

## Mises au point interactives – Infectiologie...



**C. GRAS-LE GUEN,  
C. BOSCHER,  
J.-B. MULLER,  
J.-C. ROZE,  
E. LAUNAY**  
Hôpital Mère-Enfant,  
CHU NANTES.

# Actualisation des pratiques dans le diagnostic et le traitement des nouveau-nés suspects d'infection néonatale bactérienne précoce

Le diagnostic d'infection néonatale précoce est difficile à établir, puisque durant les premiers jours de vie, la sémiologie de l'infection est très peu informative. Les recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES publiées en 2002 tiennent compte de cette spécificité en stipulant que "tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est *a priori* suspect d'infection" [1]. Cette difficulté diagnostique est à l'origine de l'inquiétude des cliniciens qui connaissent le potentiel d'aggravation parfois foudroyante des infections diagnostiquées trop tardivement.

Alors que l'incidence des infections néonatales précoces a diminué depuis la généralisation de l'antibioprophylaxie per-natale (1,7 infection néonatale précoce à streptocoque B pour 1 000 naissances en 1990 *versus* 0,4 ‰ en 2008 aux États-Unis) [2], cette inquiétude diagnostique est encore à l'origine de nombreux bilans biologiques, ainsi que des prescriptions d'antibiothérapie à large spectre. Cette exposition précoce aux antibiotiques participe à l'émergence de bactéries résistantes [3], ainsi qu'à des perturbations dans l'implantation de la flore néonatale, dont on mesure aujourd'hui les conséquences délétères à distance de la naissance (pathologie allergique, obésité, maladies inflammatoires...). Ainsi, il paraît indispensable de limiter en urgence l'exposition néonatale aux antibiotiques [4-6].

### État des lieux des pratiques actuelles

Les recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES en 2002 [1] sont

d'évoquer le diagnostic d'infection néonatale chez tous les nouveau-nés qui présentent des symptômes sans raison apparente. Dans ce contexte, Cabaret et al rapportent que 46 % des nouveau-nés de leur maternité de niveau 3 font l'objet d'une suspicion d'IMF, résultat proche de celui de l'équipe de Lille en 2008 (43 % de NNés suspects d'IMF) [7-8].

Cependant, les travaux épidémiologiques disponibles dans les pays développés rapportent que moins de 1‰ des nouveau-nés présentent une authentique infection [9]. Joram *et al.* dans un travail rétrospectif mené entre 2005 et 2008 à Nantes confirment la faible prévalence de l'infection néonatale : parmi les 20 nouveau-nés classés comme infectés (3,38 ‰ des naissances) seuls 3 enfants présentaient une infection certaine (hémoculture positive) (0,5 ‰) [10]. Dans la plupart des centres de naissance, ces nouveau-nés suspects d'IMF font l'objet d'un examen de liquide gastrique assorti selon les cas d'un bilan sanguin complémentaire (hémoculture, Numération Formule sanguine, CRP...).

Il est d'usage qu'un second bilan sanguin soit réalisé 24 ou 48 heures après le premier afin d'analyser la cinétique des marqueurs inflammatoires. Ces prélèvements répétés ne sont pas anodins chez le nouveau-né, avec un risque d'anémie chez les plus petits mais aussi une pénibilité et ou une douleur non négligeable compte tenu des difficultés techniques à prélever du sang à cet âge. Nombre de ces nouveau-nés font l'objet d'une antibiothérapie probabiliste et le plus souvent d'une hospitalisation : 11 % et 10 % respectivement dans l'étude de Cabaret

*et al.* [7], jusqu'à 80 % selon certaines publications américaines [11].

### Effets de l'antibiothérapie en période néonatale

#### 1. Sur l'écologie bactérienne

Les effets délétères de l'antibiothérapie néonatale sont aujourd'hui de mieux en mieux décrits. Concernant l'écologie bactérienne tout d'abord, il a été établi une relation directe entre consommation antibiotique et émergence de résistance bactérienne, l'exemple des bactéries sécrétant des bêta lactamase à spectre étendu étant le plus récent [12]. Même si elle ne concerne qu'encore très peu les nouveau-nés, l'augmentation du nombre des infections à entérobactéries résistantes aux céphalosporines n'est pas sans poser problème dans nos prises en charge quotidiennes aux urgences.

#### 2. Sur le microbiote intestinal à court terme

De manière tout aussi préoccupante, les effets de l'antibiothérapie sur l'implantation de la flore digestive à cette période clef de la mise en place du système immunitaire font l'objet de nombreuses publications décrivant des effets secondaires immédiats mais aussi différés. À court terme, l'antibiothérapie néonatale pourrait être impliquée dans la prolifération de certaines bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés, générant dysbioses et diarrhées. Certains auteurs ont décrits des effets des antibiotiques prolongé bien au-delà de l'arrêt du traitement. Goldenberg *et al.* rapportent

ainsi des profils de flores observés après différentes antibiothérapies à large spectre chez un patient d'hématologie, et illustrent les bouleversements durables observés à plusieurs semaines d'intervalle tant dans la quantité que la qualité des espèces bactériennes de la flore fécale [13]. De la même manière, Penders *et al.* ont rapporté, en utilisant des RT-PCR quantitatives parmi une cohorte de 1 032 nouveau-nés aux Pays-Bas des modifications de la flore fécale à l'âge d'un mois chez les enfants exposés à une antibiothérapie (amoxicilline le plus souvent). Ces modifications concernaient ici encore une diminution des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* considérés comme des éléments "bénéfiques" de la flore, par opposition à *Clostridium difficile* et *Escherichia coli* [14].

### 3. Conséquences à long terme

Les conséquences possibles au long terme seraient en rapport avec des perturbations provoquées dans la maturation du système immunitaire exposé à moins d'antigènes bactériens, ou des antigènes différents compte tenu du spectre des antibiotiques utilisés. S'appuyant sur l'hypothèse hygiéniste de Starkan ainsi que sur l'hypothèse de programmation de Barker, des associations ont été établies entre antibiothérapie néonatale et allergie, diabète, obésité ou encore pathologies inflammatoires [15-17].

Il semble aujourd'hui s'établir un consensus quant à la nécessité de préserver le microbiote afin de maintenir un équilibre hôte/bactérie. On réalise que la balance bénéfice-risque longtemps en faveur d'une approche très interventionniste des pédiatres doit être réévaluée à la lumière des nouvelles données épidémiologiques et écologiques.

Ainsi, les indications à la prescription d'antibiotiques doivent être identifiées à l'aide de règles de décision cliniques établies à partir de données actualisées, en utilisant de nouveaux marqueurs diagnostics susceptibles d'aider le cli-

nicien dans l'identification idéalement des seuls enfants infectés. La nature des antibiotiques utilisés doit également être revue, en particulier l'utilisation de molécule à large spectre comme les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération. La durée des antibiothérapies pourrait également être revue à la baisse, le niveau de preuve dans ce domaine étant très modeste.

### Les marqueurs biologiques à l'aide du pédiatre ?

L'intérêt de la NFS, rapporté dans les années 1980 réside surtout dans l'existence d'anomalies de la lignée granulocytose. La leucocytose ou la leucopénie sont peu contributives au diagnostic d'IMF. L'apport diagnostique du nombre de neutrophiles totaux (T), immatures (I) et leur rapport a été étudié. La neutropénie semble intéressante mais peu spécifique [18], tout comme l'étude du rapport I/T. En effet, ces marqueurs sont influencés par l'hypoxie, l'hyperthermie, l'HTA gravidique. Si certaines équipes ont proposé des scores hématologiques [19], la valeur diagnostique de l'hémogramme dans le diagnostic d'IMF reste très modeste

La CRP, protéine de la phase aiguë de l'inflammation est le marqueur inflammatoire le plus largement utilisé actuellement. Sa synthèse est déclenchée par l'IL6, et son élévation en cas d'infection est décalée. Son taux s'élève entre 6 et 12 heures après le début de l'infection, et son dosage précoce est donc peu contributif [20]. De plus, son élévation peut être observée en l'absence d'infection dans certaines situations telles que l'inhalation de liquide méconial, les traumatismes périnataux ou au décours de l'instillation de surfactant exogène. En revanche, le dosage répété de la CRP au cours de la surveillance de nouveau-nés suspect d'infection, notamment entre 12 et 72 heures de vie contribue à différencier les patients probablement infectés des patients chez qui l'antibiothérapie peut ne pas être initiée ou poursuivie [21].

Différentes protéines de la phase aiguë de l'inflammation telles que l'IL-6, l'IL-8, ont également été étudiées plus récemment. L'intérêt s'est porté sur ces molécules car leur élévation est très précoce au cours d'un processus inflammatoire. Leur cinétique a été bien décrite, tant chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme [22]. Leur contribution au diagnostic d'infection materno-fœtale pourrait être intéressante, cependant elles ne sont pas utilisées en clinique et leur étude reste du domaine de la recherche.

La procalcitonine (PCT) est un marqueur inflammatoire étudié depuis de nombreuses années, et qui a montré, chez l'adulte, puis chez l'enfant, une bonne valeur diagnostique pour l'infection bactérienne. Les études concernant le nouveau-né sont moins nombreuses [23]. L'étude de la cinétique de variation physiologique de la PCT la première semaine de vie par D. Turner [24], souligne la difficulté d'interprétation de ce marqueur en période néonatale précoce, du fait de son augmentation durant les 48 à 72 premières heures de vie, période qui correspond pourtant au moment où le diagnostic d'IMF doit être porté. Les auteurs décrivaient également des variations en rapport avec l'âge gestationnel de l'enfant, complexifiant encore son interprétation. N. Joram *et al.* [25] ont montré dès 2006 que la PCT dosée de manière semi-quantitative à l'époque au cordon ombilical permettait de s'affranchir de ce pic postnatal physiologique et de distinguer de manière discriminante les enfants infectés des enfants sains. Les auteurs ne retrouvaient pas par contre un effet de l'âge gestationnel sur le résultat du dosage au cordon. L'équipe de Nantes a confirmé l'intérêt de ce marqueur en rapportant leur expérience de 4 années d'utilisation d'un dosage quantitatif cette fois la PCT au cordon en routine [10]. Le seuil pathologique a été fixé à 0,6 ng/ml comme meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Les performances diagnostiques ont été jugées prometteuses avec une sensibilité à 92 %,

## Mises au point interactives – Infectiologie...

une spécificité de 97 %, un rapport de vraisemblance positif de 32 et négatif de 0,08. Ces valeurs diagnostiques semblent même supérieures à celles des facteurs de risque habituellement utilisés et recommandés jusqu'alors par l'ANAES, en particulier celle du liquide gastrique [26]. En effet, la fréquente discordance entre examen direct et culture microbiologique laissent à penser que l'utilisation de l'examen direct du liquide gastrique pourrait induire le clinicien en erreur dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste initiale. De fait, les pédiatres français demeurent parmi les seuls à utiliser encore l'examen microbiologique des prélèvements périphériques, aujourd'hui non recommandés par les experts de l'AAP ou par la NICE anglaise [27-28]. La question de l'adaptation secondaire de l'antibiothérapie chez le nouveau-né infecté sans documentation bactérienne mérite toutefois d'être discutée.

À l'issue de ces travaux préliminaires, la même équipe propose d'intégrer la PCT à un algorithme de prise en charge des nouveau-nés suspects d'IMF dans le but d'identifier plus précisément les enfants relevant d'un bilan biologique complémentaire, d'une antibiothérapie ou d'une surveillance hospitalière.

### Intégration de la PCT à un algorithme diagnostique

La PCT a ainsi été intégrée à un algorithme (**fig. 1**) élaboré à partir d'une cohorte prospective de 5 904 enfants nés à la maternité du CHU de Nantes en 2012 [29]. Parmi les 20 nouveau-nés classés *a posteriori* comme infectés (3,38 ‰ des naissances) seuls 3 enfants présentaient une infection certaine (hémoculture positive) (0,5 ‰). Les performances diagnostiques du nouvel algorithme (intégrant le dosage de PCT) n'étaient pas différentes de celui utilisé auparavant: probabilité post-test en cas de test positif 9 % (IC : 95 % : 7,8-10,2) vs 6 % (IC : 95 % : 5-7), et 0,001 % (IC : 95 % : 0-10-5) vs 0,001 % (IC : 95 % : 0-10-

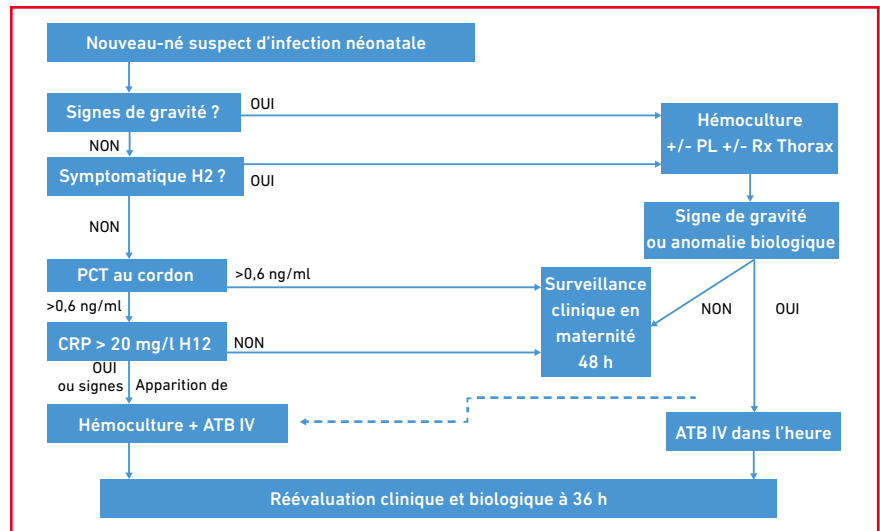


Fig. 1 : Proposition d'algorithme diagnostique et thérapeutique étude DIACORD.

5) en cas de test négatif respectivement. En revanche, ce nouvel algorithme permettrait une diminution significative des examens complémentaires (12,7 % IC 95 % : 11,4-14) d'enfants faisant l'objet d'un bilan sanguin vs 39,6 % (IC 95 % : 37,6-41,6) ainsi que des prescriptions antibiotiques (8,9 % IC 95 % : 7,8-10) vs 13,3 % (IC 95 % : 11,9-14,7). Cependant, il est paru indispensable de valider cette approche de manière multicentrique, afin de garantir à l'étude une puissance suffisante, compte tenu de la rareté de l'INP. Une étude nationale contrôlée randomisée en cluster est en cours (DIACORD). Elle aura pour but de déterminer si un algorithme incluant un dosage de PCT au cordon permet de réduire l'exposition aux antibiotiques sans augmenter le risque d'évolution défavorable en comparaison avec la prise en charge actuelle et inclura environ 9000 nouveau-nés suspects d'infection dans 15 maternités françaises.

### Conclusion

Ainsi, l'heure est venue de modifier nos habitudes diagnostiques et thérapeutiques en matière d'antibiothérapie néonatale. Les résultats de l'étude DIACORD seront intégrés secondairement à ceux de

la littérature récente qui viennent d'être analysés par un groupe d'experts qui travaille depuis plusieurs mois à l'actualisation des recommandations ANAES 2002. La synthèse de leurs recommandations intitulées "Prise en charge du risque d'infection néonatale bactérienne précoce chez le nouveau-né de moins de 34 SA" devrait prochainement être diffusée sous le label HAS et servira de référence basée sur les preuves pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce en maternité. Le recours aux examens complémentaires (cultures microbiologiques de liquides périphériques, CRP, numération formule sanguine...) y sera très réduit, les indications d'antibiothérapie réservées aux seuls enfants symptomatiques et le spectre des antibiotiques utilisés limité. L'examen clinique et la surveillance clinique en maternité constituera le pilier de ces nouvelles recommandations de bonnes pratiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, ANAES, Editor, 2002.
2. VERANI JR, MCGEE L, AND SCHRAG SJ. Prevention of perinatal group B strepto-

- coccal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 59 (RR-10):1-36.
3. ARNAUD I, JARLIER V, CARBONNE-BERGER A *et al*. Bactéries multirésistantes en milieu hospitalier : entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (Sarm), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010. *BEH* 2012;42-43:472-476.
  4. DE MAN P, VERHOEVEN BA, VERBRUGH HA *et al*. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*, 2000;355:973-978.
  5. PENDERS J, THIJS C, VAN DEN BRANDT PA, *et al*. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*, 2007;56:661-667.
  6. FAN NC, CHEN HH, CHEN CL *et al*. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014;47:399-405.
  7. CABARET B, LAURANS C, LAUNAY E *et al*. Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection. *Arch Pediatr*, 2013.
  8. NOGUER STROEBEL A, THIBAUDON C *et al*. Early neonatal bacterial infections: could superficial bacteriologic samples at birth be limited? *Arch Pediatr*, 2008;15:375-381.
  9. KOENIG JM AND KEENAN WJ, Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am*, 2009;56:689-708.
  10. JORAM N, MULLER JB, DENIZOT S *et al*. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011;30:1005-1013.
  11. STOCKER M, FONTANA M, EL HELOU S *et al*. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*, 2010;97:165-174.
  12. FAN NC, CHEN HH, CHEN CL *et al*. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014;47:399-405.
  13. GOLDENBERG O, HERRMANN S, MARJORAM G *et al*. Molecular monitoring of the intestinal flora by denaturing high performance liquid chromatography. *J Microbiol Methods*, 2007;68:94-105.
  14. PENDERS J, THIJS C, VINK C *et al*. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006;118:511-521.
  15. STRACHAN DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the hygiene hypothesis. *Thorax*, 2000;55:S2-10.
  16. BARKER DJ, OSMOND C, LAW CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*, 1989;43:237-240.
  17. BÄCKHED F, DING H, WANG T *et al*. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:15718-15723.
  18. MANROE BL, WEINBERG AG, ROSENFELD CR *et al*. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*, 1979;95:89-98.
  19. RODWELL RL, TAYLOR KM, TUDEHOPE DI *et al*. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J*, 1993;12:372-376.
  20. CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A *et al*. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*, 2003;49:60-68.
  21. BENITZ WE, HAN MY, MADAN A *et al*. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*, 1998;102:E41.
  22. SUGUNA NARASIMHULU S, HENDRICKS-MUÑOZ KD, BORKOWSKY W *et al*. Usefulness of urinary immune biomarkers in the evaluation of neonatal sepsis: a pilot project. *Clin Pediatr*, 2013;52:520-526.
  23. GENDREL D, ASSICOT M, RAYMOND J *et al*. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*, 1996;128:570-573.
  24. TURNER D, HAMMERMAN C, RUDENSKY B *et al*. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006;91:283-286.
  25. JORAM N, BOSCHER C, DENIZOT S *et al*. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006;91:65-66.
  26. COTTINEAU M, LAUNAY E, BRANGER B *et al*. Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations. *Arch Pediatr*, 2014;21:187-193.
  27. Committee on Infectious Diseases; Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement—Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics*, 2011;128:611-616.
  28. NICE Clinical Guideline 149: Antibiotics for early-onset neonatal infection, 2012.
  29. LENCOT S, CABARET B, SAUVAGE G *et al*. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014;33:1229-1238.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.