantitative automatisée	VIDAS (Biomérieux)	20 min	0,05-200 ng/ml

Le principe du Kryptor[®] (automate utilisé pour ce travail) repose sur la technologie TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*). Cette méthode permet la mesure d'un signal émis dans le temps par un complexe immunologique. Elle se base sur un transfert d'énergie non radiatif entre le donneur (Cryptate d'euporium couplé à un anticorps dirigé contre la partie calcitonine de la PCT) et un accepteur

(protéine modifiée absorbant la lumière : XL 665, couplée à un anticorps dirigé contre la partie katalcalcine de la PCT). Lorsqu'il y a excitation du milieu à 337 nm par un laser à azote, le donneur émet un signal fluorescent long (de l'ordre de quelques millisecondes) à 620 nm, tandis que l'accepteur (XL 665) génère un signal fluorescent court (de l'ordre de quelques nanosecondes) à 665 nm. En présence de PCT, la proximité du donneur (Cryptate) et de l'accepteur (XL 665) et le recouvrement des spectres d'absorption du XL 665 et d'émission du Cryptate permettent l'allongement de la durée du signal du XL 665. Cet allongement rend, alors, le signal mesurable sur plusieurs microsecondes et permet la mesure de la fluorescence retardée dans le temps. En revanche, si l'antigène est absent, le complexe immunologique ne se forme pas, la durée du signal du receveur ne s'allonge pas et la fluorescence retardée est nulle. Le signal long est proportionnel à la concentration de l'analyte à doser (Fig. 11) (51).

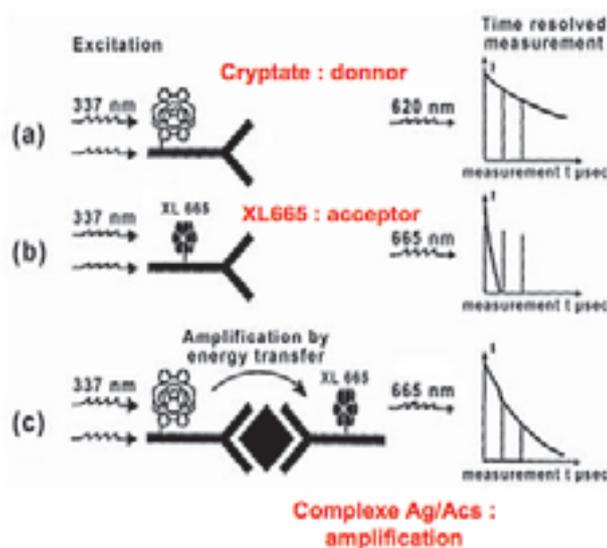


Figure 11 : Principe de mesure de la procalcitonine par la technologie TRAC
 En présence de procalcitonine, la proximité entre le donneur et l'accepteur permet un transfert d'énergie et l'allongement de la durée du signal de l'accepteur. La mesure de sa fluorescence dans le temps est alors possible (51)

d) Cinétique de la procalcitonine

Physiologiquement, les valeurs normales de PCT sont inférieures à 0,100 ng/ml, en dehors des 72 premières heures de vie où il existe un pic physiologique (27). Chez 500 donneurs volontaires de sang, le taux de PCT moyen a été mesuré à 0,02 ng/ml. Lors des infections bactériennes sévères, il dépasse 2 ng/ml (42).

Après injection d'endotoxines d'*Escherichia coli* sur des volontaires sains, les taux de PCT restent indétectables ($< 0,1$ ng/ml) au cours des 2 premières heures. La concentration sérique en PCT s'élève rapidement entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure pour atteindre un pic à la 8^{ème} heure. Elle est, ensuite, stable en plateau entre la 8^{ème} et 24^{ème} heure aux alentours de 4 ng/ml et décroît enfin avec une demi-vie de 20 à 24 heures (Fig. 12) (42).

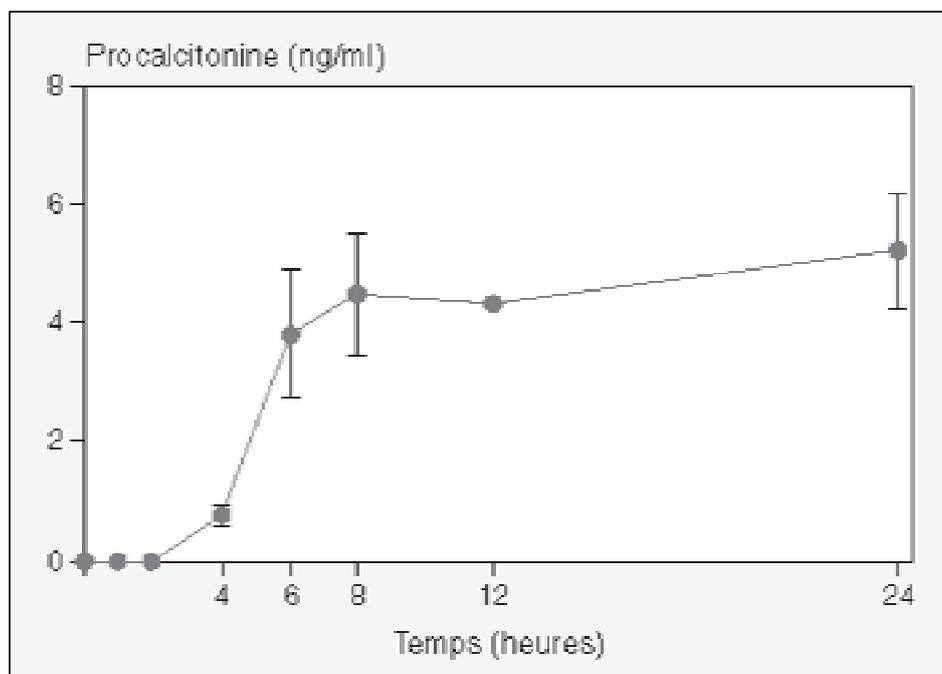


Figure 12 : Taux sérique de procalcitonine (ng/ml) après injection d'endotoxines bactériennes. La procalcitonine atteint son pic vers la 8^{ème} heure et reste en plateau jusqu'à la 24^{ème} heure (42)

e) Intérêt clinique

i. Historique

L'intérêt pour la PCT comme marqueur biologique d'infection a commencé dans les années 1990, lorsque qu'est observée une augmentation de sa concentration sérique chez les grands brûlés. Un premier lien est fait entre l'augmentation de la PCT et les lésions pulmonaires dues à l'inhalation de fumées toxiques (52). Ce n'est que secondairement, après plusieurs mois d'études, qu'une augmentation de la PCT est décrite chez les grands brûlés avec ou sans inhalation, présentant, néanmoins, un sepsis sévère ou un choc septique : l'hypothèse d'une relation entre PCT et sepsis est alors évoquée (39). En 1993, apparaît la première publication sur la valeur pronostique et la spécificité de la PCT dans les infections bactériennes sévères de l'enfant. Une augmentation significative de la PCT chez les enfants atteints

d'infections bactériennes sévères est retrouvée, ainsi que sa décroissance rapide après instauration d'un traitement efficace. Les taux de PCT restaient normaux chez les enfants atteints d'infections virales et chez les enfants sains (24). En 1997, Gendrel *et al.* ont mesuré le taux de PCT dans le plasma de 59 enfants admis pour méningite. 18 d'entre eux, pour lesquels une étiologie bactérienne a été retrouvée, avaient des taux de PCT allant de 4,8 à 110 ng/ml avec une moyenne à 54,5 ng/ml. En revanche, pour les 41 enfants diagnostiqués avec méningite virale, les taux de PCT étaient significativement plus bas (moyenne de 0,32 ng/ml avec un maximum de 1,7 ng/ml). En établissant un seuil à 5 ng/ml, la sensibilité pour le diagnostic de méningite bactérienne est alors de 94 % et la spécificité de 100 %, permettant ainsi de déterminer l'origine virale ou bactérienne de la méningite (25).

Chez les patients en choc septique sévère, l'augmentation de la PCT est significativement plus importante que ceux en Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) ou en sepsis (43). Assicot *et al.* avaient déjà montré que les taux de PCT les plus élevés étaient atteints par les enfants avec les états infectieux les plus graves démontrant ainsi la valeur pronostique de la PCT (24). Seule la PCT permet de distinguer les patients étiquetés SRIS sans cause infectieuse des patients en sepsis, avec des valeurs moyennes de PCT de l'ordre de 2,4 ng/ml pour le sepsis. La PCT étant corrélée à la sévérité de l'infection, des taux plus élevés sont retrouvés en cas de sepsis sévère (37 ng/ml) et de choc septique (45 ng/ml) (Fig. 13) (41).

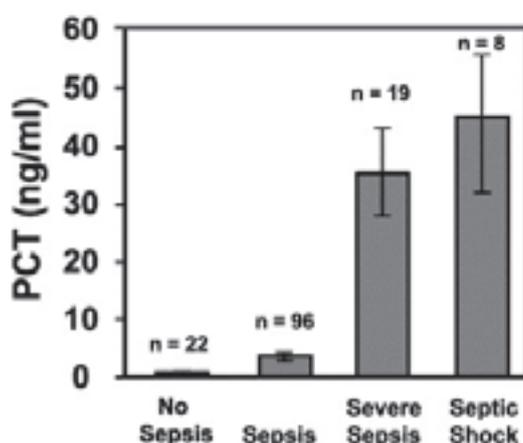


Figure 13 : Concentrations de procalcitonine lors de différents degrés de sévérité du sepsis
 Les taux de procalcitonine des patients en sepsis sévère sont significativement plus élevés que les patients en sepsis, ce qui fait de la procalcitonine un bon marqueur de la sévérité de l'infection bactérienne (41)

Chez les patients atteints de pathologies auto-immunes (lupus et vascularites), les taux de PCT sont inchangés par rapport à la normale ($< 0,5$ ng/ml) contrairement à la CRP ou à l'interleukine-6 (IL-6). En revanche, chez des patients infectés, atteints de ces mêmes pathologies, une augmentation significative de la PCT est observée, contrairement à l'IL-6. La CRP est également significativement augmentée. Néanmoins, la PCT reste un meilleur marqueur car non-affectée par le caractère auto-immun de l'inflammation, contrairement à la CRP (53).

Depuis, d'autres études sont venues conforter le rôle de la PCT comme marqueur prédictif et pronostique de l'infection bactérienne (25)(54)(55), mais également pour d'autres indications, notamment dans les services d'urgences, de réanimation ou de pédiatrie.

ii. Utilisation aux urgences

Le dosage de la PCT permet d'apporter une aide au contrôle et à l'orientation de la stratégie anti-infectieuse. Une étude multicentrique randomisée dans plusieurs pays européens sur la prise en charge des infections respiratoires aux urgences a permis de montrer que, dans ce contexte, une antibiothérapie guidée par le dosage de PCT permet de ne pas traiter ou d'arrêter précocement l'antibiothérapie sans risques, et ainsi, lutter contre la surexposition aux ATB et ses conséquences. En effet, la prescription d'antibiotiques est diminuée de 30 à 80 % pour les groupes de patients dont l'antibiothérapie est guidée par la PCT. Le dosage de PCT permet également d'adapter la durée du traitement antibiotique pour chaque patient et de diminuer significativement la durée des traitements chez les patients atteints de pneumonies aiguës communautaires sans taux de rechute ou d'admission en réanimation (56)(57)(58). De plus, la concentration de PCT est corrélée à la sévérité des infections. Son dosage apporte une aide à la sélection des patients atteints d'infections respiratoires communautaires non sévères éligibles pour un traitement antibiotique sans hospitalisation (59).

Son dosage dans les infections respiratoires basses communautaires permet de prédire les patients bactériémiques. 96 à 99 % des patients bactériémiques sont identifiés en utilisant des seuils allant de 0,1 à 0,25 ng/ml et une diminution de 12,6 à 37 % d'hémocultures est observée (60). Des résultats similaires ont été retrouvés chez des patients présentant une infection urinaire fébrile. Le taux de PCT semble corrélé avec la positivité des hémocultures et pourrait être utilisé pour limiter leur prélèvement (61).

Un dosage de PCT supérieur à 0,8 ng/ml permet de distinguer les patients atteints de pneumopathie mixte (bactérienne et virale), des atteintes purement virales et d'identifier les surinfections bactériennes chez les patients ayant une grippe sévère : un seuil inférieur à 0,8 ng/ml associé à un bilan clinique ne serait pas en faveur d'une co-infection bactérienne (62).

iii. Utilisation en réanimation

Les niveaux sériques de procalcitonine diminuent au cours de l'évolution clinique de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique, mais sont significativement plus élevés les 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} jours chez les patients présentant une évolution défavorable. La PCT semble être un marqueur pronostique de l'évolution, un taux de PCT augmenté étant fortement prédictif d'un échec thérapeutique, et permet un monitoring du traitement antibiotique : lorsque sa concentration est inférieure à 0,5 ng/ml ou diminue de 80 % ou plus par rapport à la concentration antérieure, les antibiotiques peuvent être arrêtés sans morbi-mortalité supplémentaire, avec une extrême vigilance, afin de prévenir et détecter une infection récurrente (63)(64).

Son dosage sérique permet, également, la prédiction des complications infectieuses après différents types de chirurgie, notamment les transplantations hépatiques (65) ou rénales. Son taux n'est, par ailleurs, pas modifié par un éventuel rejet de greffe. Son utilisation, dans ce contexte, aide à la différenciation entre infection bactérienne et rejet de greffe, lors d'une fièvre d'origine inconnue en post opératoire (66). De même après une chirurgie cardio-thoracique et en présence de fièvre, le dosage de PCT reste un bon marqueur d'infection (67).

iv. Utilisation en pédiatrie

La PCT a été déterminée comme un bon marqueur de la gestion des enfants fébriles pour prédire l'infection invasive chez les nourrissons (< 3 mois) atteints de fièvre sans point d'appel évident, en particulier dans les 8 premières heures suivant le début de l'épisode fébrile (68)(69). De plus, les dosages successifs de PCT permettraient de diminuer la durée de l'antibiothérapie des NN atteints d'infection néonatale précoce (70).

Comme chez les adultes pour la prise en charge de pneumonies communautaires bactériennes, un taux de PCT < 0,25 ng/ml conforte la décision de ne pas instaurer de traitement antibiotique, sans différence de morbi-mortalité et de rechutes entre les patients dont l'antibiothérapie a été guidée selon les taux de PCT et ceux traités selon les recommandations standards. Ainsi, le dosage de PCT permet une même

efficacité diagnostique tout en évitant les effets secondaires liés aux antibiotiques comme l'émergence de résistances bactériennes (71).

En 2006, puis, en 2011, Joram *et al.* publient deux travaux sur la sensibilité et la spécificité de la procalcitonine dosée sur sang de cordon pour le diagnostic des infections néonatales précoces (72)(73).

v. Autres indications

La PCT, dosée en série, serait un marqueur pronostique significatif de morbi-mortalité, dans les trois mois, des patients souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée aigüe sans signes cliniques d'infection à l'admission (74).

En oncologie, la PCT semble être le meilleur marqueur d'infection chez les patients fébriles atteints d'une tumeur solide. Un seuil à 1,52 ng/ml pourrait être utilisé dans la prise en charge de ces patients pour la mise en place d'un traitement antibiotique, afin de prévenir le retard de chimiothérapie lié à une infection (75).

Son dosage présente également une sensibilité entre 72 et 100 %, selon les études, dans le diagnostic des ischémies intestinales, survenant fréquemment après une chirurgie gastro-intestinale ou cardiovasculaire (76). Par ailleurs, la cinétique de son dosage permet de discriminer les patients nécessitant une prise en charge par chirurgie à l'admission (77). Suite à une chirurgie, il n'est pas rare qu'un patient présente un état fébrile associé à un syndrome inflammatoire. La PCT augmente, de manière non spécifique, en postopératoire et de façon plus importante dans certains types de chirurgie, comme la chirurgie abdominale ou cardio-thoracique (78). Néanmoins, la PCT présente l'avantage d'avoir une courte demi-vie et permet d'identifier un potentiel problème infectieux dès le cinquième jour en postopératoire, avec une adaptation du seuil chez les patients chirurgicaux, par rapport aux patients médicaux (79).

Au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales, un taux de PCT supérieur à 0,1 ng/ml peut être un outil pour le diagnostic des épisodes infectieux parallèles mais ne parvient pas à discriminer les patients présentant une complication abcédée (80).

f) Limites de la procalcitonine

Des taux faibles de PCT n'excluent pas systématiquement une infection bactérienne et la mise en place d'une antibiothérapie. Certaines infections bactériennes comme la brucellose, la maladie de Lyme, la tuberculose, les pneumonies à germes atypiques et les infections localisées comme les abcès des parties molles n'entraînent pas, généralement, une augmentation de la PCT (40). De même, une normalisation de la PCT ne permet pas nécessairement un arrêt de l'antibiothérapie, le foyer infectieux pouvant ne pas être éradiqué (42).

Il existe des causes non bactériennes entraînant une augmentation de la PCT, notamment lors d'infections fongiques systémiques (81) ou d'accès palustres (82), mais également en cancérologie, les premiers jours d'un polytraumatisé ou d'un grand brûlé (40) (Tableau 5).

Tableau 5 : Situations pathologiques associées à des faux-positifs et faux-négatifs du dosage de procalcitonine (40)

Faux-positifs	Faux-négatifs
Maladies et syndromes systémiques Syndrome d'activation macrophagique Maladie de Kawasaki Coup de chaleur Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) Syndrome hyper-IgD Phases aiguës de situations circonstancielles Premiers jours du polytraumatisé Premiers jours du grand brûlé Nouveau-né dans le 1 ^{er} jour de vie Hépatites virales (en cas de cytolysse importante) Thyroïdite de De Quervain Cancérologie et hématologie Réactions de rejet du greffon contre l'hôte Injection d'OKT3 en posttransplantation d'organe Postinjection d'acide zolédronique Carcinomes bronchiques à petites cellules Cancers médullaires de la thyroïde Tumeur carcinoïde Foie multimétastatique	Certaines pneumonies communautaires vues précocement Pneumonies à germes atypiques Tuberculose Brucellose Maladie de Lyme Infections localisées (ex. : abcès parties molles)

À ce jour, malgré ses limites, la PCT semble être un marqueur diagnostique spécifique, précoce, mais également pronostique de l'infection bactérienne dans un contexte inflammatoire.

3) Place de la procalcitonine dans les infections maternofoetales

a) Dosage sérique de la procalcitonine chez le nouveau-né

L'utilisation de plus en plus fréquente de la PCT chez l'adulte (63) et chez l'enfant (83) dans le cadre du diagnostic d'infection bactérienne a amené à étudier son potentiel chez le nouveau-né en cas de suspicion d'IMF.

Une étude italienne menée par l'équipe de Chiesa a permis de réaliser un nomogramme de la concentration de PCT dans le sérum des NN, mettant ainsi en évidence d'importantes variations physiologiques durant les 48 premières heures de vie. Une comparaison des taux de PCT chez les enfants sains, les enfants atteints d'INP et les enfants symptomatiques, mais sans signes évidents d'infection a également été réalisée. Ce travail mené sur 124 NN sains met en évidence un pic de PCT à la 24^{ème} heure de vie avec un retour à la normale après la 48^{ème} heure, soulignant la difficulté d'interprétation des valeurs au cours de ces premiers jours. À la naissance, la PCT peut être indétectable (< 0,08 ng/ml) ou atteindre des valeurs jusqu'à 0,7 ng/ml. Le pic de PCT s'observe entre les 21 et 24^{èmes} heures de vie, les valeurs s'étendent de 0,6 à 21 ng/ml (Fig. 14 A) (27). D'autres études confirment l'existence de ce pic physiologique (84)(85)(86) et démontrent notamment des variations en fonction de l'âge gestationnel (85), ce qui complexifie l'interprétation des valeurs de PCT sérique chez le nouveau-né.

Malgré ce pic physiologique, la PCT dosée sur le sérum des NN semble être un marqueur discriminant pour le diagnostic d'INP (27)(87), avec une sensibilité de 92,6 %. La PCT sérique semble également ne pas être augmentée lors d'une inflammation d'origine non infectieuse (Fig. 14 B et C) (27).

Devant cette perturbation physiologique de sa concentration, la PCT sérique reste difficile d'interprétation au cours de la période de diagnostic d'INP (dans les 72 premières heures de vie). Ainsi, il paraît plus intéressant de doser la PCT sur sérum à partir des 3 et 4^{èmes} jours pour le diagnostic des infections secondaires (88)(89).

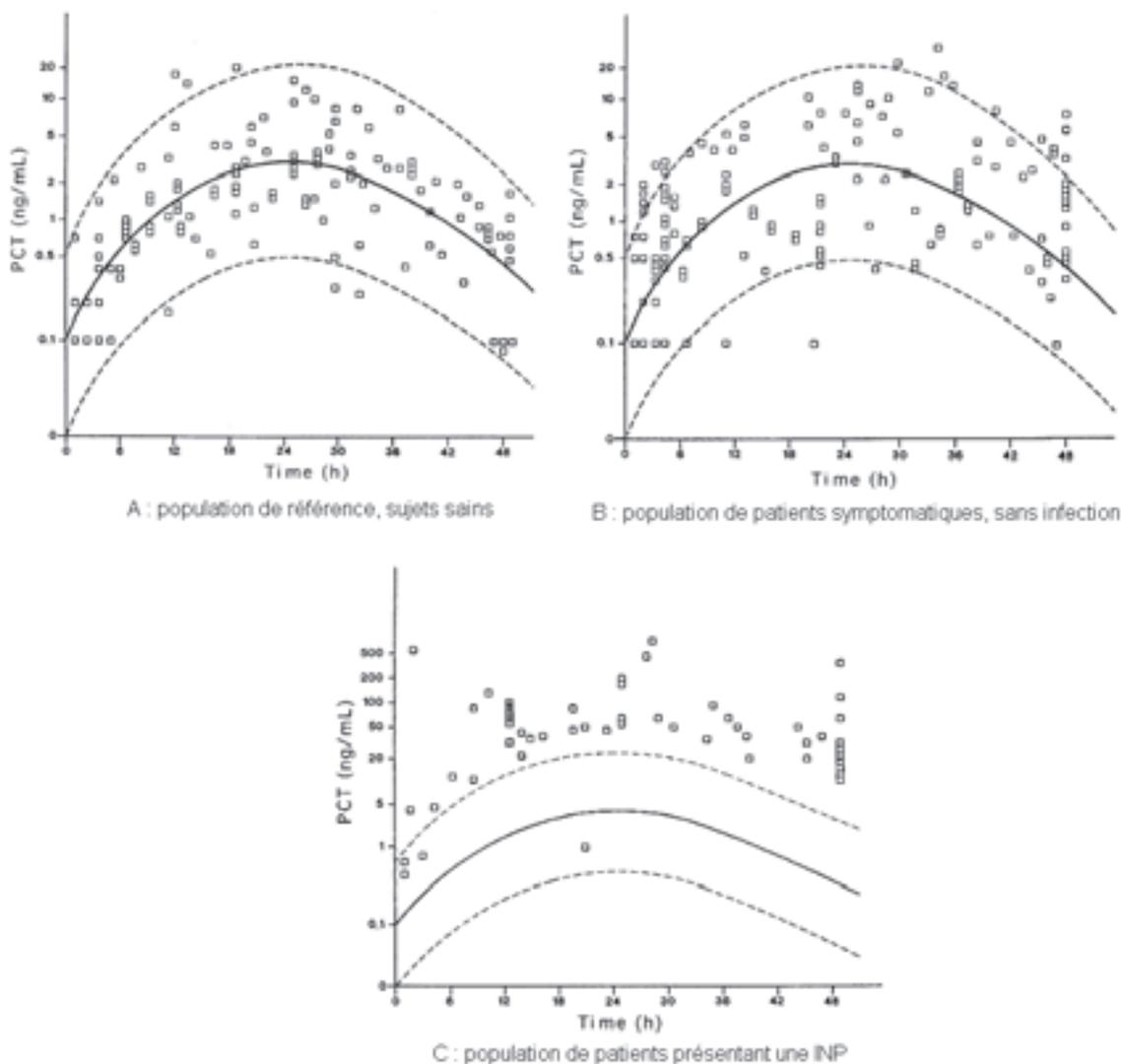


Figure 14 : Taux de procalcitonine au cours des 48 premières heures de vie. Comparaison du taux de procalcitonine au sein d'une population de référence, sujets sains (A), de nouveau-nés symptomatiques mais ne présentant aucun signe d'infection (B) et de patients présentant une infection néonatale précoce (INP) (C). Le trait plein correspond à la moyenne et les pointillés à l'intervalle de confiance à 95 % du groupe de référence A (27)

b) Dosage de la procalcitonine sur sang de cordon

Afin de s'affranchir du pic physiologique de PCT observé au cours des premiers jours de vie, plusieurs auteurs ont évalué l'intérêt de doser la PCT sur sang de cordon dans le cadre du diagnostic des INP.

Une première étude, menée par Joram *et al.* au CHU de Nantes en 2006, sur 197 NN dont 16 infectés, retrouve pour le dosage de PCT sur sang de cordon, une sensibilité de 87,5 % (2 NN infectés sur 16 ont une PCT négative) et une spécificité de 98,7 % (2 NN sains avec une PCT positive) avec un seuil décisionnel optimal

établi à 0,5 ng/ml (72). En 2011, un second article est publié par l'équipe nantaise sur une cohorte de 2151 NN dont 26 INP. La sensibilité et la spécificité observées sont, respectivement, de 92 et 97 % pour un seuil diagnostique optimal déterminé à 0,6 ng/ml. La concentration moyenne de PCT sur sang de cordon est significativement plus basse chez les NN sains par rapport aux NN infectés avec une *p-value* < 0,001 (Fig. 15) (73).

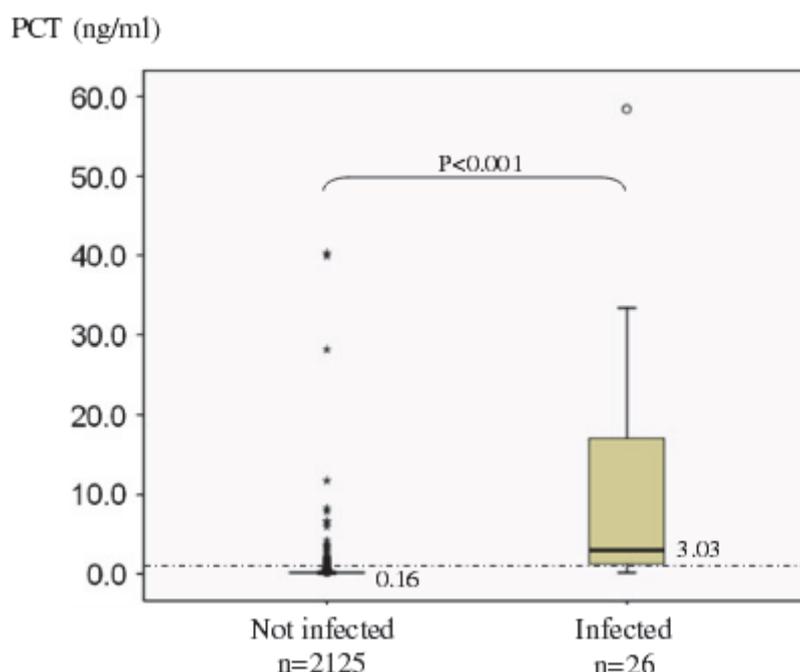


Figure 15 : Comparaison des valeurs de procalcitonine sur sang de cordon chez les nouveau-nés infectés et non-infectés

Le taux de procalcitonine chez les nouveau-nés non-infectés (moyenne de 0,16 ng/ml) est significativement plus bas que chez les nouveau-nés infectés (moyenne de 3,03 ng/ml) avec une *p-value* < 0,001 (73)

En revanche, la valeur prédictive positive (VPP) de la PCT sur sang de cordon semble très basse. En effet, sur 84 dosages présentant des valeurs de PCT supérieures au seuil décisionnel, seuls 24 patients étaient infectés (73). Une faible VPP (35 %) et une bonne valeur prédictive négative (VPN) (95 %) avait également été constatées par Kordek *et al.* en 2008 (90). Depuis, d'autres études ont permis de confirmer la bonne sensibilité diagnostique de la PCT dosée sur sang de cordon pour les INP, avec des valeurs avoisinant les 90 % (8)(91).

La corrélation de la PCT avec le statut infectieux, étudiée par l'équipe de Steinberger chez 218 nouveau-nés prématurés, retrouve également des valeurs plus élevées de PCT chez les NN infectés (*p*<0,001). En revanche, le seuil de décision optimal est plus bas, égal à 0,235 ng/ml (92).

Un algorithme décisionnel intégrant le dosage de la PCT sur sang de cordon pour la prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection, selon les critères de l'ANAES, a été proposé et testé sur une cohorte de 1267 patients par Cabaret *et al.* (Fig. 16). L'application de ce dernier a permis d'identifier tous les nouveau-nés infectés certains (soit 2 NN) et 5 sur 6 nouveau-nés infectés probables. Ainsi, une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 87,3 % sont observées avec cet algorithme. Par ailleurs, les valeurs diagnostiques de la prise en charge dite classique recommandée par l'ANAES et celles de ce nouvel algorithme ne sont pas significativement différentes avec une *p-value* de 0,5 (8). Ainsi, selon cet algorithme (Fig. 16), les nouveau-nés à risque bénéficient d'un dosage de PCT sur sang de cordon. Chez les patients symptomatiques à H2 ou ayant une PCT positive, une numération-formule sanguine (NFS) ainsi que des hémocultures et, selon le contexte, une ponction lombaire (PL) sont réalisées, en association avec une antibiothérapie intraveineuse (IV) pendant 48 H. Une réévaluation du traitement antibiotique en fonction des résultats des cultures bactériennes et de la clinique est faite à l'issue de ces 48 H. Pour les patients asymptomatiques et dont la PCT est négative, une surveillance clinique jusqu'à H72 est effectuée. Par ailleurs, l'algorithme ne préconise pas de prélèvement périphérique, ni de dosage de CRP en systématique (8).

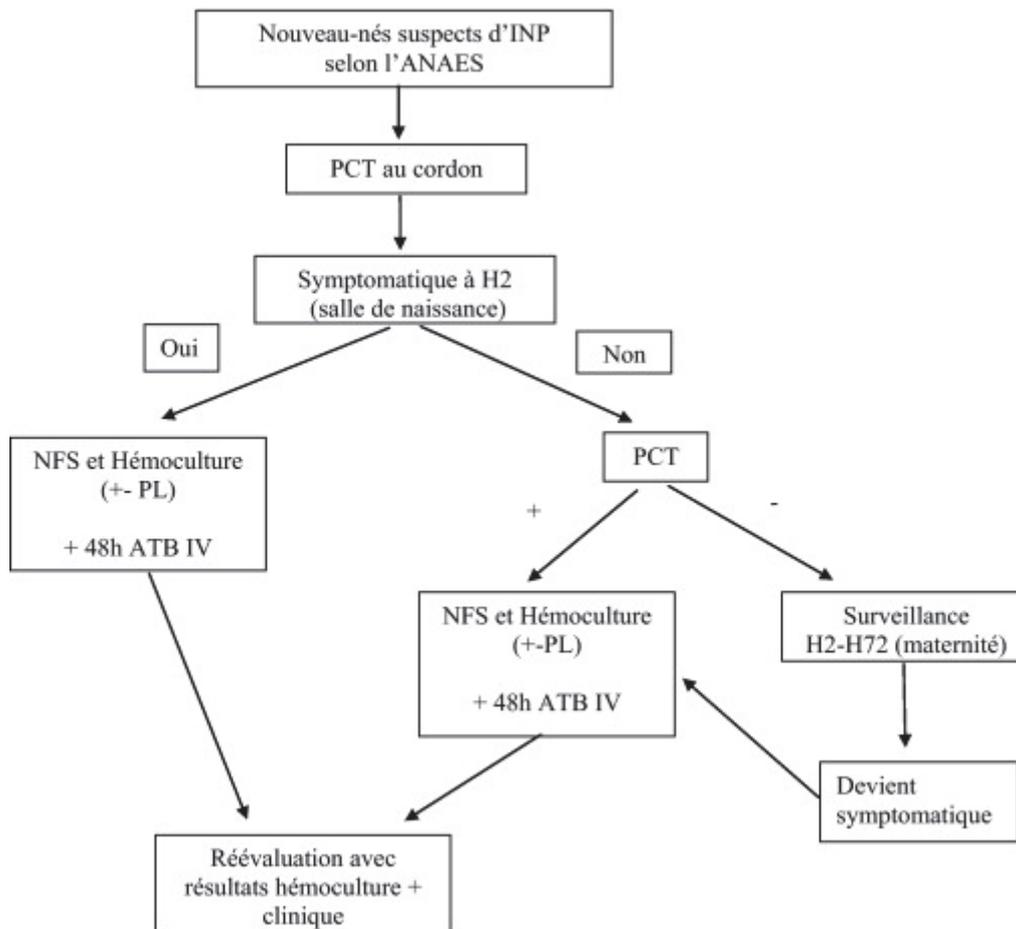


Figure 16 : Algorithme décisionnel de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection intégrant le dosage de la procalcitonine sur sang de cordon

Un dosage de procalcitonine sur sang de cordon est systématiquement réalisé chez les nouveau-nés asymptomatiques suspects d'infection. Une surveillance clinique au cours des 72 premières heures est proposée en cas de résultat négatif (8). INP : infection néonatale précoce ; NFS : numération-formule sanguine ; PL : ponction lombaire ; ATB IV : antibiothérapie intraveineuse

En comparaison avec le protocole dit classique, un algorithme intégrant le dosage de la PCT sur sang de cordon permet de diminuer significativement les traitements antibiotiques probabilistes de 13,3 % à 8,9 % ($p < 0,005$) selon Lencot *et al.* ou de 16,7 % à 13,1 % ($p < 0,05$) d'après Cabaret *et al.* et de réduire le nombre de bilans infectieux ($p < 0,05$), tout en préservant une valeur diagnostique identique. En effet, la sensibilité et la spécificité des deux protocoles ne sont pas significativement différentes avec des *p-value* respectives de 0,90 et 0,25 (8)(91). L'équipe de Lencot propose une prise en charge similaire en intégrant un dosage de CRP à H12, en cas de résultat de PCT supérieur au seuil diagnostique. L'ajout de ce dosage permet également de diminuer l'exposition des NN aux antibiotiques. En effet, si la CRP dosée est inférieure à 20 mg/l, l'auteur propose une surveillance clinique accrue sans instaurer d'antibiothérapie. Cet algorithme permettrait également la diminution des hospitalisations en néonatalogie mais de manière non significative (91).

Ce protocole semble être très favorable sur le plan médico-économique. En effet, le coût de prise en charge serait diminué par trois en évaluant uniquement le coût des examens de biologie médicale (EBM), sans intégrer la diminution du coût lié à la baisse du traitement antibiotique ou du nombre d'hospitalisations en néonatalogie (8)(93).

Le dosage de la PCT sur sang de cordon semble être un nouveau marqueur efficace pour guider les pédiatres dans la prise en charge des NN suspects d'INP. Son intégration dans les algorithmes décisionnels pourrait être une alternative possible pour le dépistage des INP, présentant des valeurs diagnostiques similaires mais permettant également de diminuer l'antibiothérapie probabiliste des NN et le nombre de prélèvements réalisés.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

En dépit de l'amélioration de la prévention des infections maternofoetales depuis le dépistage obligatoire du portage de Streptocoque de groupe B et la généralisation de l'antibioprophylaxie probabiliste, l'infection néonatale bactérienne précoce demeure un problème dans les services de maternité et de néonatalogie, notamment devant la complexité de son diagnostic. En effet, aucun argument clinico-biologique ne permet à lui seul d'établir avec certitude le diagnostic d'infection maternofoetale. Ainsi de nombreux nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce bénéficient d'une hospitalisation en néonatalogie, d'une antibiothérapie probabiliste et d'examens de biologie médicale répétés qui ne sont pas sans conséquence pour ces derniers.

La procalcitonine est considérée aujourd'hui comme étant l'un des meilleurs marqueurs de l'infection bactérienne systémique sur le plan diagnostique mais également pronostic. Lors de son dosage sur sang de cordon, elle s'est également révélée être un bon marqueur biologique des infections néonatales précoces notamment en termes de simplicité de dosage, de rapidité de réalisation, de bonne sensibilité et de très bonne reproductibilité.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les apports de la mise en place du dosage de la procalcitonine sur sang de cordon pour le diagnostic des infections néonatales précoces sur le plan médical et économique en comparaison à la réalisation de l'examen du liquide gastrique.

Le principal critère de jugement est la réduction du coût global de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection. D'autres critères sont également étudiés : le transfert des nouveau-nés dans le service de néonatalogie, la diminution de la pression antibiotique sur la période néonatale et de la pénibilité des examens réalisés chez le nouveau-né.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1) Populations étudiées

Le recrutement a été réalisé au sein du service de maternité du Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois (CHSA). Deux populations ont été comparées : une population considérée comme témoin et dite « LG » pour liquide gastrique, ainsi que la population à étudier dite « PCT » pour procalcitonine. Les critères d'inclusion des patients sont ceux proposés par l'ANAES depuis 2002 (2). Bien que ces recommandations n'incluent pas les nouveau-nés comme à risque d'INP, si une antibioprophylaxie maternelle a correctement été menée en cas de portage de SGB, les patients n'ont pas été exclus dans cette étude. Ces différents critères sont repris sur le bon de prescription de la PCT sur sang de cordon (Annexe 1). Le diagnostic d'IMF a été retenu qu'il soit probable ou certain.

a) Population témoin dite « LG »

Du 1^{er} Novembre 2014 au 30 Avril 2015, 217 patients ayant bénéficié d'un examen de LG ont été inclus dans cette population dont les caractéristiques sont les suivantes :

Âge maternel moyen	28 ans (15 – 46 ans)
Âge gestationnel moyen	39 SA (29,3 – 41,9 SA)
Poids moyen à la naissance	3141 g (1000 – 4770 g)
Sex <i>ratio</i> (Hommes/Femmes)	109H/108F

b) Population dite « PCT »

L'étude a débuté le 1^{er} Novembre 2015 et s'est déroulée sur une période de 6 mois jusqu'au 30 Avril 2016. 178 patients ont bénéficié d'un dosage de PCT sur sang de cordon, chez 18 d'entre eux, un LG a également été réalisé. 29 patients ont eu uniquement un examen de LG sans dosage de PCT, leurs données n'ont pas été retenues pour les statistiques. Au sein de la population dite « PCT », l'âge maternel moyen est de 28 ans (17 – 42 ans), avec une durée de gestation de 39,1 SA (30,4 – 42,1 SA). Les nouveau-nés présentent un poids moyen de 3311 g (1070 – 4630 g), avec un *sex ratio* de 95H/83F.

c) Algorithme décisionnel

Un algorithme décisionnel s'inspirant des dernières publications (8)(73)(91)(93) de l'intérêt du dosage de PCT sur sang de cordon dans le cadre des INP a été élaboré en partenariat avec les services de néonatalogie et de maternité (Fig. 17).

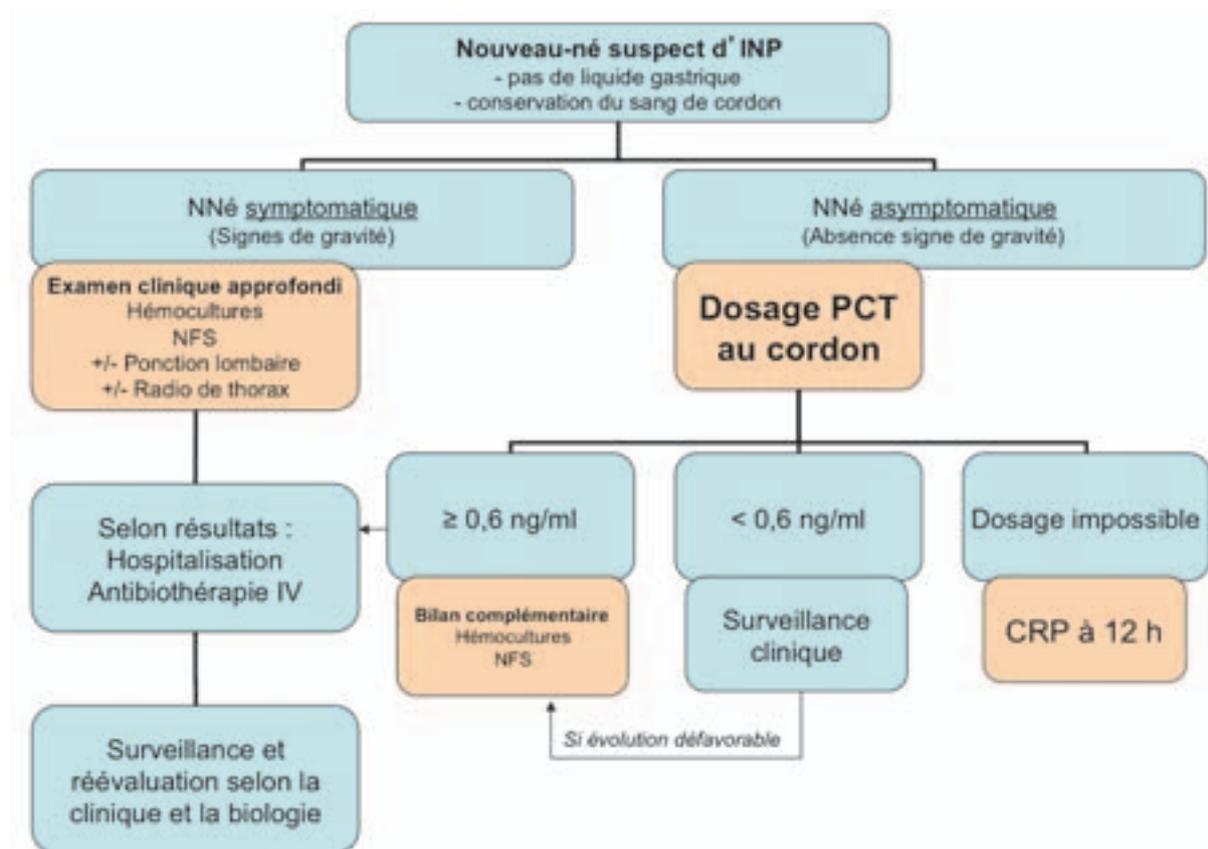


Figure 17 : Algorithme décisionnel incluant le dosage de la procalcitonine sur sang de cordon pour la prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection au CHSA

Un dosage de procalcitonine est proposé pour tous les nouveau-nés à risque d'infection et asymptomatique à la naissance. INP : infection néonatale précoce ; NFS : numération-formule sanguine ; IV : intraveineuse ; PCT : procalcitonine ; CRP : protéine C-réactive ; NNé : nouveau-né

Cet algorithme propose pour tous les nouveau-nés asymptomatiques considérés à risque d'INP selon les critères de l'ANAES (2), un recueil de sang de cordon sur seringue héparinée pour la réalisation d'un dosage de PCT.

Si le résultat de ce dosage est inférieur au seuil de 0,6 ng/ml, une surveillance clinique sans examen de biologie médicale (EBM) est préconisée. Ainsi, en cas d'évolution clinique défavorable, des examens complémentaires et une antibiothérapie probabiliste intraveineuse (IV) sont réalisés.

Si le dosage est supérieur à 0,6 ng/ml, des examens complémentaires sont effectués et une antibiothérapie probabiliste est instaurée, avec réévaluation à 24 et 48 h en fonction des résultats d'EBM.

Si pour des raisons techniques, le dosage de la PCT est non réalisable (prélèvement en quantité insuffisante principalement), un dosage de la CRP à la douzième heure est alors préconisé.

2) Examens de biologie médicale

a) Dosage de la procalcitonine

Le prélèvement de sang de cordon est réalisé par les sages-femmes sur seringue à gaz du sang héparinée (héparinate de lithium), indifféremment au niveau veineux ou artériel. L'échantillon est pris en charge au laboratoire 24 heures sur 24, dans un délai maximum de 2 heures, avec un volume minimum requis de 1 ml. Le volume minimum pour passage sur l'automate a été validé à 0,6 ml sur les seringues *Safe Pico*[®] (Radiometer).

Le prélèvement est ensuite centrifugé à 2100 g pendant 13 minutes, à température ambiante. Le dosage de la PCT est réalisé via la technologie TRACE sur l'automate KRYPTOR[®] (Thermo Fisher). Le seuil décisionnel est fixé à 0,6 ng/ml. Le dosage présente, par ailleurs, une incertitude de mesure évaluée à 0,08 ng/ml, à l'aide de la méthode « CIQ/EEQ » fondée sur l'exploitation des données des contrôles internes de la qualité et des évaluations externes de la qualité. L'interprétation des résultats de dosage est la suivante :

- Négatif (< 0,52 ng/ml) ;
- Positif (> 0,68 ng/ml) ;
- Douteux : zone d'incertitude établie entre 0,52 et 0,68 ng/ml.

b) Examen du liquide gastrique

Le liquide gastrique est prélevé à la naissance par aspiration, à l'aide d'une sonde gastrique, dans un pot stérile. La prise en charge de ce prélèvement par le laboratoire n'est effectuée que sur la période d'ouverture du service de bactériologie (en semaine avant 16 h et le week-end avant 12 h). Après acheminement au laboratoire, un examen direct est réalisé par coloration de Gram et de May-Grünwald-Giemsa (MGG) sur automate Aerospray[®] (Elitech Group). Sont appréciées de manière semi-quantitative, sur le MGG, la présence de polynucléaires neutrophiles, d'hématies et de cellules épithéliales et sur le Gram, la présence de

bactéries ou levures. L'échantillon est également mis en culture sur les milieux gélosés suivants (Biomérieux) : gélose au sang, gélose lactosée au pourpre de bromocrésol (BCP), gélose au sang ANC (Acide Nalidixique Colistine), gélose Chocolat PolyViteX (PVX). L'incubation minimum est de 48 heures à 35 °C (± 2 °C), éventuellement sous CO₂. En cas de culture positive, l'identification des différentes espèces bactériennes et les antibiogrammes, le cas échéant, sont réalisés sur l'automate Vitek 2[®] (Biomérieux).

c) Dosage de la CRP

Le dosage de CRP est effectué, à partir de prélèvements réalisés sur tube BD Vacutainer[®] à héparinate de lithium, après centrifugation à 2100 g pendant 13 minutes, à température ambiante, sur l'automate ARCHITECT[®] (Abbott Diagnostics). Le principe général de la méthode est l'immunoturbidimétrie.

3) Recueil des données

a) Hospitalisation dans le service de néonatalogie

L'admission des nouveau-nés dans le service de néonatalogie est dans un premier temps évaluée de manière qualitative : transfert du patient ou non. En cas de transfert, le nombre de jours d'hospitalisation complète cette évaluation.

b) Pression antibiotique au cours de la période néonatale

De la même façon que l'hospitalisation en néonatalogie, la pression antibiotique est premièrement évaluée qualitativement : présence ou absence d'antibiothérapie. Si une thérapeutique antibactérienne a été instaurée, le nombre de jours de traitement est également analysé.

c) Pénibilité des examens de biologie médicale

Les prélèvements effectués en vue d'un EBM sont classés selon leur motif de réalisation, en lien ou non avec le diagnostic d'INP. Sont considérés en lien avec le diagnostic d'INP : numérations-formules sanguines (NFS), hémocultures, ponctions lombaires et dosages de CRP dans les premières 72 heures de vie du NN.

d) Coût de prise en charge du nouveau-né

Le coût de prise en charge du patient est établi sur trois critères :

- Les EBM réalisés pour la recherche d'une infection, avec une cotation dans la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) à B80 pour le dosage de PCT et B150 pour le LG (le coût du B étant fixé à 0,27 €), soit 21,6 € pour la PCT et 40,5 € pour le LG ;
- Le nombre de journées d'hospitalisation dans le service de néonatalogie avec un coût d'hospitalisation journalier de 908 € ;
- Le nombre de jours d'antibiothérapie à doses pédiatriques (Tableau 6) :
 - Amoxicilline IV : 50 mg/kg 2 fois/jour, soit 2 flacons de 1 g par jour
 - Céfotaxime IV : 50 mg/kg 3 fois/jour, soit 3 flacons de 1 g par jour
 - Amikacine IV : 15,5 mg/kg en dose unique journalière, soit 1 flacon de 250 mg par jour

Tableau 6 : Coûts journaliers des traitements antibiotiques en néonatalogie
HT : hors taxe

Antibiotique	Coût d'un flacon (HT)	Coût journalier (HT)
Amoxicilline	0,6 €	1,2 €
Céfotaxime	0,52 €	1,56 €
Amikacine	1,47 €	1,47 €

4) Analyses statistiques

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel[®]. Une analyse descriptive a d'abord été réalisée : les variables sont présentées sous forme de moyennes ou de médianes pour les variables quantitatives, et sous forme de proportions et d'effectifs pour les variables qualitatives.

Les deux populations étant indépendantes, la comparaison des variables qualitatives a été réalisée par des tests du Khi 2. Pour les variables quantitatives et les grands échantillons, les variances ont été comparées par des tests de Fisher et les moyennes par des tests de Student. Pour les petits effectifs ($n < 30$ patients), la normalité des variables a été testée par des tests de Shapiro et Wilk. En cas de normalité des variables, des tests paramétriques de Student ont été utilisés. Dans le cas contraire, les comparaisons ont été réalisées par des tests non-paramétriques de Mann et Whitney.

Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque alpha de 0,05. Une *p-value* inférieure à 0,05 est donc considérée comme significative.

RÉSULTATS

1) Données générales des populations étudiées

Afin d'évaluer la population « PCT » par rapport à la population témoin « LG » d'un point de vue médico-économique mais également en termes de transfert dans le service de néonatalogie, de pression antibiotique et de pénibilité des prélèvements, une étude préalable des données générales des deux ensembles a été réalisée. Ainsi, plusieurs variables descriptives ont été comparées : la répartition des facteurs de risque (FDR), la prématurité, le poids à la naissance et le nombre d'IMF.

a) Répartition des facteurs de risque

La prévalence des différents FDR pour les deux populations est reprise dans la Figure 18. Les facteurs de risque moins fréquents et absents des recommandations de 2002 tels qu'une infection urinaire maternelle à *Escherichia coli*, un statut maternel inconnu de portage de SGB, une CRP maternelle augmentée ou un retard de croissance intra-utérin ont été rassemblés dans la catégorie « Autres ».

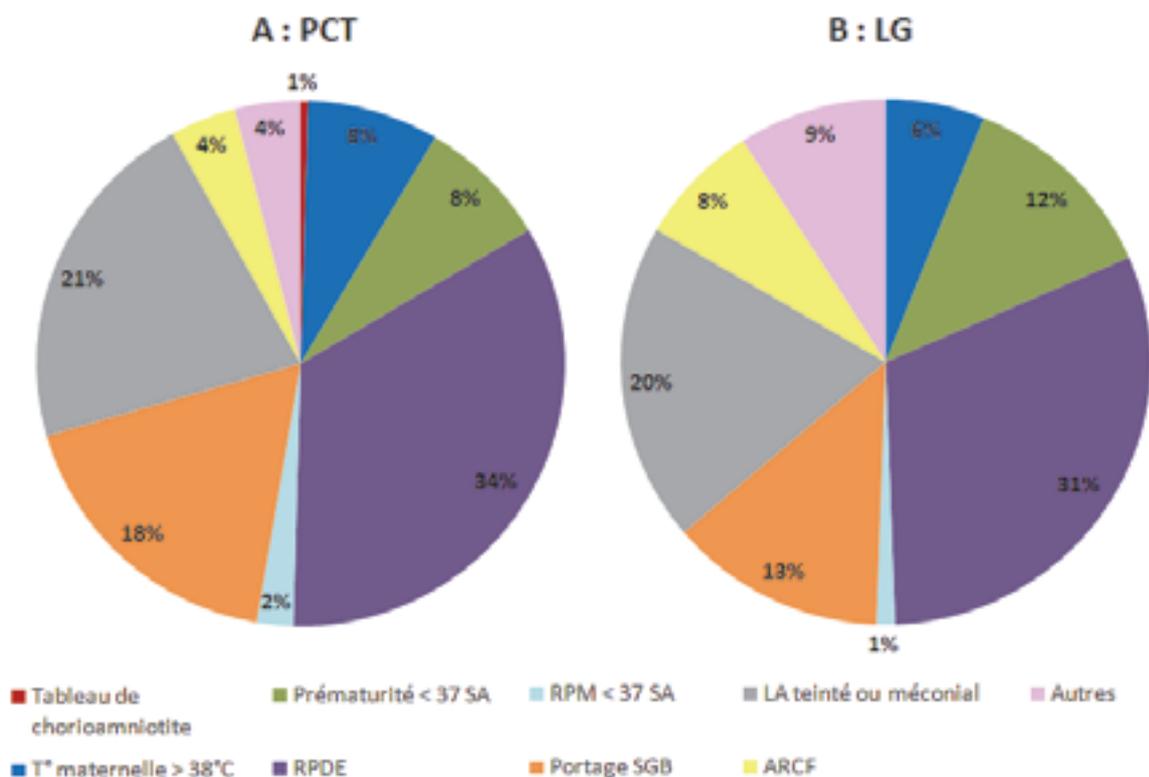


Figure 18 : Distribution des facteurs de risque au sein des populations « PCT » (A) et « LG » (B)
ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal ; LA : liquide amniotique ; SGB : Streptocoque du groupe B ; RPM : rupture prématurée des membranes ; RPDE : rupture de la poche des eaux ; SA : semaine d'aménorrhée ; Autres : CRP maternelle augmentée, infection urinaire maternelle à *Escherichia coli*, retard de croissance intra-utérin, statut SGB maternel inconnu...

Les trois principaux facteurs de risque d'INP retrouvés pour les deux populations sont : la RPDE supérieure à 12 h, le LA teinté ou méconial et le dépistage positif de SGB chez la mère. La majorité des nouveau-nés des deux populations présente un seul facteur de risque (76 % pour la population « PCT » et 74 % pour la population « LG »). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux populations en termes de répartition des facteurs de risque ($p > 0,05$: NS (non significatif)).

b) Poids à la naissance

Le poids moyen des nouveau-nés du groupe « PCT » est de 3311 g pour 3141 g dans le groupe « LG ». La distribution dans les différentes classes de poids est décrite dans la Figure 19. Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux échantillons au sein des différentes classes ($p > 0,05$: NS).

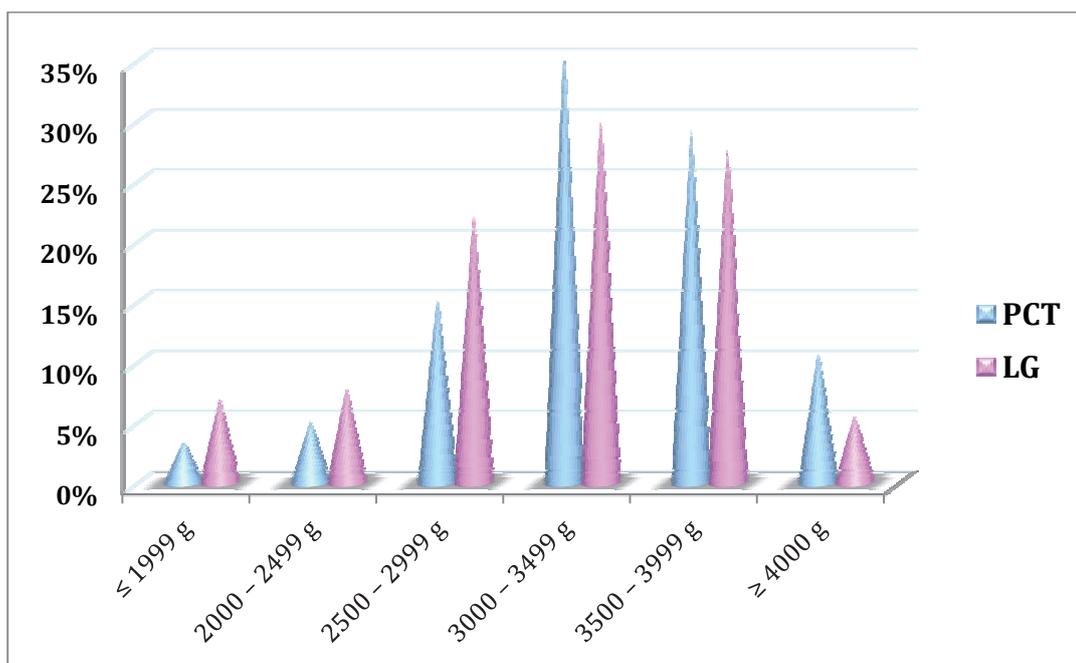


Figure 19 : Distribution du poids à la naissance des nouveau-nés « PCT » vs « LG »

c) Prématurité

L'âge gestationnel moyen pour les patients dits « PCT » est de 39,1 SA (30,4 – 42,1 SA). Pour les patients « LG », il est évalué à 39 SA (29,3 – 41,9 SA). Les taux de prématurité, respectivement 10 % chez les patients PCT et 16 % pour les patients

LG, ne sont pas significativement différents entre les deux groupes ($p > 0,05$: NS) (Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des taux de prématurité au sein des populations étudiées
SA : semaine d'aménorrhée

Age gestationnel	Population PCT	Population LG
≤ 35 SA	9 (5 %)	15 (7 %)
35 – 37 SA	9 (5 %)	20 (9 %)
Total	18 (10 %)	35 (16 %)

d) Nombre d'infections maternofoetales

13 diagnostics d'IMF probables ont été retenus pour la population « PCT », soit 7,3 % en comparaison à 6,9 % chez les patients « LG » (15 nouveau-nés). Les deux groupes sont considérés comme non significativement différents en termes de nombre d'IMF ($p > 0,05$: NS). Par ailleurs, aucune IMF certaine n'a été diagnostiquée pour chacun des groupes, tous les prélèvements centraux effectués (hémocultures, ponctions lombaires) étant revenus négatifs après, respectivement, 5 et 8 jours d'incubation sur des milieux spécifiques.

Les deux populations sont considérées comme non significativement différentes sur la répartition des facteurs de risque d'IMF, le taux de prématurité, le poids à la naissance ainsi que le nombre d'INP diagnostiquées. Les deux ensembles sont donc comparables.

2) Résultats biologiques

a) Population « PCT »

Le prélèvement en vue du dosage de PCT a été réalisé chez 178 patients inclus dans notre étude. Le seuil de positivité est fixé, après calcul de l'incertitude de mesure, à 0,68 ng/ml, avec une zone grise évaluée entre 0,52 et 0,68 ng/ml.

152 dosages sont négatifs (PCT < 0,52 ng/ml) avec une valeur moyenne à 0,14 ng/ml (0,04 – 0,41 ng/ml). Au sein de la population négative, quatre nouveau-nés, soit 2,6 %, ont été diagnostiqués INP devant une CRP élevée à la 12^{ème} (H12) ou 24^{ème} heure (H24). Trois résultats sont rendus douteux avec une PCT moyenne à 0,57 ng/ml (0,55 – 0,61 ng/ml). Un de ces patients a été mis sous antibiothérapie pour INP devant une CRP positive (> 20 mg/l) à H12. Enfin, cinq patients (soit 3,1 %) ont une PCT sur sang de cordon positive en moyenne égale à 15,7 ng/ml et pouvant atteindre des valeurs très élevées jusqu'à 72 ng/ml. Tous ces patients ont été diagnostiqués INP sauf un pour lequel une CRP à H12 a été réalisée et retrouvée négative. Ce patient a, par ailleurs, bénéficié d'un traitement antifongique pour mycose buccale. 18 patients présentant des FDR d'INP n'ont pas pu bénéficier du dosage de PCT en raison d'une quantité insuffisante de prélèvement. Ces résultats sont résumés dans la Figure 20.

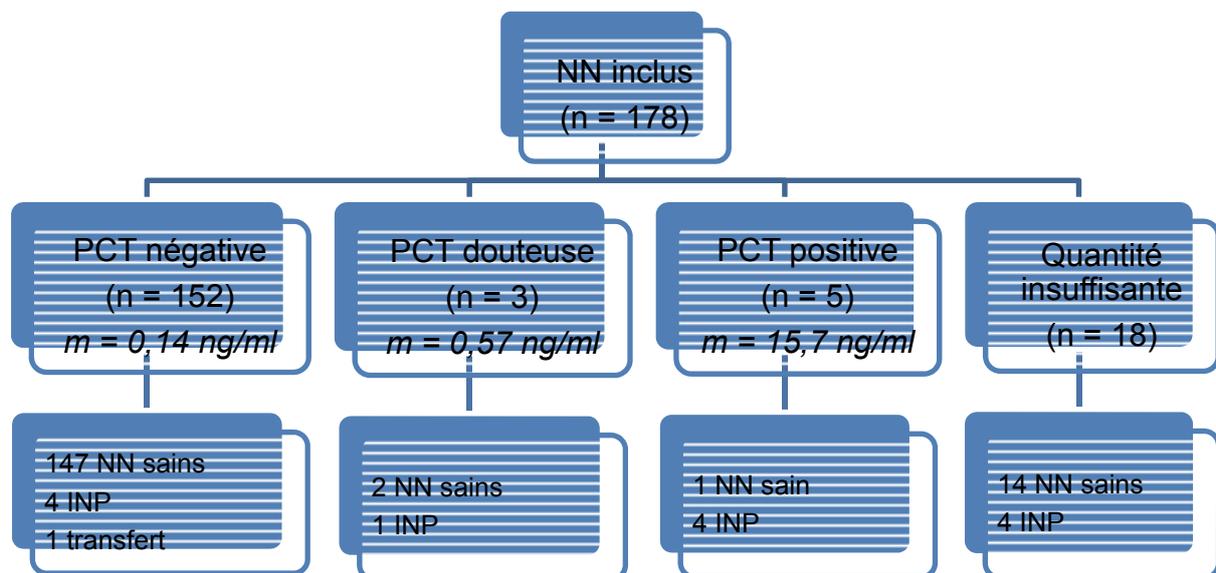


Figure 20 : Résultats des dosages de procalcitonine sur sang de cordon
 NN : nouveau-né(s) ; INP : infection néonatale précoce ; n : nombre de patients ; m : moyenne du dosage de PCT

Par ailleurs, chez les 164 NN ne présentant pas d'INP, la PCT moyenne est de 0,15 ng/ml (0,04 – 0,98 ng/ml) contre 8,77 ng/ml (0,08 – 72 ng/ml) chez les 13 NN diagnostiqués INP.

b) Population « LG »

Les résultats des liquides gastriques ont été récupérés chez 217 patients. L'examen du liquide gastrique est composé de deux analyses : un examen direct réalisé au

microscope et une mise en culture. Un examen direct est dit négatif, s'il y a absence de germes visibles au microscope et positif dans le cas contraire. La culture peut être soit stérile ou présence de flore non pathogène (ex. : présence de lactobacilles) soit positive, c'est-à-dire présence de germes pathogènes (ex. : *S. agalactiae*, *E. coli*...).

192 NN ont un examen direct négatif et une culture négative ou présence d'une flore non pathogène. 14 de ces nouveau-nés, soit 7,3 %, ont été diagnostiqués INP : 12 devant un dosage de CRP supérieur à 20 mg/l, deux devant un tableau clinique évocateur (détresse respiratoire, hyperthermie 2 h après la naissance). 24 NN ont un résultat discordant entre l'examen direct et la culture. 12 ont une culture de LG négative, malgré un examen direct positif (11 rendus « Présence de bacilles Gram négatif » et un « Présence de cocci Gram positif ») : aucun n'a été diagnostiqué INP. 12 autres ont une culture de LG positive malgré un examen direct négatif (9 *E. coli* et 3 *S. agalactiae*) : aucun n'a été diagnostiqué INP. Un NN a un examen direct positif à cocci Gram positif et une culture positive à *S. agalactiae* : le diagnostic d'INP a été posé avec une CRP à 63,3 mg/l. Les résultats sont illustrés dans la Figure 21.

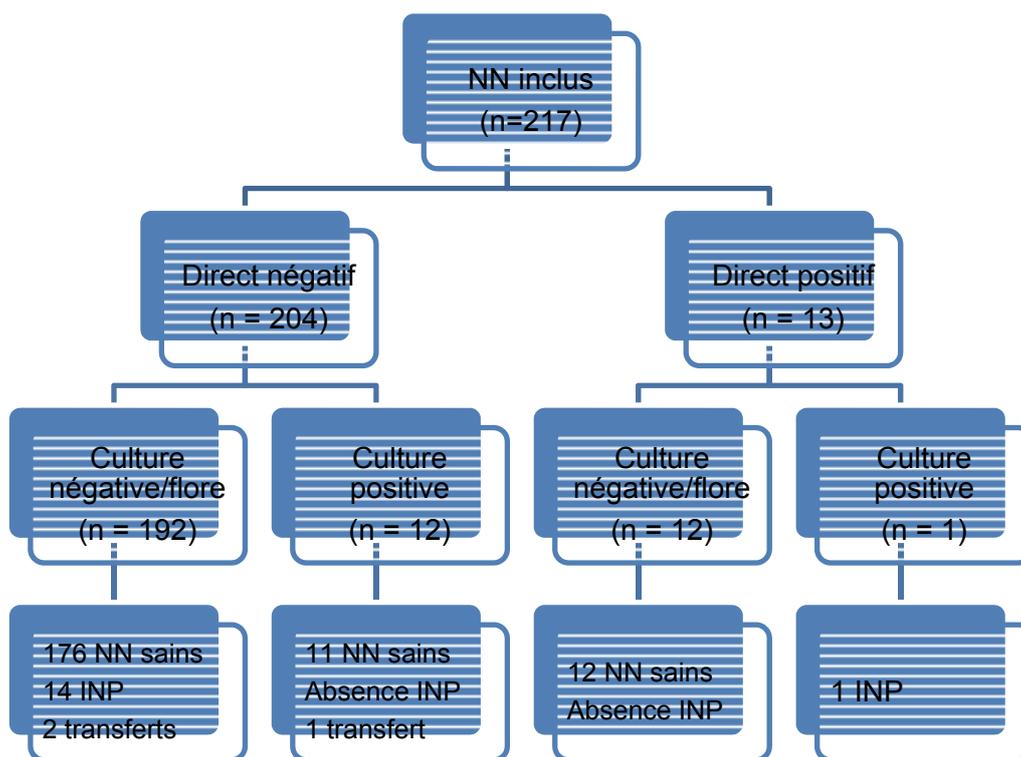


Figure 21 : Résultats des examens de liquide gastrique
 NN : nouveau-né(s) ; INP : infection néonatale précoce ; n : nombre de patients

Une discordance entre le résultat biologique de la PCT et le diagnostic retenu est observée dans 3,2 % des cas. Au sein de la population « LG », l'examen direct du LG n'est pas cohérent avec le résultat de la culture dans 11 % des cas et le diagnostic retenu est discordant avec les résultats d'examen direct du liquide gastrique pour 12,1 % des patients inclus.

3) Transfert et durée de séjour dans le service de néonatalogie

Outre l'impact financier, le transfert et la durée de séjour d'un nouveau-né dans le service de néonatalogie peut être à l'origine d'anxiété pour la famille mais également pour le nouveau-né. Les NN dits « sans INP » sont les NN à risque mais dont le diagnostic d'INP n'a pas été retenu.

a) Taux de transfert en néonatalogie

Sur l'ensemble des nouveau-nés inclus, le taux de transfert vers la néonatalogie est de 24 % pour la population « PCT » contre 34 % pour la population témoin. Pour les NN admis en néonatalogie mais dont le diagnostic d'infection n'a pas été retenu, le taux de transfert est de 18 % pour la population « PCT » et de 29 % pour la population témoin (Tableau 8).

Tableau 8 : Nombre de nouveau-nés admis en néonatalogie chez les populations « PCT » et « LG »
 NN : nouveau-né(s) ; * : significatif

Admissions en néonatalogie (nombre de NN)	Population PCT	Population LG	p-value
Ensemble des NN inclus			
Patients admis en néonatalogie	43 (24 %)	73 (34 %)	p = 0,034*
Absence de transfert	134 (76 %)	141 (66 %)	
NN « sans INP »			
Patients admis en néonatalogie	30 (18 %)	58 (29 %)	p = 0,016*
Absence de transfert	134 (82 %)	141 (71 %)	

Le nombre de NN transférés en néonatalogie est significativement plus bas dans la population « PCT » pour l'ensemble des NN ($p = 0,034^*$) ainsi que chez les NN dits « sans INP » ($p = 0,016^*$).

b) Durée d'hospitalisation

La médiane de durée de séjour des enfants hospitalisés en néonatalogie a également été évaluée en fonction du motif d'admission : elle est de 5 jours pour la population « PCT » et 7 jours pour la population « LG » chez l'ensemble des NN. Pour les NN « sans INP », les médianes sont évaluées à 5 et 9 jours, respectivement, pour les patients « PCT » et « LG » (Tableau 9).

Tableau 9 : Durée d'hospitalisation en néonatalogie chez les populations « PCT » et « LG »
 NN : nouveau-né(s) ; NS : non significatif ; * : significatif

Durée du séjour en néonatalogie (médiane, en jours)	Population PCT	Population LG	<i>p-value</i>
Ensemble des NN inclus	5 (3 – 55)	7 (4 – 62)	NS
NN « sans INP »	5 (3 – 55)	9 (4 – 62)	NS

Le nombre de jours passés dans le service de néonatalogie pour les patients transférés n'est pas significativement différent entre les deux populations.

Le nombre de transferts vers le service de néonatalogie est inférieur pour la population dite « PCT » en comparaison à la population témoin dite « LG ». La durée moyenne de séjour est considérée comme identique entre les deux protocoles.

4) Antibiothérapie en période néonatale

La mise en place d'un traitement antibiotique a des conséquences délétères à court terme mais également à long terme sur les NN (modification de l'écologie microbienne, émergence de bactéries multirésistantes...). L'antibiothérapie a, tout d'abord, été évaluée de façon qualitative (présence ou absence), puis quantitativement en termes de durée de traitement au sein des deux populations.

a) Fréquence d'antibiothérapie

Sur l'ensemble des nouveau-nés inclus, la proportion de NN ayant reçu une antibiothérapie est de 12 % pour la population « PCT » contre 18 % pour la population témoin. Pour les NN admis en néonatalogie mais dont le diagnostic d'infection n'a pas été retenu, la fréquence d'antibiothérapie est de 5 % pour la population « PCT » et de 12 % pour la population témoin (Tableau 10).

Tableau 10 : Nombre de nouveau-nés mis sous antibiotiques chez les populations « PCT » et « LG »
NN : nouveau-né(s) ; NS : non significatif ; * : significatif

Antibiothérapie (nombre de NN)	Population PCT	Population LG	p-value
Ensemble des NN inclus			
Antibiothérapie	21 (12 %)	39 (18 %)	NS
Absence d'antibiotiques	156 (88 %)	175 (82 %)	
NN « sans INP »			
Antibiothérapie	8 (5 %)	24 (12 %)	p = 0,016*
Absence d'antibiotiques	156 (95 %)	175 (88 %)	

La fréquence de l'antibiothérapie n'est pas significativement différente entre les deux populations si l'on étudie l'ensemble des NN. En revanche, une diminution de l'exposition aux antibiotiques est observée chez les NN pour lesquels le diagnostic d'INP a été exclu avec le protocole utilisant la PCT sur sang de cordon (p = 0,016*).

b) Durée du traitement antibiotique

La médiane de la durée des traitements antibiotiques est de 5 jours pour la population « PCT » contre 3 jours pour la population « LG ». Chez les NN non infectés, les durées d'exposition aux antibiotiques sont évaluées, respectivement, à 5 et 2 jours pour les deux protocoles « PCT » et « LG » (Tableau 11).

Tableau 11 : Durée de l'antibiothérapie chez les populations « PCT » et « LG »
 NN : nouveau-né(s) ; * : significatif

Durée de l'antibiothérapie (médiane, en jours)	Population PCT	Population LG	p-value
Ensemble des NN inclus	5 (1 – 7)	3 (1 – 5)	p = 0,003*
NN « sans INP »	5 (1 – 7)	2 (1 – 5)	p = 0,018*

La durée de l'antibiothérapie est significativement plus longue avec le protocole PCT chez l'ensemble des NN ($p = 0,003^*$), mais également chez les NN « sans INP » ayant bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste, arrêtée suite à une évolution clinique favorable et aux résultats d'EBM ($p = 0,018^*$). Huit NN « sans INP » ont reçu des antibiotiques dans la population « PCT » contre 24 dans la population « LG ». Sur ces huit NN, quatre sont de grands prématurés et ont tous bénéficié d'au moins 5 jours d'antibiotiques. Pour les quatre autres, les ATB ont été arrêtés au bout de 24 h pour deux patients, 48 h pour le troisième, et cinq jours pour le dernier.

Au sein de la population « LG », trois NN étaient également des grands prématurés avec une antibiothérapie variant de 48 h à 5 jours. Pour les 21 autres patients, l'antibiothérapie a été arrêtée entre 24 h et 5 jours.

Le protocole « PCT » permet de diminuer la fréquence de l'instauration d'une antibiothérapie chez les nouveau-nés « sans INP » en comparaison à la population témoin dite « LG ». En revanche, la durée moyenne de l'antibiothérapie est significativement plus longue avec le protocole « PCT ».

5) Pénibilité des examens de biologie médicale

Les prélèvements chez le NN dans le cadre de la réalisation de bilans infectieux sont difficiles à réaliser et s'associent à un risque d'anémie par spoliation sanguine, notamment chez les prématurés et les NN de faible poids à la naissance.

Au sein de la population « PCT », 32 % des NN ont bénéficié d'au moins un bilan sanguin contre 90 % dans la population témoin « LG ». En cas de prélèvement chez le nouveau-né, le nombre de bilans infectieux est significativement plus élevé pour l'ensemble « PCT » (médiane égale à deux prélèvements contre un seul pour le groupe « LG » ($p = 0,011^*$)) (Fig. 22).

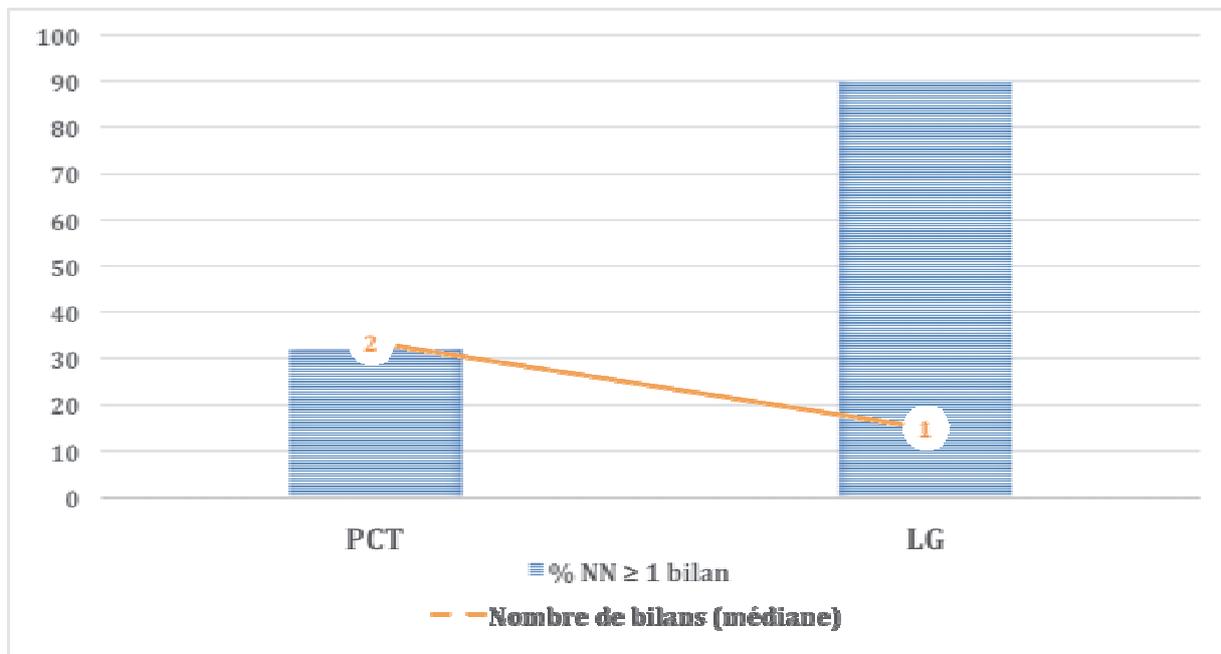


Figure 22 : Nombre de nouveau-nés bénéficiant d'au moins un bilan infectieux (histogramme en bleu) et nombre de prélèvements réalisés chez ces nouveau-nés (courbe orange)

Le protocole « PCT » permet de faire chuter le nombre de NN à risque d'INP bénéficiant de bilans infectieux de 90 % (au sein de la population « LG ») à 32 %. En revanche, les NN bénéficiant d'un bilan infectieux avec le protocole « PCT » bénéficient de plus de prélèvements qu'avec le protocole « LG ».

6) Coût global de prise en charge

Le coût de l'examen de biologie (dosage de PCT ou examen du liquide gastrique), mais également le transfert des NN en néonatalogie et la prescription d'antibiotiques ont un impact économique sur la prise en charge du patient.

Tableau 12 : Évaluation des coûts de prise en charge des nouveau-nés chez les populations « PCT » et « LG »

EBM : examen de biologie médicale ; ATB : antibiothérapie ; NS : non significatif ; * : significatif ; min-max : minimum-maximum

Coût de prise en charge (en euros)	Population PCT	Population LG	p-value
Coût des EBM (dosage PCT ou examen LG)	21,6 €	40,5 €	p < 0,001*
Coût total EBM sur 6 mois	3 736,8 €	8 545,5 €	
Coût moyen hospitalisations en néonatalogie (min – max)	2 020,7 € (0 – 49 440)	3 687,9 € (0 – 56 296)	p = 0,019*
Coût total hospitalisations en néonatalogie sur 6 mois	349 580 €	778 156 €	
Coût moyen ATB (min – max)	1,5 € (0 – 21,2)	2,1 € (0 – 21,2)	NS
Coût total ATB sur 6 mois	256,2 €	431,8 €	
Coût moyen de prise en charge d'un patient (min – max)	2 043,8 € (21,6 – 50 023,3)	3 730,5 € (40,5 – 56 357,7)	p = 0,018*
Coût global de prise en charge sur 6 mois	353 573 €	787 133,3 €	

Au cours des 6 mois, le coût total des EBM est de 3 736,8 € pour les dosages de PCT contre 8 545,5 € pour les examens de liquide gastrique, soit un coût moyen par patient de 21,6 € pour la population « PCT » et 40,5 € pour la population « LG » (p < 0,001*). Le coût d'hospitalisation est lui aussi significativement différent (p = 0,019*) avec des coûts moyens respectifs de 2 020,7 € et 3 687,9 € pour les groupes « PCT » et « LG ». En revanche, aucune différence significative n'est observée entre les deux populations en termes de coût de l'antibiothérapie (Coût moyen par patient pour la population « PCT » : 1,5 € contre 2,1 € pour la population « LG »).

Au total, le coût global de prise en charge des NN inclus dans la population « PCT » est de 353 573 € *versus* 787 133,3 € dans la population « LG ». Les coûts moyens de prise en charge des NN sont significativement différents de l'ordre de 2 043,8 € pour la population « PCT » contre 3 730,5 € pour la population « LG » (p = 0,018*) (Tableau 12).

Une diminution du coût global de prise en charge des NN de 55,1 % a été observée pour la population « PCT » en comparaison aux patients « LG ».

DISCUSSION

L'infection néonatale précoce est une infection bactérienne du nouveau-né intervenant dans les 72 premières heures de vie. En cas de preuve bactériologique (culture positive dans le sang ou le LCR), l'infection est dite certaine. Dans le cas contraire, elle est dite probable. Malgré une fréquence en baisse, ces infections demeurent une préoccupation majeure dans les services de maternité et de néonatalogie, devant une morbi-mortalité importante, et une absence de marqueurs cliniques et biologiques rendant le diagnostic difficile. Ainsi, de nombreux nouveau-nés, considérés comme à risque, bénéficient de bilans infectieux répétés, d'hospitalisation en néonatalogie et de traitements antibiotiques parfois inutiles et non sans conséquence.

La procalcitonine, reconnue comme l'un des meilleurs marqueurs biologiques de l'infection bactérienne chez l'adulte et l'enfant, a également fait ses preuves, ces dernières années, en néonatalogie. Son dosage sur sang de cordon permet de s'affranchir du pic physiologique de procalcitonine observé au cours des premiers jours de vie et de faciliter son interprétation dans le cadre des INP.

L'objectif de ce travail est une évaluation médico-économique de la mise en place du dosage de la procalcitonine sur sang de cordon au CHSA. Cette évaluation se base, notamment, sur trois critères : l'admission en service de néonatalogie, le traitement antibiotique probabiliste et le nombre de bilans infectieux réalisés chez le nouveau-né.

Deux populations ont été comparées : la population évaluée dite « PCT » et la population témoin appelée « LG ». Au sein de ces deux ensembles, les trois principaux facteurs de risque d'INP observés sont la RPDE supérieure à 12 h, la colonisation maternelle vaginale à SGB et le LA teinté ou méconial. Des fréquences comparables sont retrouvées dans la littérature (8)(20)(93). Par ailleurs, $\frac{3}{4}$ des nouveau-nés n'ont présenté qu'un seul facteur de risque. Cabaret *et al.* ont observé un nombre de FDR supérieur ou égal à deux dans 35 % des cas (8).

Les poids moyens à la naissance (3311 g pour la population « PCT » et 3141 g pour la population « LG ») sont également similaires aux populations décrites dans les différentes études relatives aux apports de la PCT dans le diagnostic des INP (entre 2783 g et 2961 g) (8)(91)(93).

En revanche, les taux de prématurité des populations étudiées dans ce travail, respectivement 10 et 16 % pour les groupes « PCT » et « LG », sont plus faibles. Les prématurés représentent 25 % des nouveau-nés pour les travaux du CHU de Nantes (8)(91).

Environ 7 % d'IMF probables ont été diagnostiquées au cours de notre étude. Ces taux sont supérieurs à ceux mentionnés par la HAS (2) et les équipes nantaises (entre 0,6 et 1,2 %) (8)(73)(91)(93). Plusieurs arguments peuvent expliquer ces différences : il n'a été retrouvé aucune infection prouvée ; certaines INP ont été diagnostiquées sur une élévation de la CRP dont l'origine peut être non-infectieuse, d'où la complexité du diagnostic ; enfin, le recrutement au sein du CHSA peut présenter certaines particularités, notamment, un bassin de vie difficile avec des facteurs de risque accrus.

3,1 % des NN inclus ont un résultat de PCT sur sang de cordon positif, pour un seuil à 0,6 ng/ml. Les travaux menés au CHU de Nantes décrivent des résultats similaires : Lencot *et al.* 3,3 %, Cabaret *et al.* 2,6 % et Cottineau *et al.* 4 % (8)(91)(93). En 2011 et en 2014, les équipes de Joram et Lencot trouvaient, respectivement, une PCT moyenne de 0,16 ng/ml et 0,42 ng/ml chez les NN non infectés et à 3,03 ng/ml et 23,03 ng/ml pour les NN infectés (73)(91). Sur notre période d'étude, la valeur moyenne de PCT dosée sur sang de cordon est de 0,15 ng/ml pour les NN sans INP contre 8,77 ng/ml pour les NN infectés, avec notamment une valeur très élevée à 72 ng/ml. Le diagnostic retenu par les pédiatres du CHSA est discordant avec le résultat de PCT dans 3,2 % des cas. La relecture des caractéristiques du dosage de PCT sur sang de cordon, à savoir une valeur prédictive positive (VPP) variant de 7 à 28 %, une valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 95 %, une sensibilité et une spécificité évaluées entre 87 et 90 %, permet de conforter les résultats observés (8)(73)(90)(91)(93). Ces discordances peuvent être, également, la conséquence de la difficulté du diagnostic d'INP. En effet, certaines infections probables sont diagnostiquées sur une élévation de la CRP.

Par ailleurs, certains dosages de PCT n'ont pas pu être réalisés à cause d'une quantité de prélèvement insuffisante. Sur les 18 dosages non réalisables, 11 ont eu lieu au cours des deux premiers mois de l'étude. Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer cette observation : tout d'abord, la nécessité d'un temps de mise en place des pratiques et d'intégration d'un volume de sang de cordon minimum, mais

également, le type de seringue utilisé. En effet, les seringues *Safe Pico*[®] (Radiometer) comportent une bille magnétique pouvant parfois empêcher de récupérer la totalité du prélèvement. Le changement de seringue associé à une meilleure compréhension du nouvel algorithme par les équipes soignantes ont permis de réduire le nombre de prélèvements en quantité insuffisante.

Au cours de la période étudiée, 6 % des examens de liquide gastrique réalisés ont présenté un examen direct (ED) positif. Une culture positive, majoritairement à *E. coli*, est également observée dans 6 % des cas. Des fréquences d'ED positifs variant de 8,1 à 18,6 % et de cultures positives entre 12 % et 13,7 % ont été décrites. Une majorité d'*E. coli* à la culture est également retrouvée (91)(93). L'examen direct est discordant avec les résultats de culture dans 11 % des cas et avec le diagnostic posé dans 12,1 % des cas. Ces observations confirment la faible valeur diagnostique du LG, déjà observée par plusieurs auteurs et rapportée par l'ANAES (2), devant une VPP de 5 à 12 %, une VPN entre 64 et 97 %, une sensibilité proche de 100 % et une spécificité variant de 71 à 100 % pour l'ED et de 48 à 88 % pour la culture (1)(8)(9)(73)(91)(93). De plus, la lecture de l'examen direct au microscope peut parfois s'avérer fastidieuse. En effet, les lactobacilles, bactéries commensales de la flore vaginale, peuvent parfois apparaître Gram négatif sur les frottis observés et ainsi être confondus avec des bacilles Gram négatif de type *E. coli*. L'examen du liquide gastrique n'est, par ailleurs, pas recommandé aux États-Unis et au Royaume-Uni (9).

Le dosage de la PCT sur sang de cordon présente plusieurs avantages, mais également certains inconvénients. Il permet de distinguer l'infection de la simple colonisation par des germes considérés comme pathogènes (*E. coli*...). L'examen est pratiqué 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 au laboratoire du CHSA et le rendu de résultat est rapide, en moins d'une heure. En revanche, le dosage de PCT ne permet pas, en cas d'infection probable, la documentation microbiologique de cette dernière, le dépistage d'une éventuelle résistance à l'antibiothérapie instaurée de la bactérie en cause, ni le suivi épidémiologie des INP. De plus, au cours d'une infection, les taux de PCT augmentent à partir de la 4^{ème} heure, le dosage sur sang de cordon ne détecte pas les infections occasionnées lors du passage de la filière génitale (infections post-natales).

La mise en place de l'algorithme incluant le dosage de PCT sur sang de cordon a montré une diminution, en comparaison avec le groupe « LG », du taux de transfert des nouveau-nés dans le service de néonatalogie : de 34 à 24 %. En revanche, en cas de transfert, la durée d'hospitalisation est identique entre les deux protocoles. Lencot *et al.* décrivent également une baisse du nombre d'hospitalisations en néonatalogie lors de l'application d'un algorithme basé sur le dosage de PCT sur sang de cordon (de 28,4 à 27,3 %) (91). La diminution des taux d'hospitalisation est mentionnée par Cottineau *et al.* mais non évaluée (93). La PCT semble apporter une aide aux pédiatres pour la décision d'éventuels transferts vers les services de néonatalogie.

Nous avons également observé que l'algorithme de prise en charge des NN à risque d'INP basé sur le dosage de la PCT sur sang de cordon engendrait une prescription moindre d'antibiothérapie de façon significative chez les NN à risque d'INP mais ne présentant pas d'infection (12 % *versus* 5 %), observation déjà mentionnée par Lencot *et al.* en Juillet 2014 (diminution de 13,3 % à 8,9 %) (91). En ajoutant un dosage de CRP à H12, en cas de résultat de PCT positif, Cabaret *et al.* observent également une diminution significative des traitements antibiotiques de 16,7 à 13,1 % (8). Ainsi, moins de patients sont exposés à une antibiothérapie à large spectre, ce qui permet une diminution de la toxicité des antibiotiques mais également de la pression de sélection de mutants multirésistants. De plus, la diminution de l'antibiothérapie intraveineuse permet de préserver le capital veineux des NN et de réduire les risques d'infection liée au cathéter. Néanmoins, une fois l'antibiothérapie instaurée, la durée de traitement est plus longue.

Le protocole « PCT sur sang de cordon » permettrait une meilleure discrimination des patients à traiter pour tendre vers une antibiothérapie raisonnée. Cependant, certains patients « sans INP » mais présentant des facteurs de risque d'infection (prématurité, essentiellement) ont reçu des traitements antibiotiques jusque 5 jours. Bien que le dosage de PCT ne soit pas préconisé à la naissance chez les NN symptomatiques, il pourrait permettre de stopper l'antibiothérapie plus rapidement, en cas de résultat négatif et en association avec les examens bactériologiques et le dosage de CRP. Cette notion a déjà été proposée par Joram *et al.* en 2011 (73).

L'intégration du dosage de la PCT sur sang de cordon pour la prise en charge des NN à risque d'infection au CHSA a permis de diminuer significativement le nombre de patients bénéficiant de bilans infectieux complémentaires de 90 à 32 %. Les équipes de Cabaret et Lencot retrouvent une diminution plus importante du nombre de bilans complémentaires : de 42,2 % à 13,1 % et de 39,6 % à 12,7 % (8)(91). Ceci peut s'expliquer par le fait que le dosage de PCT sur sang de cordon a été initié en 2006 par l'équipe de Joram au CHU de Nantes et est donc une analyse bien intégrée par les équipes soignantes (72). Bien que la diminution des bilans infectieux soit déjà significative dans notre étude, celle-ci aurait pu être plus importante. En effet, un certain nombre de NN ayant un dosage de PCT négatif ont bénéficié d'au moins un dosage de CRP. Cette diminution du nombre de prélèvements permet, par ailleurs, un gain de confort pour le petit patient, chez qui la réalisation des prélèvements peut s'avérer difficile, surtout chez des prématurés, et entraîne un risque d'anémie par spoliation sanguine.

Seule l'équipe de Cabaret a évalué l'apport économique du dosage de la PCT sur sang de cordon. Ils retrouvent une diminution de 64,2 % du coût des examens complémentaires, en tenant compte uniquement du gain effectué sur les NFS, les dosages de CRP et les hémocultures non réalisés avec le protocole intégrant le dosage de PCT(8). L'apport économique du protocole adopté au CHSA a été évalué sur la différence de coût entre l'examen de LG et le dosage de PCT, les économies réalisées sur les traitements antibiotiques mais surtout sur les hospitalisations en néonatalogie. Concernant le coût des examens de biologie médicale, nous nous sommes basés sur la cotation NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale) et non sur le coût réel que représentent ces analyses pour le laboratoire. En effet, il est très difficile d'évaluer ce coût qui doit tenir compte : du temps technique, des coûts réactifs et consommables utilisés (réactifs PCT, tubes secondaires, géloses, identification des bactéries, réalisation des antibiogrammes...), des contrôles de qualité internes et externes, des maintenances préventives réalisées sur les différents automates... L'intérêt économique de la diminution du nombre de bilans complémentaires n'a, par ailleurs, pas été évalué dans notre étude. Ce protocole, instauré au CHSA depuis novembre 2015, a permis de diminuer le coût de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infections néonatales précoces de 55,1 % (soit un coût moyen de prise en charge de 2043,8 € par patient avec le nouvel algorithme pour 3730,5 € avec l'ancien).

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de confirmer que, dans le cadre du diagnostic des infections bactériennes néonatales précoces, le dosage de procalcitonine sur sang de cordon est une alternative possible à l'examen du liquide gastrique, plus avantageux sur le plan économique mais également médical.

En effet, l'application d'un algorithme incluant ce dosage permet une réduction de la pression antibiotique en période périnatale et une amélioration du confort des nouveau-nés et de leur famille en diminuant la pénibilité des bilans infectieux réalisés chez le nouveau-né et les transferts vers les services de néonatalogie. Ce nouveau marqueur semble plus discriminant que l'examen du liquide gastrique pour une meilleure sélection des nouveau-nés à risque bénéficiant d'une antibiothérapie probabiliste et d'une hospitalisation.

En permettant une diminution du coût de la prise en charge des nouveau-nés à risque, ce protocole s'inscrit parfaitement dans une politique de retour à l'équilibre engagée au Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois ou dans d'autres établissements français.

Une étude médico-économique sur une plus large cohorte comportant, notamment, des infections prouvées et réalisée à distance de la mise en place du protocole est nécessaire afin de confirmer les résultats observés au cours de ce travail. Une évaluation des pratiques professionnelles pourrait également être envisagée au Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois, afin d'analyser l'activité clinique réalisée par rapport à l'algorithme mis en place par les pédiatres en collaboration avec le laboratoire et la maternité.

Un programme hospitalier de recherche clinique (projet DIACORD) est actuellement en cours et a pour objectif de déterminer si un algorithme incluant un dosage de PCT sur sang de cordon permet de réduire l'exposition aux antibiotiques, le nombre d'hospitalisations et d'examens complémentaires. Une quinzaine d'équipes participent à ce travail, dénombrent ainsi plus de 50 000 naissances par an.

ANNEXES

Annexe 1 : Bon de prescription du dosage de procalcitonine sur sang de cordon

<u>Étiquette du NOUVEAU-NE</u>	<u>Étiquette de la MÈRE</u>	
<u>DATE</u> et <u>HEURE</u> du prélèvement :		<u>N° de prélèvement</u> :
<u>BON DE RENSEIGNEMENT</u> <u>PROTOCOLE DOSAGE PCT SUR SANG DE CORDON</u>		
<u>MATERNITE</u> (à remplir par la sage-femme) :		
Age gestationnel :		
Poids de naissance :		
Voie d'accouchement : <input type="checkbox"/> VB Eutocique <input type="checkbox"/> VB instrumentale <input type="checkbox"/> Césarienne		
Mère préalablement sous antibiotiques (si oui, lesquels) :		
Facteurs de risques :		
<input type="checkbox"/> Chorioamniotite <input type="checkbox"/> Fièvre maternelle > 38° <input type="checkbox"/> Prématurité		
<input type="checkbox"/> RPDE > 12h ou 18h <input type="checkbox"/> RPM < 37 SA <input type="checkbox"/> IMF chez le jumeau		
<input type="checkbox"/> PV positif à Strepto B <input type="checkbox"/> Liquide amniotique teinté ou méconial		
<input type="checkbox"/> Bactériurie à Strepto B <input type="checkbox"/> Anomalie du rythme cardiaque foetal		
<input type="checkbox"/> Antécédents d'IMF à Strepto B		
<u>LABORATOIRE</u> (à remplir par le technicien) : (Code d'enregistrement : PCTSC)		
Conformité du prélèvement :		
Quantité : <input type="checkbox"/> > 1 ml <input type="checkbox"/> < 1 ml Délai : <input type="checkbox"/> < 2 heures <input type="checkbox"/> > 2 heures		
<u>SUIVI NOUVEAU-NE</u> :		
Résultat PCT :		
Résultat CRP sur EDTA (Tube NFS conservé au frigo) :		
Si examens réalisés : joindre les résultats NFS – Hémocultures – Ponction lombaire – CRP		
NN symptomatique (> H2) : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, symptômes :		
Antibiothérapie : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, antibiotiques + durée :		
Diagnostic retenu : <input type="checkbox"/> Infection prouvée <input type="checkbox"/> Infection probable <input type="checkbox"/> Infection peu probable		
Sortie du patient : <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Transfert, service :		

BIBLIOGRAPHIE

1. Blond M-H, Poulain P, Gold F, Bingen E, Watier H, Quentin R. Infection bactérienne maternofoetale. EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), Gynécologie-Obstétrique. 2005;2(1):28-90.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né - Argumentaire. 2002.
3. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLoS Med. mars 2010;7(3):e1000213.
4. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. janv 2014;27(1):21-47.
5. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatr Neonatol. 2 déc 2015;
6. Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. juill 2012;97(4):F291-294.
7. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. juill 2015;100(4):F350-354.
8. Cabaret B, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, Roze J-C, Gras-Le Guen C. [Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection]. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. sept 2013;20(9):954-62.
9. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. mai 2012;129(5):1006-15.
10. Denis F. Bactériologie médicale: Techniques usuelles. Elsevier Masson; 2007.
11. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. mai 2011;127(5):817-26.
12. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. Am J Perinatol. févr 2013;30(2):131-41.
13. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. Pediatrics. janv 2000;105(1 Pt 1):21-6.
14. Girard D, Leclercq A, Laurent E, Lecuit M, de Valk H, Goulet V. Pregnancy-related listeriosis in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2014;19(38).
15. Miyairi I, Berlingieri D, Protic J, Belko J. Neonatal invasive group A streptococcal disease: case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J. févr 2004;23(2):161-5.

16. Alan S, Yıldız D, Erdeve O, Atasay B, Nar Otgün S, Ince E, et al. [An Early Neonatal Sepsis Case Due to *Streptococcus pneumoniae* Serotype 7F]. *Mikrobiyoloji Bül.* janv 2013;47(1):158-63.
17. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* juill 1996;129(1):72-80.
18. Blond M-H, Gold F, Pierre F, Quentin R, Aujard Y. Infection bactérienne néonatale par contamination maternofoetale : pour un changement de paradigme ? *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction.* 2001;30(6):533-551.
19. Rolland K, Marois C, Siquier V, Cattier B, Quentin R. Genetic features of *Streptococcus agalactiae* strains causing severe neonatal infections, as revealed by pulsed-field gel electrophoresis and *hylB* gene analysis. *J Clin Microbiol.* juin 1999;37(6):1892-8.
20. Masson P, Touati K, Quetin P, Es-Sathi A, Le Pommelet C, Tizeggaghine A. Importance de l'anamnèse infectieuse périnatale dans le diagnostic de l'infection bactérienne maternofoetale. *Archives de pédiatrie.* 2005;12:1776-1777.
21. Lim WH, Lien R, Huang Y-C, Chiang M-C, Fu R-H, Chu S-M, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* août 2012;53(4):228-34.
22. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* avr 2008;28(4):275-81.
23. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25-36.
24. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl.* 27 févr 1993;341(8844):515-8.
25. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 1997;24(6):1240-2.
26. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1994;79(6):1605-8.
27. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mars 1998;26(3):664-72.
28. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* nov 2004;16 Suppl 2:13-6.

29. Al-Zahrani AK, Ghonaim MM, Hussein YM, Eed EM, Khalifa AS, Dorgham LS. Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries.* avr 2015;9(4):388-93.
30. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* août 1996;129(2):275-8.
31. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol.* juin 2000;38(6):2181-5.
32. Borderon E, Desroches A, Tescher M, Bondeux D, Chillou C, Borderon JC. Value of examination of the gastric aspirate for the diagnosis of neonatal infection. *Biol Neonate.* 1994;65(6):353-66.
33. May M, Daley AJ, Donath S, Isaacs D, Australasian Study Group for Neonatal Infections. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2005;90(4):F324-327.
34. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes* 2005. janv 2013;37(1):16-23.
35. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *PLoS Pathog.* juill 2015;11(7):e1004903.
36. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics.* avr 2015;135(4):617-26.
37. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* mai 2007;56(5):661-7.
38. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS One.* 2010;5(3):e9836.
39. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med.* mars 2000;26 Suppl 2:S146-147.
40. Hausfater P. Procalcitonine et infection. *Ann Fr Médecine Urgence.* 15 mai 2011;1(3):206-12.
41. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* sept 2002;323(1-2):17-29.
42. Ferrière F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne. *Ann Biol Clin (Paris).* 7 févr 2000;58(1):49-59.
43. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* août 2000;19(8):679-687; quiz 688.
44. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett.* 13 févr 1984;167(1):93-7.

45. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2001;86(1):396-404.
46. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock Augusta Ga.* févr 2003;19(2):187-90.
47. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* févr 2000;28(2):458-61.
48. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection.* févr 1999;27(1):34-5.
49. Nylén ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med.* juin 1998;26(6):1001-6.
50. Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res.* 2003;9(6):367-74.
51. Measuring Principle [Internet]. [cité 18 févr 2016]. Disponible sur: http://procalcitonin.com/default.aspx?tree=_4_1_0&key=kryptor2
52. Nylén ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme.* sept 1992;24(9):439-43.
53. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* juill 1997;40(7):1250-6.
54. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2013;13(5):426-35.
55. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2012;73(3):221-7.
56. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* mai 2010;8(5):575-87.
57. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet Lond Engl.* 21 févr 2004;363(9409):600-7.
58. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2006;174(1):84-93.

59. España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Diez R, Izquierdo F, Lopez de Goicoetxea MJ, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2012;31(12):3397-405.
60. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* juill 2010;138(1):121-9.
61. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(6):R206.
62. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somohano C, Fartoukh M, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med.* mai 2011;37(5):796-800.
63. Luyt C-E, Guérin V, Combes A, Trouillet J-L, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2005;171(1):48-53.
64. Luyt C-E, Combes A, Trouillet J-L, Chastre J. Biomarkers to optimize antibiotic therapy for pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Clin Chest Med.* sept 2011;32(3):431-8.
65. Perrakis A, Stirkat F, Croner RS, Vassos N, Raptis D, Yedibela S, et al. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Arch Med Sci AMS.* 1 avr 2016;12(2):372-9.
66. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation--will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant.* juin 1998;12(3):206-11.
67. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* sept 2000;28(9):3171-6.
68. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García J-J, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodríguez J, et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* juin 2012;31(6):645-7.
69. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther.* janv 2011;9(1):71-9.
70. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology.* 2010;97(2):165-74.
71. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med.* déc 2011;105(12):1939-45.

72. Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2006;91(1):F65-66.
73. Joram N, Muller J-B, Denizot S, Orsonneau J-L, Caillon J, Rozé J-C, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2011;30(8):1005-13.
74. Loncar G, Tscholl V, Tahirovic E, Sekularac N, Marx A, Obradovic D, et al. Should procalcitonin be measured routinely in acute decompensated heart failure? *Biomark Med.* 2015;9(7):651-9.
75. Vincenzi B, Fioroni I, Pantano F, Angeletti S, Dicuonzo G, Zoccoli A, et al. Procalcitonin as diagnostic marker of infection in solid tumors patients with fever. *Sci Rep.* 2016;6:28090.
76. Cosse C, Sabbagh C, Kamel S, Galmiche A, Regimbeau J-M. Procalcitonin and intestinal ischemia: a review of the literature. *World J Gastroenterol.* 21 déc 2014;20(47):17773-8.
77. Regimbeau J-M, Cosse C, Sabbagh C, Rebibo L, Grelpois G, Galmiche A. Cinétique de la procalcitonine dans la prise en charge des occlusions de l'intestin grêle sur brides : une étude préliminaire. *J Chir Viscérale.* oct 2014;151(4, Supplement):A29-30.
78. Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. [Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery]. *Anaesthetist.* mars 2003;52(3):210-7.
79. Clec'h C, Fosse J-P, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* janv 2006;34(1):102-7.
80. Elie C, Montialoux H, Hommel S, Savoye Collet C, Savoye G, Lerebours E. P215 - Apport du dosage de la procalcitonine au cours des complications infectieuses et abcédées dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Poster présenté aux JFHOD 2011 | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive
81. Gérard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection.* oct 1995;23(5):310-1.
82. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* 1 avr 2001;183(7):1161-4.
83. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr.* janv 2007;150(1):89-95.
84. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem.* juin 1998;44(6 Pt 1):1343-4.

85. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2006;91(4):F283-286.
86. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 1997;86(2):209-12.
87. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* sept 2012;97(5):F368-370.
88. Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala BL, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* juin 2005;25(6):397-402.
89. Jacquot A, Labaune J-M, Baum T-P, Putet G, Picaud J-C. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* sept 2009;94(5):F345-348.
90. 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.
91. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juill 2014;33(7):1229-38.
92. Steinberger E, Hofer N, Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest.* août 2014;74(5):432-6.
93. Cottineau M, Launay E, Branger B, Caillon J, Muller J-B, Boscher C, et al. [Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* févr 2014;21(2):187-93.

Université de Lille 2
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MÉMOIRE POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
(tenant lieu de thèse en vue du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2015/2016

Nom : DELVALLEZ
Prénom : Gauthier

Titre du mémoire / thèse : Évaluation médico-économique de la mise en place du dosage de la procalcitonine sur sang de cordon pour le diagnostic des infections néonatales précoces au Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois

Mots-clés : Étude médico-économique ; Procalcitonine (PCT) ; Sang de cordon ; Infection néonatale précoce (INP)

Résumé :

Introduction : L'infection néonatale précoce (INP) est une infection maternofoetale intervenant dans les 72 premières heures de vie et dont le diagnostic, parfois complexe, se base sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et biologiques. La procalcitonine (PCT) est un marqueur biologique couramment utilisé pour le diagnostic des infections bactériennes. Des études récentes ont démontré les apports du dosage de la PCT sur sang de cordon dans le cadre du diagnostic des INP.

L'objectif de ce travail est l'évaluation médico-économique de la mise en place du dosage de la PCT sur sang de cordon pour le diagnostic des INP chez les nouveau-nés à risque (selon les recommandations de l'ANAES 2002), mais également en termes d'impact sur les éventuels transferts en néonatalogie, la pression antibiotique au cours de la période néonatale et la pénibilité des prélèvements réalisés chez les nouveau-nés.

Matériels et méthodes : 178 nouveau-nés ayant bénéficié d'un dosage de PCT sur sang de cordon, entre Novembre 2015 et Avril 2016, ont été comparés à un groupe témoin de 217 nouveau-nés ayant bénéficié d'un examen de liquide gastrique entre Novembre 2014 et Avril 2015. Le coût de prise en charge des deux populations, le nombre de prélèvements, l'antibiothérapie et l'admission en néonatalogie ont été analysés.

Résultats : Le dosage de la PCT sur sang de cordon dans le cadre des INP permet de diminuer de manière significative l'antibiothérapie probabiliste, la pénibilité des examens de biologie médicale, le transfert en néonatalogie et le coût de prise en charge des nouveau-nés à risque ne développant pas d'infection bactérienne à la naissance.

Conclusion : Le dosage de la PCT sur sang de cordon est une alternative possible à l'examen du liquide gastrique qui semble plus avantageux sur le plan médico-économique et plus discriminant, apportant une aide précieuse aux pédiatres pour une antibiothérapie raisonnée.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur T. BROUSSEAU, CHRU Lille

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. TRUFFERT, CHRU Lille
Monsieur le Docteur T. DZUKOU, CH Sambre-Avesnois
Madame le Docteur V. LINXE, CH Sambre-Avesnois

Directeur de thèse : Madame le Docteur A. DECAMBRON, CH Sambre-Avesnois