

Infection néonatale précoce

Faut-il changer nos habitudes?

Commentaires à partir des résultats de l'étude interrégionales LR-PACA « PCT codon »

S Durand, ME Laurens, A Douillard, G Cambonie

10 juin 2016

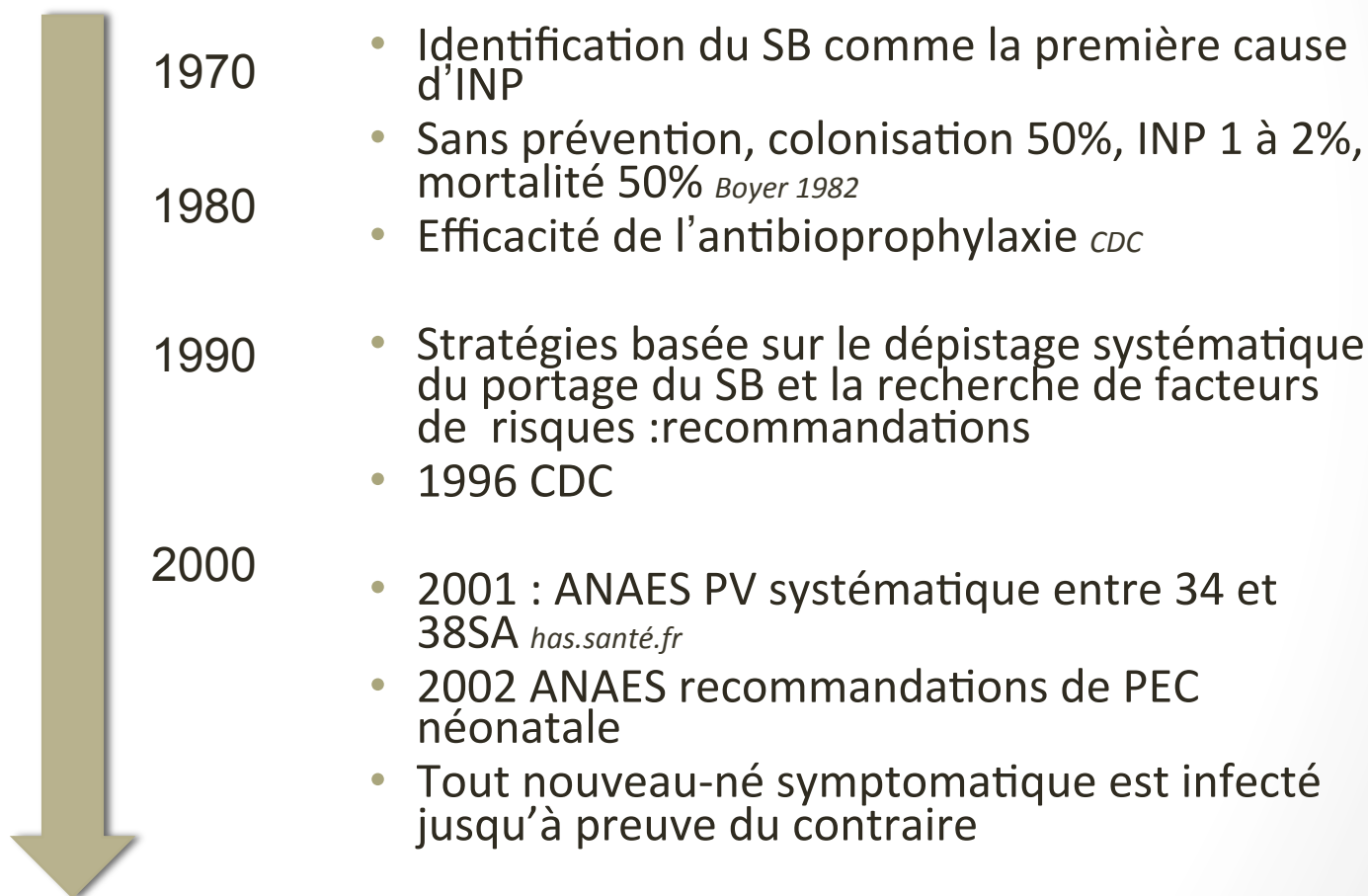
Journée des actualités périnatales



Plan

- Historique
- Etat des lieux 10-15 ans après les recommandations françaises
- PCT au cordon : une si bonne idée?
- PHRC inter régional « PCT cordon »
- Discussion
- Take home message

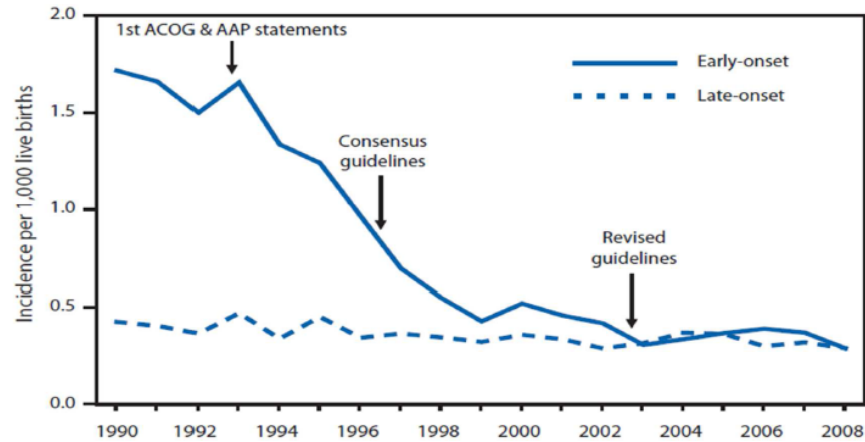
1/Historique de prise en charge du risque d' INP



INP certaines

Evolution de l'incidence des IN précoces et tardives à SGB

CDC. MMWR Recomm Rep 2010



10/1000



0.25-0.5/1000 naissances vivantes



Particularités françaises



- Antibioprophylaxie intra partum
 - PV+SB
 - Bactériurie à SB
 - ATCD enfant avec INP à SB
 - AG<37
 - Fièvre >38
 - Rupture >12H
- PEC néonatale
 - La pratique des prélèvements périphériques : **LG** et frottis placentaire
 - INP **possible**, probable et certaine
 - Intérêt des marqueurs de l'inflammation : **CRP**
 - **Triple ATB** si infection sévère : amoxicilline+cefotaxime+aminoside

V.1. Liquide gastrique, prélèvements périphériques et placenta

V.1.1. Prélèvements

Lorsque des prélèvements sont indiqués, ils comportent l'analyse bactériologique du liquide gastrique (examen direct + culture) (grade A). L'adjonction de 2 prélèvements périphériques (oreille + un autre au choix) est suffisante pour permettre une interprétation bactériologique performante (grade B).

Le liquide gastrique et les prélèvements périphériques sontensemencés au minimum sur une gélose au sang incubée en aérobiose, une gélose au sang cuit incubée sous 5 à 8 % de CO₂ et une gélose au sang incubée en anaérobiose (grade B). Ces milieux sont les mieux adaptés pour interpréter la nature de la colonisation (aspect monobactérien ou polybactérien). L'adjonction de milieux sélectifs est possible pour aider à l'isolement des principales bactéries à haut risque infectieux. La lecture interprétative des cultures se fait après une durée d'incubation de 24 à 48 heures.

Un examen direct est réalisé sur un frottis du liquide gastrique.

Les frottis placentaires (étalement épais sur une lame du produit de raclage obtenu avec le petit bord d'une autre lame sur les faces maternelles et fœtales du placenta) et les cultures d'une biopsie du placenta effectuée près de l'insertion du cordon sont réservés aux infections supposées hématogènes (infection à *Listeria monocytogenes*, pyélonéphrite gravidique, fièvre maternelle). Pour cette raison, des hémocultures maternelles seront pratiquées parallèlement.

Grade A

Examen direct et culture

Adjonction de 2 autres prélèvements périphériques

Elaboration de règles clinico-biologiques

1 Facteur de risque mineur = **FAIBLE RISQUE**

Facteur de risque mineur :

- LA teinté ou méconial
- 35 SA ≤ prématurité spontanée < 37 SA
- 12 h ≤ OPDE < 18 h
- Anomalies du RCF ou asphyxie périnatale inexpliquée



Examen direct du LG

-

+

SC 48h

BI H12-24

-

+

-

+

RAS

BI et ATB1*

SC 48h

Recontrôler BI ou ATB1* d'emblée

≥ 2 Facteurs de risque mineurs ou ≥ 1 Facteur de risque majeur

HAUT RISQUE

Avec éléments en faveur d'un Strepto B :

- PV +
- Bactériurie + pendant la grossesse
- Antécédent d'IMF dans la fratrie
- PV non fait ou inconnu (et facteurs de risque à l'accouchement présents)

Sans éléments en faveur d'un Strepto B :

- Facteurs de risque mineur
- Prématurité spontanée < 35 SA
- RPM < 37 SA
- OPDE ≥ 18 h
- Tachycardie fœtale (> 170/min)
- 38°C ≤ Fièvre maternelle < 39°C
- Infection maternelle

Antibioprophylaxie

Complète

Incomplète

EC

normal

anormal

SC 48h

Hémoc et ATB3

EC	-	-	+	+
LG	-	+	-	+

BI H12 H6 ATB1* ATB1* ±H24

- + SC ATB1*

EC	-	-	+	+
LG	-	+	-	+

BI H12 H6 ATB2* ATB2* ±H24

- + SC ATB2*

TRES HAUT RISQUE

- Chorioamniotite probable (fièvre maternelle ≥ 39°C, LA fétide...)
- Jumeau infecté

Indication d'ATB prophylaxie per partum ?

oui

non

Incomplète : Hémoc et ATB2

Complète : Hémoc et ATB3

Facteurs de risque

Examen clinique

Hémoc et ATB3

LG

Bilan sang

* Si dans le LG présence de BGN Préférer ATB3

ATB1 : Pénicilline G et Amikacine
ATB 2 : Amoxicilline et Amikacine
ATB 3 : Cefotaxime et Amikacine

Examen Clinique

SC : Surveillance Clinique

• Liquide Gastrique (la réalisation du LG n'est pas indiquée chez le nouveau-né normal, né à terme dont la mère a reçu une antibioprophylaxie complète (délai ≥ 4h avant la naissance) et un portage asymptomatique de Strepto B)
Bilan Infectieux (NFS, CRP, Hémoculture aéro-anaérobie)

2/10 ans après

Application des recommandations en France :

- 2005-2007 Caen :
 - 88.3% femmes dépistées
 - Antibioprophylaxie pour 90% d'entre elles
- Réseau Aurore Lyon
 - 91.3% de femmes dépistées
- En post natal : Lille et métropole
 - excès d'examen
 - 71% de bilan pour enfants asymptomatiques PV+, ATB complète
 - 41% de triple antibiothérapie peu importe le tableau clinique
 - >8 jours de traitement pour 56% des patients.

Montpellier ADV 2013 6 mois :

- dépistage SB 95%
- ATBprophylaxie 90%
- LG 70% des naissances
- LG non justifiés 56%

10 ans après

Valeur diagnostique des critères d'INP

- Rétrospective monocentrique sur 4 ans
- Classement a posteriori infectés/non infectés
- Etude de la valeur diagnostique de chaque critère + clinique + examen biologique : Se, Spe, VP, rapport de vraisemblance

2151 nn suspects d'INP, 1/3 de prématurés
26 INP 23 probables, 3 certaines, 2.1/1000 naissances

Tableau III

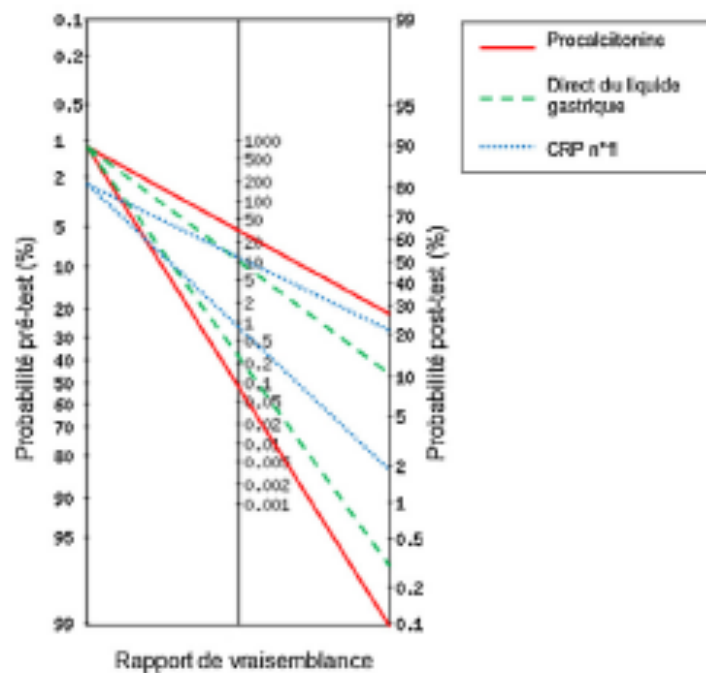
Valeurs diagnostiques des critères anamnestiques et cliniques d'adaptation à la vie extra-utérine.

	Se ^a	Sp ^b	RV+ ^c [IC à 95 %]	RV- ^c [IC à 95 %]	RR ^d [IC à 95 %]	P
<i>Critères majeurs</i>						
RPDE ^e ≥ 24 h	34,6	76,0	1,44 [0,85-2,46]	0,86 [0,65-1,14]	1,66 [0,75-3,71]	0,209
Température maternelle ≥ 38 (°C)	22,2	88,4	1,92 [0,50-6,65]	0,88 [0,62-1,25]	2,15 [0,40-10,17]	0,285
Âge gestationnel < 35 SA	57,7	75,4	2,34 [1,67-3,29]	0,56 [0,36-0,88]	4,09 [1,89-8,85]	< 0,001
Tachycardie fœtale	33,3	88,6	2,92 [1,13-7,55]	0,75 [0,47-1,20]	3,77 [0,96-14,76]	0,077
Portage SGB ^f sans antibioprophylaxie	7,7	92,2	0,98 [0,15-6,52]	1,00 [0,86-1,17]	0,98 [0,13-7,45]	1,000
<i>Critères mineurs</i>						
Âge gestationnel < 37 SA	65,4	62,6	1,75 [1,31-2,32]	0,55 [0,33-0,94]	3,11 [1,40-6,95]	< 0,01
ARCF ^g	66,7	58,3	1,60 [1,00-2,56]	0,57 [0,23-1,44]	2,75 [0,69-10,92]	0,132
LA ^h méconial ou teinté	0	78,8	0 [0,02-3,51]	1,27 [1,04-1,40]	0	0,120
<i>Adaptation à la vie extra-utérine</i>						
Ph < 7,20	50,0	74,4	1,95 [1,30-2,94]	0,67 [0,45-1,00]	2,86 [1,29-6,33]	< 0,01
Apgar < 7 à 5 mins	24,0	97,4	9,18 [4,36-19,00]	0,78 [0,63-0,97]	10,71 [4,43-25,86]	< 10 ⁻⁴
Symptômes	76,9	79,2	3,70 [2,05-6,64]	0,29 [0,14-0,50]	12,19 [4,02-30,17]	< 10 ⁻⁴

RR 4

RR 3

RR 12



Marqueurs d'infection	Probabilité post-test positive (%) [IC à 95 %]	Probabilité post-test négative (%) [IC à 95 %]
PCT au cordon	28 [23-34]	0 [0-0]
Examen direct liquide gastrique	12 [9-14]	0 [0-1]
CRP 1	23 [13-35]	2 [1-2]

RR 292 IC95% 70-1214 p<.0001 PCT>0.6

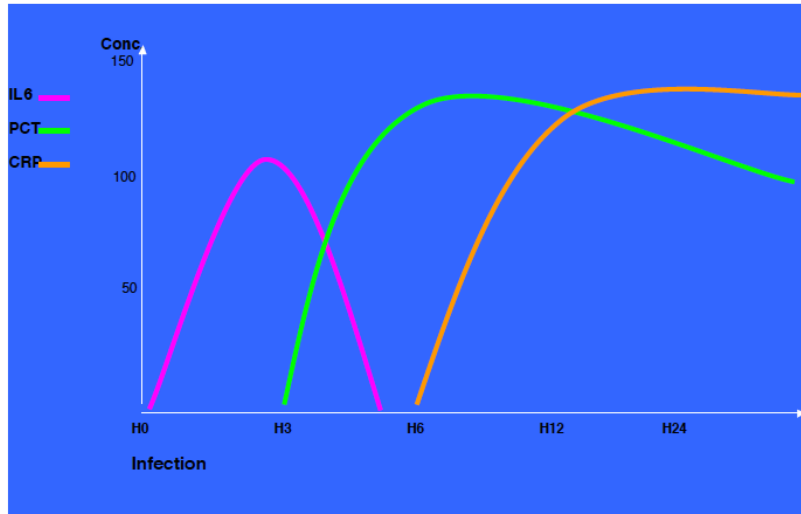
RR 35.7 IC95% 14.5-88 p<.0001

RR 14 IC95% 6.6-30p<.0001

3/ Faut-il changer nos habitudes?

- FDR?
- LG et valeur de ED
- NN symptomatique
- NN asymptomatique : algorithme clinico-biologique
- Recherche du marqueur idéal : précoce, dosage facile, faible volume de sang, sensible (traitement connu, ne pas ignorer le malade) mais aussi spécifique (limiter l'ATB)
- Place de la PCT au cordon

La PCT au cordon



- Prohormone
- sécrétion hépatique avant transformation en calcitonine par la thyroïde
- Pic précoce avant celui de la PCT
- Pic physiologique à 48h
- Pas de passage transplacentaire

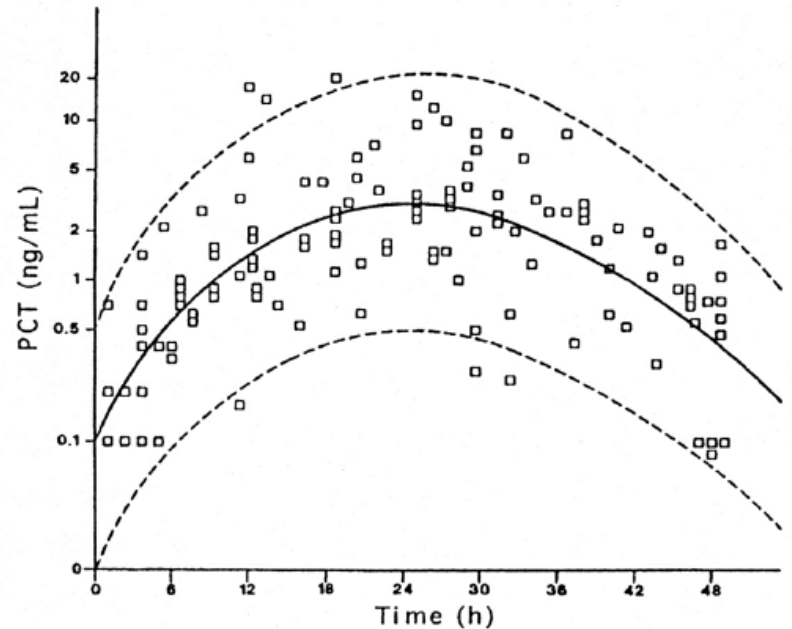


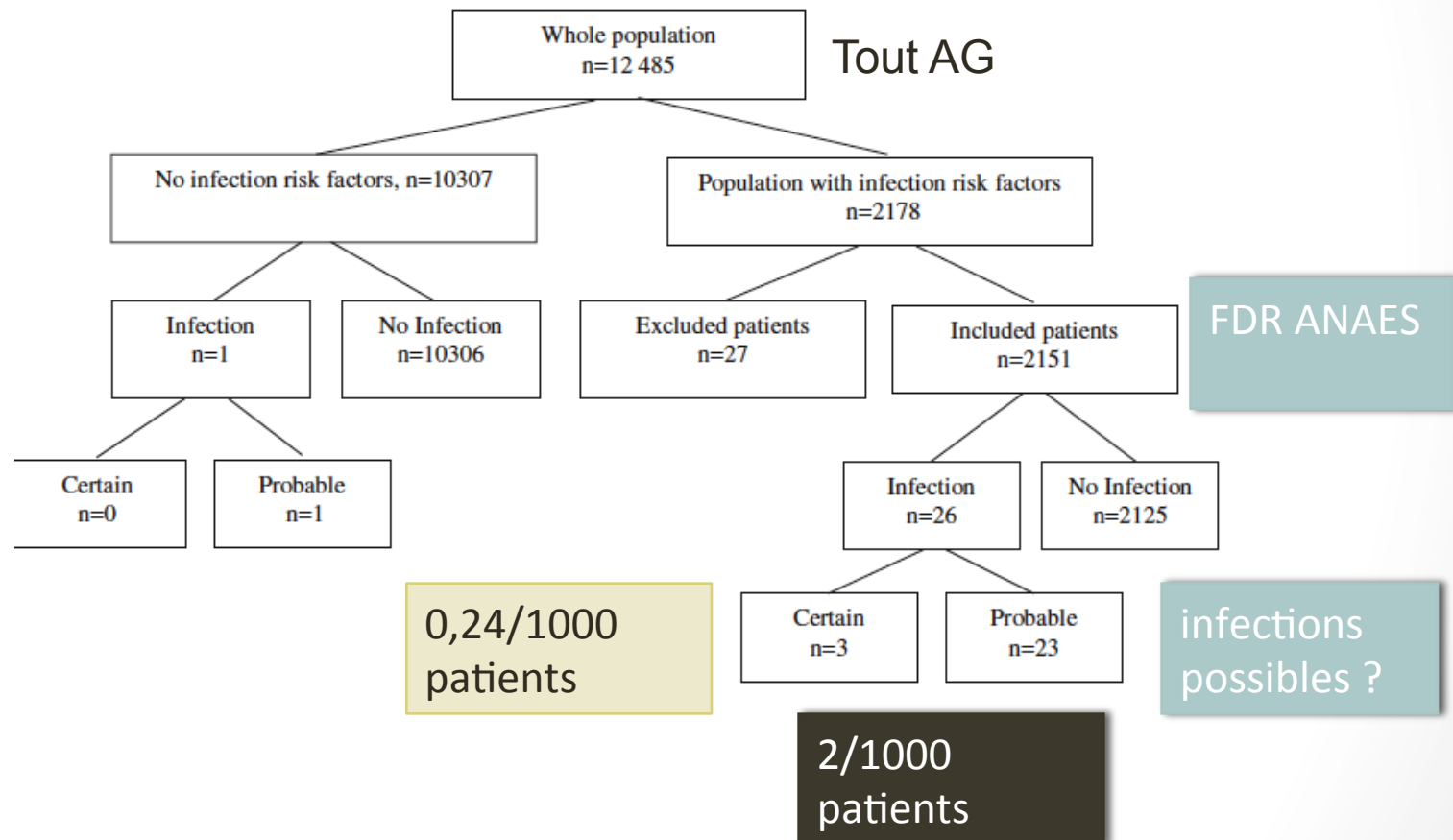
Figure 1. Age-specific 95% reference range for procalcitonin (PCT) in healthy neonates (group 0; see text) from birth to 48 hours of life. The squares represent single values; the dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the geometric mean.

Turner 2006

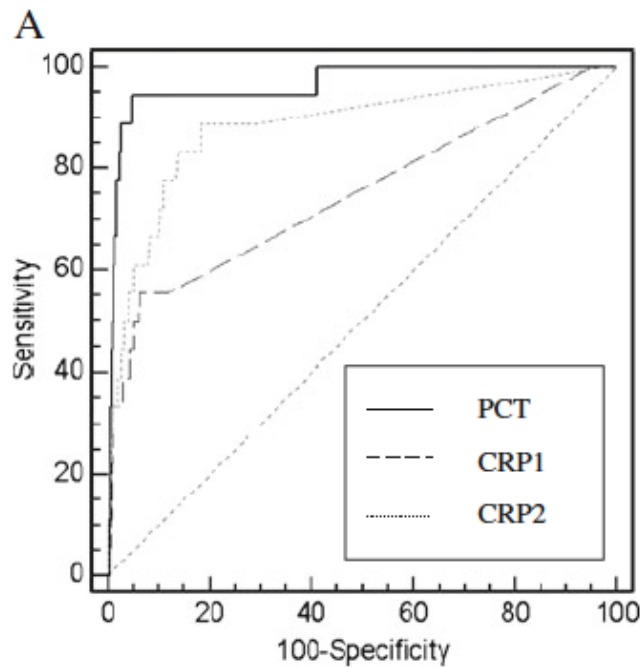
Etude de cohorte Nantaise

cohorte 2005-2008

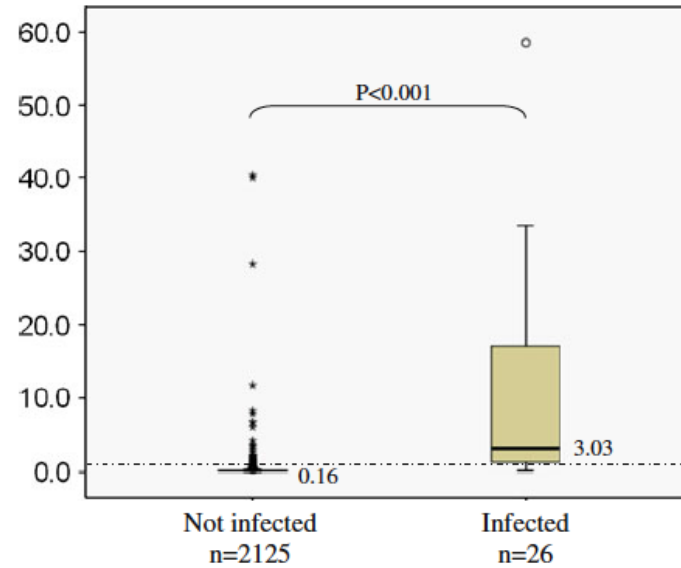
- Etablir un cut-off
- Valeur diagnostique de la PCTc



Le bon marqueur ?



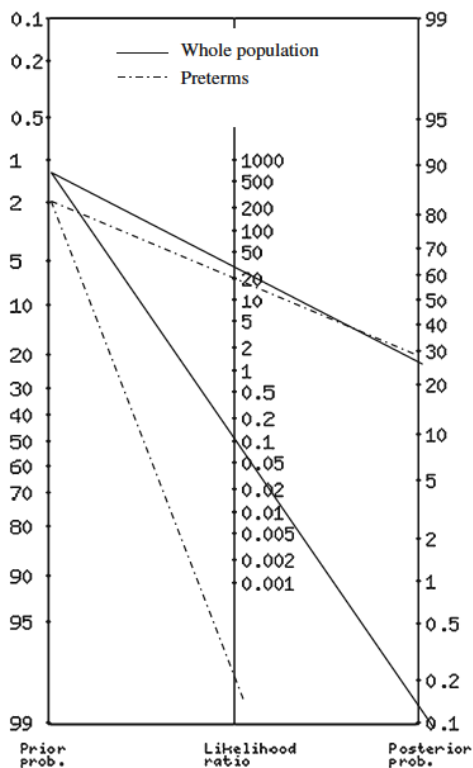
PCT (ng/ml)



Cut off 0.6

AUC PCTc 0.96 (0.95-0.98)

Whole population	Whole population		Preterms		Full-terms	
Sensitivity	0.92	(0.75–0.98)	1	(0.82–1)	0.78	(0.45–0.94)
Specificity	0.97	(0.96–0.98)	0.95	(0.93–0.96)	0.98	(0.97–0.99)
Negative predictive value	0.99	(0.99–0.99)	1	(0.99–1)	0.99	(0.99–1)
Positive predictive value	0.28	(0.2–0.36)	0.3	(0.3–0.31)	0.23	(0.18–0.28)
Positive likelihood ratio	32	(24–41)	20	(14–27)	45	(26–77)
Negative likelihood ratio	0.08	(0.02–0.3)	0	(0–0.45)	0.23	(0.07–0.8)



PCTc : excellente valeur diagnostique

Vers un algorithme clinico-biologique incluant la PCTc

- Equipe Nantaise
- Rétrospective
- Valeur diagnostique d'un algorithme incluant la PCTc
- Le comparer à l'ancien algorithme régional
- Cut off à 0.6ug/l
- 2366 nouveau-nés à risque d'INP
- Taux d'infection 3,4/1000 dont certaines : 0,35/1000

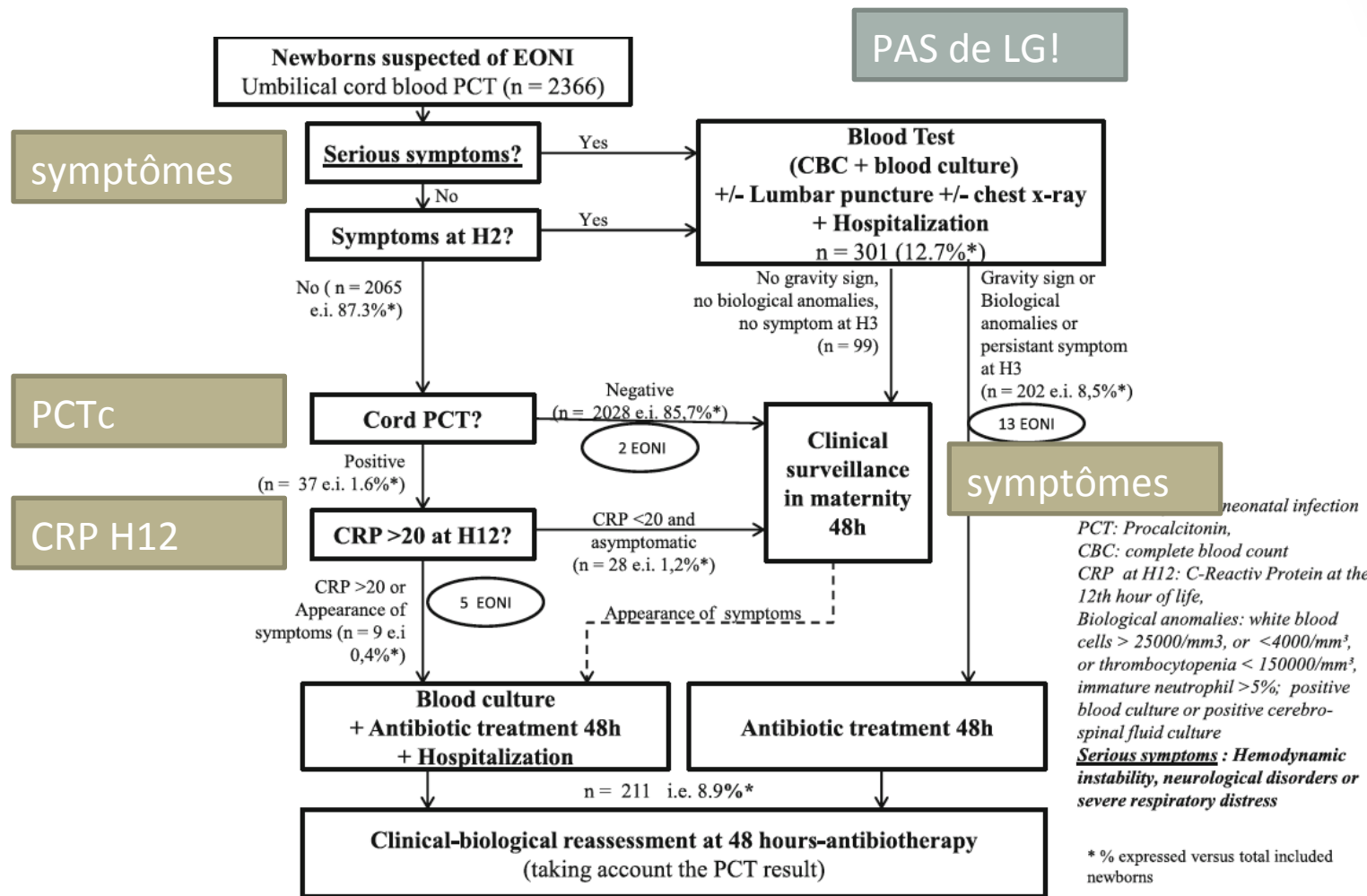


Fig. 3 Classification of newborns according to PCT cord-based algorithm

- Aucune différence de valeur entre les deux arbres.
- 2FN : infection probable avec absence de symptômes et PV +SB
- Abandon du LG : faible rentabilité pour adapter l'ATBthérapie, faible concordance ED/culture

4/ Etude LR PACA PHRC PCT au cordon

- Prospective multicentrique, ouverture séquentielle des centres
- 3 niveaux 3 : Nîmes , Perpignan, Montpellier
- 1 niveau 2b : Avignon
- 3 niveau 2a : Sète CH, Saint Roch et Clémentville

Objectif principal : valeur diagnostique de la PCTc pour le diagnostic de l'INP chez le nouveau-né >34SA suspect d'infection selon les critères de l'ANAES

Objectif secondaire : CRPus

NSN : 800 patients

Infection certaine de 1-4/1000 naissances

Infection probable de 3 à 8/1000 naissances

36 Infections certaines et 100 probables attendues pour 12000 naissances annuelles

Design

- Critères d'inclusion
- AG>34SA
- FDR d'INP selon les critères de l'ANAES
- Pas de corticothérapie antenatale
- Consentement parental

- Critères d'exclusion
- Retrait de consentement
- <50% de données manquantes
- Retrait de consentement

PCT Cordon

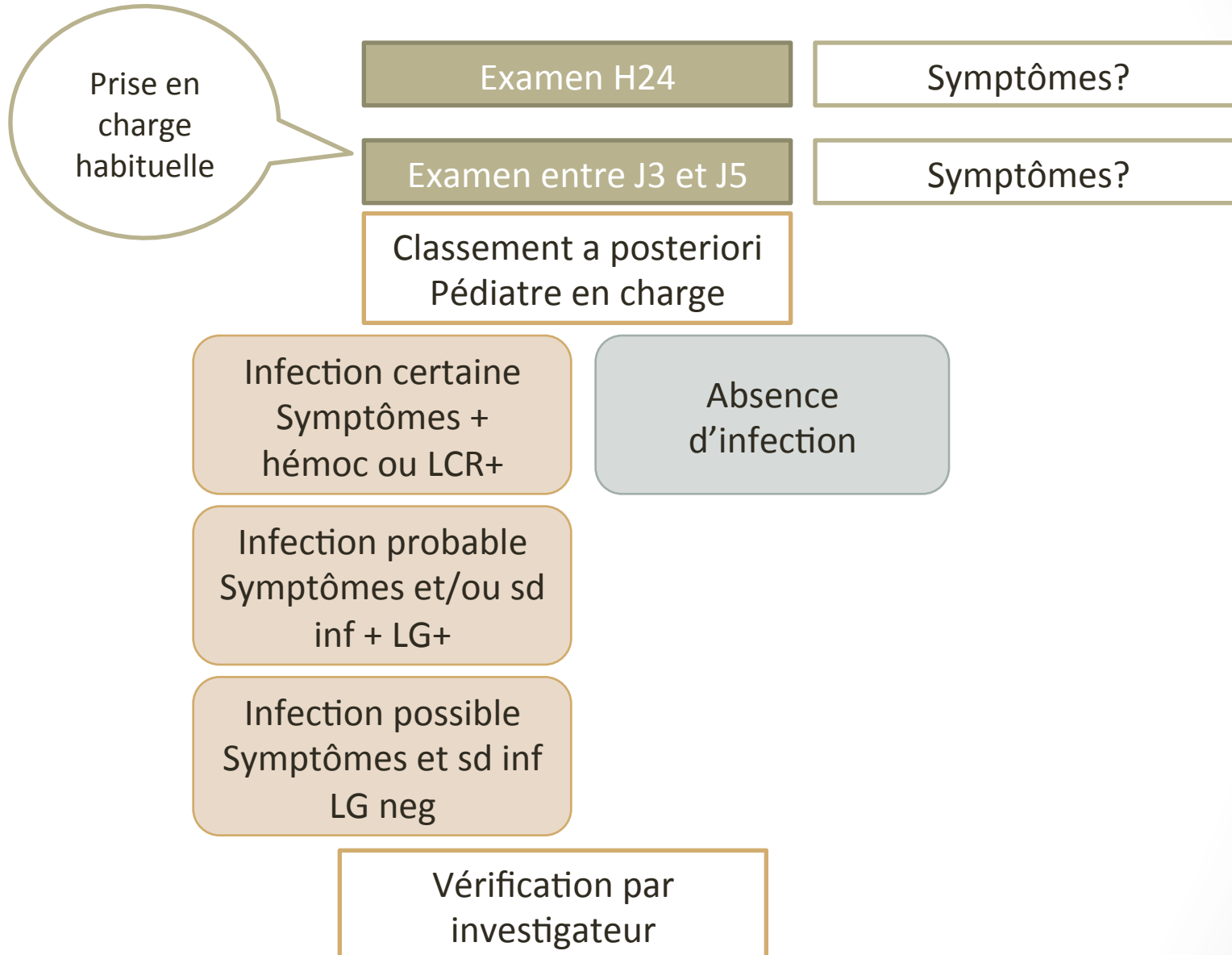
En aveugle

CRP Us Cordon

Données anamnestiques

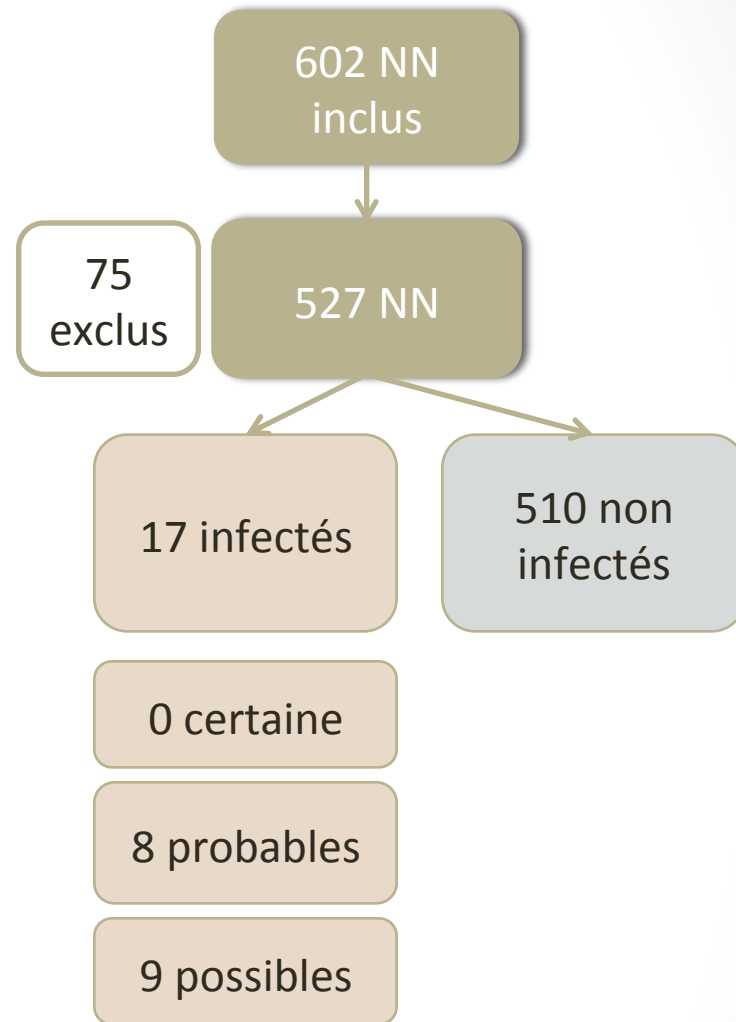
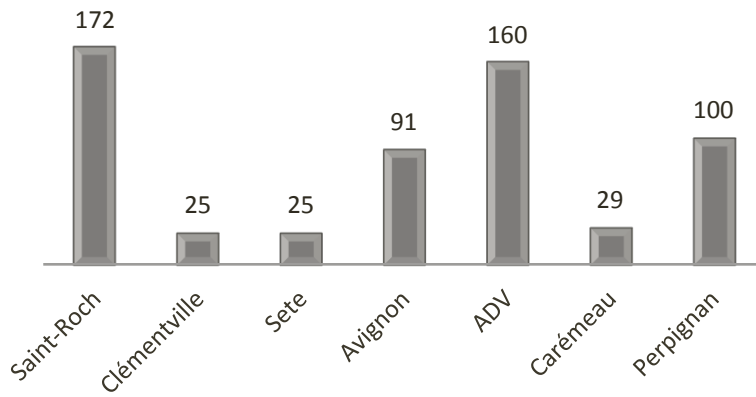
Symptômes?

Design

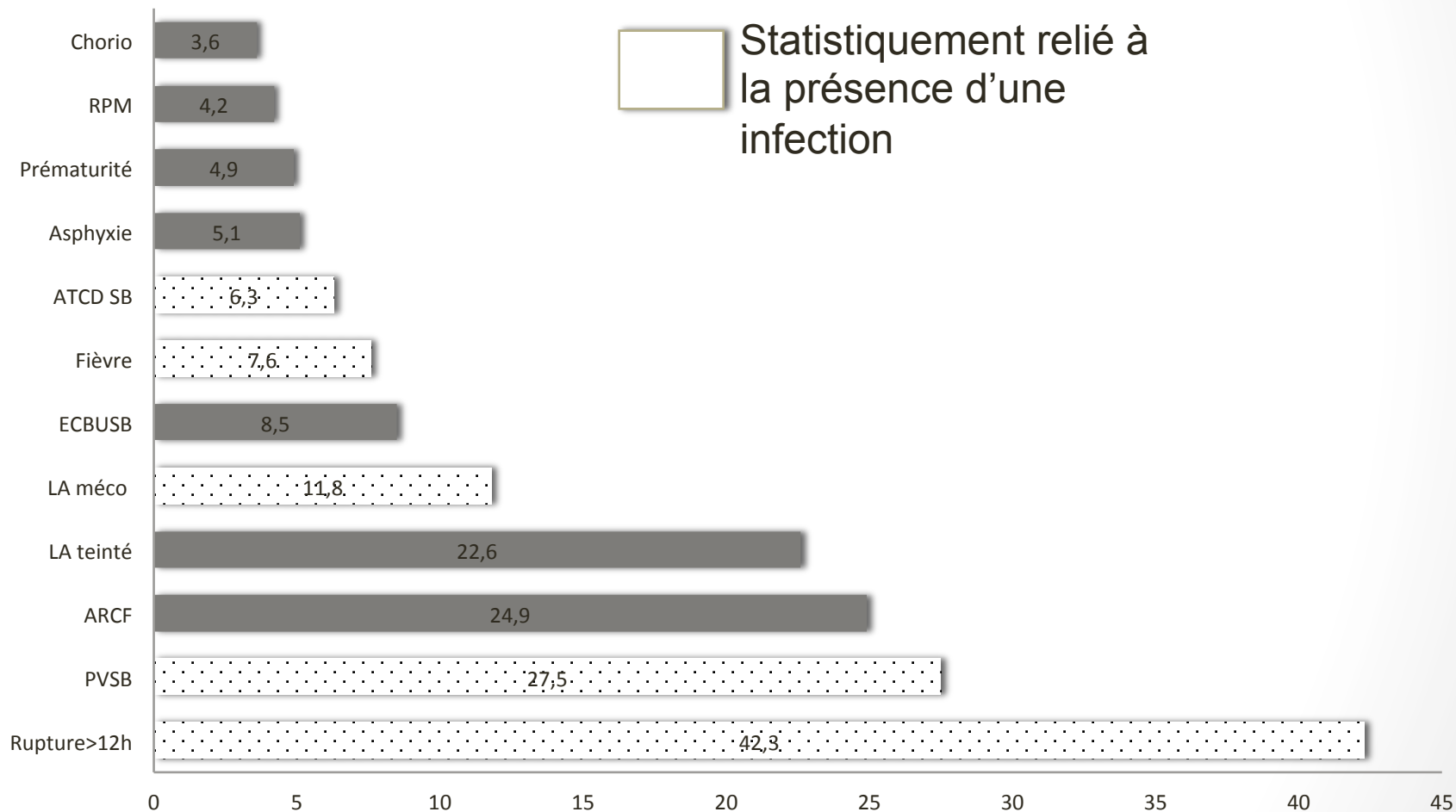


Flow chart

- 5 années d'inclusion
- 50% au bout de 18 mois
- Taux d'infection 0.3/1000

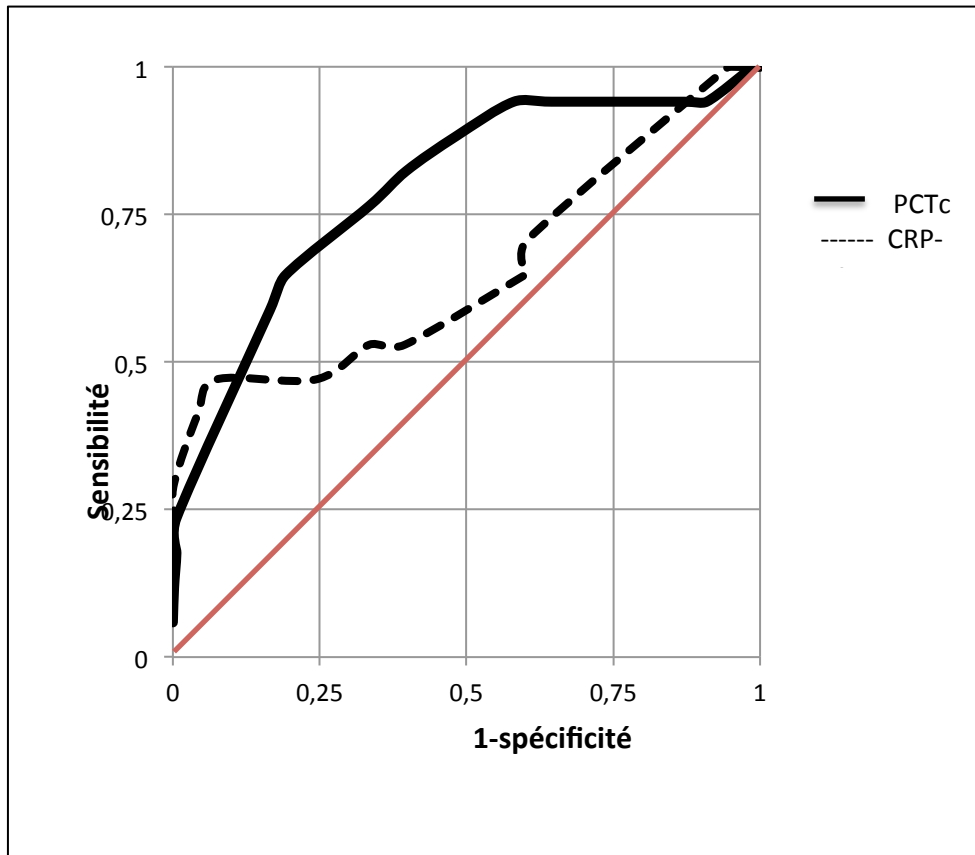
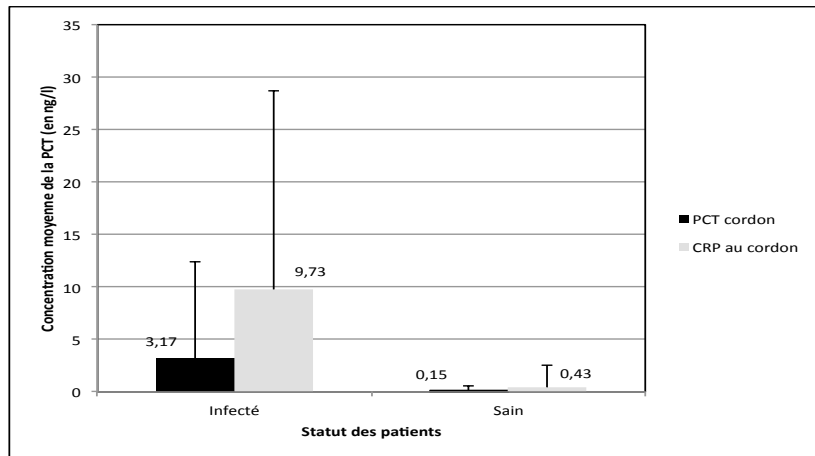


Résultats : FDR d'infection néonatale précoce



Résultats

	NN infectées n=17	NN non infectées n=510	p
Terme SA	39.99 (+/-1.20)	39.72 (+/-1.46)	0.6
PN g	3.470 (+/-0.4)	3.312 (+/-0.46)	0.1
Symptômes ?	41%	10.4%	0.0014
Symptômes respi	23.5%	4.5%	0.005
ATB prophylaxie (complète)	47%(23.5%)	73.1%(51%)	0.04 (0.1)
LG positif SB	17.6%	1.5%	0.002
LG positif E.Coli	17.6%	8.2%	0.16
CRP 1 (mg/l)	52.7 (+/-47.9)	3.45 (5.2)	<.001
PCTc (ug/l)	3.17 (+/-9.2)	0.15 (+/-0.43)	<.001
CRP us (mg/l)	9.7(+/-19)	0.4 (+/-2.1)	0.04
ATB	100%	2.7%	<.000001



Cut off établi à 0.16 ug/l

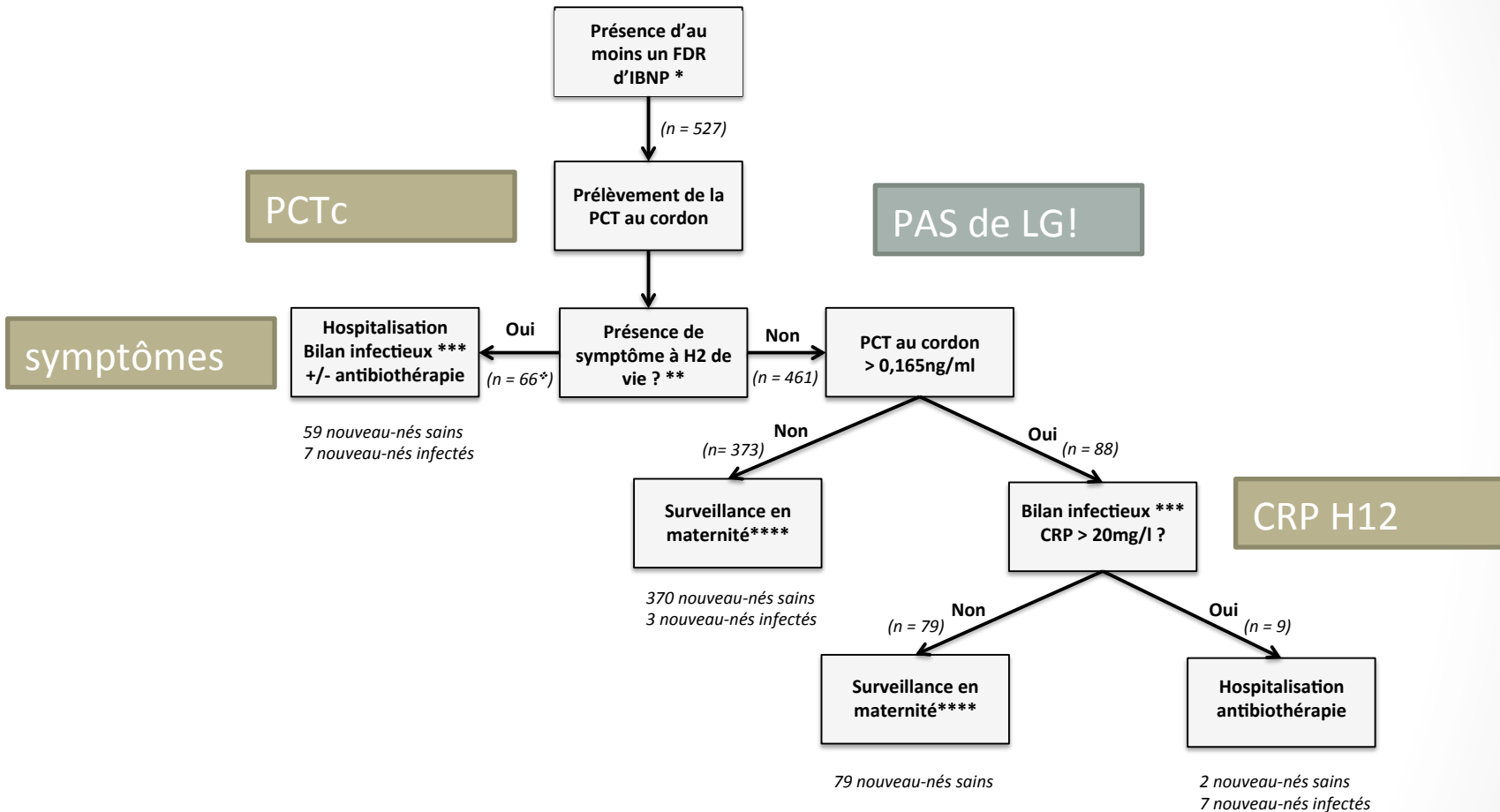
AUC PCT 0,77 (IC95%0,6-0,9)

AUC CRP us0,64 (IC95% 0,5-0,8)

Valeur diagnostique de la PCTc

	PCTc > 0,165 ng/ml
Population générale, N (%)	109 (20,68%)
Population infectée, N (%)	11 (64,70%)
Sensibilité, % (IC95%)	64,7 % (41,9-87,4)
Spécificité, % (IC95%)	80,8 % (77,3-84,2)
Valeur prédictive positive, % (IC95%)	10 % (5-17,34)
Valeur prédictive négative, % (IC95%)	98 % (96,9-99,4)

Algorithme proposé à partir de la cohorte



Valeur diagnostique de l'algorithme cohorte PHRC

	Algorithme cohorte PHRC
Sensibilité, %(IC95%)	82,3 (58,97-93,81)
Spécificité, %(IC95%)	88 % (84,93-90,57)
VPP, %(IC95%)	18,6 % (16,47-20,71)
VPN, %(IC95%)	99,3 % (98,84-99,75)

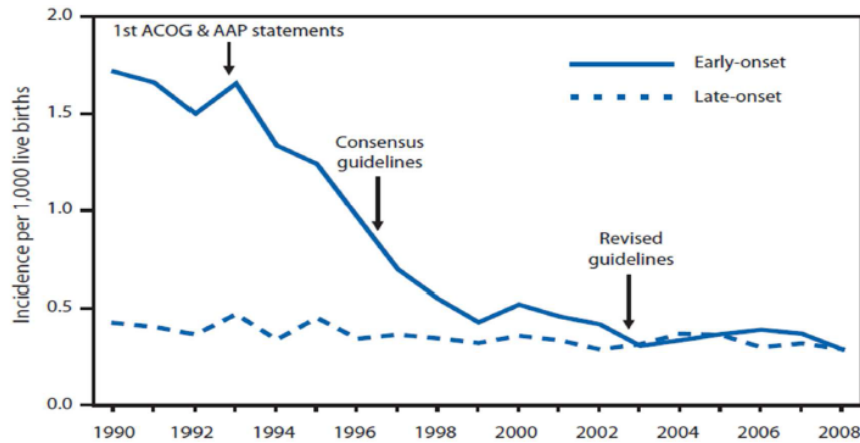
RV+ 6.8

RV- 0.2

5/ Discussion

Evolution de l'incidence des IN précoces et tardives à SGB

CDC. MMWR Recomm Rep 2010



- Pas d'infection certaine
- Seuil de PCT c si bas (PCT moy cohorte nantaise à 23ug/l)
- Population NN à terme « propre » des facteurs confondants
- Valeur diagnostique satisfaisante et encourageante

	Algorithme Nantes	Algorithme cohorte PHRC
Sensibilité, %(IC95%)	64,7 % (41,3-82,69)	82,3 (58,97-93,81)
Spécificité, %(IC95%)	88,4% (85,36-90,92)	88 % (84,93-90,57)
VPP, %(IC95%)	15,7% (13,34-18,05)	18,6 % (16,47-20,71)
VPN, %(IC95%)	98,6% (98,14-99,05)	99,3 % (98,84-99,75)

Un arbre décisionnel est toujours plus pertinent sur sa propre cohorte
 Etude prospective de validation de
 l'arbre DIACORD avec nsn adéquat à la
 question posée.

6/ Take home message

- Passage en routine
- Seuil publié et utilisé depuis plus de 10 ans
- Un filet : le LG
- Une garantie : la surveillance clinique en maternité.
- **Recommandations française en cours de révision**

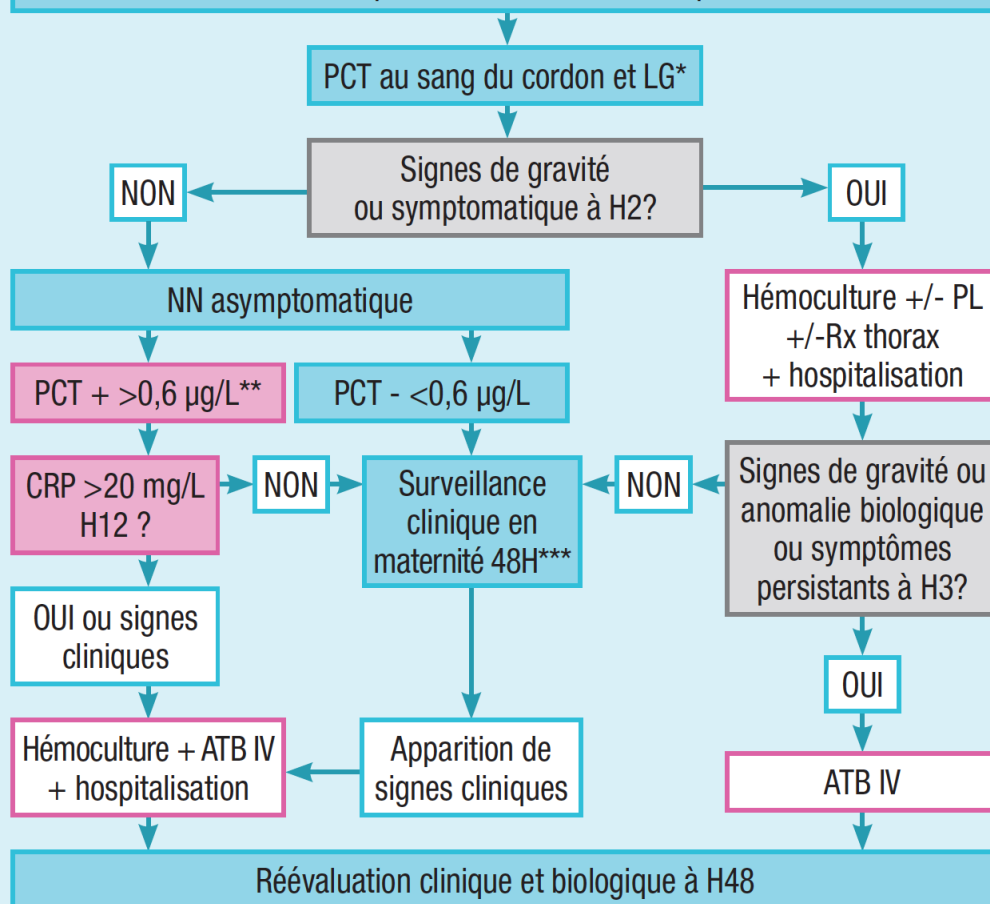
Suspicion de sepsis néonatal précoce

Proposition d'un nouvel algorithme de prise en charge pour limiter les bilans et l'antibiothérapie néonatale

- Chorioamniotite suspectée
- MAP < 35 SA
- RPM < 37 SA, RPM > 12 H
- Fièvre > 38 (38.5 sous péricl)
- ARCF/asphyxie inexpliquée

- LA teinté/méconial
- PV+SB/ATCD infection SB /pas de PV et antibioprophylaxie incomplète (<4H avant l'accouchement)

Nouveau-né NN >34SA suspect d'infection néonatale précoce selon l'ANAES



Remerciements à l'ensemble des personnes ayant contribué à la réalisation de ce PHRC

- Dr Masri, Pr Cambonie
- Investigateur de chaque centre
- Sage-femme
- Dr Chaliès
- Dr Laurens
- Erika Nogué et Aymeric Douillard DIM