



RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

**DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT CURATIF
DE L'INFECTION BACTÉRIENNE PRÉCOCE
DU NOUVEAU-NÉ**

SEPTEMBRE 2002

SERVICE DES RECOMMANDATIONS ET REFERENCES PROFESSIONNELLES

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2002. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) - Service Communication et Diffusion - 159, rue Nationale
- 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73
© 2003. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

AVANT-PROPOS

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Alain COULOMB

Directeur général de l'ANAES

L'élaboration de recommandations professionnelles sur le thème « Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né » a été demandée à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) par la Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes. Ces recommandations font suite aux recommandations relatives à la « Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce », finalisées en septembre 2001 sous l'égide de l'ANAES.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec des représentants de la Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes, du Collège des pédiatres des hôpitaux généraux, de l'Association française de pédiatrie ambulatoire, de la Société de réanimation de langue française, de la Société française de biologie clinique, de l'Association des sages-femmes d'encadrement des services de gynécologie obstétrique et de la Société française de microbiologie.

La méthode de travail utilisée a été celle décrite dans le guide « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France » publié en 1999 par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par le D^r Nafissa ABDELMOUMENE, chef de projet, sous la direction du D^r Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations et références professionnelles.

La recherche documentaire a été réalisée par M^{me} Nathalie DUNIA, documentaliste, avec l'aide de M^{lle} Sylvie LASCOLS, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI.

Le secrétariat a été réalisé par M^{me} Catherine SOLOMON-ALEXANDER.

L'ANAES tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont collaboré à ce travail.

COMITE D'ORGANISATION

P^f Yannick AUJARD, Pédiatre, Fédération Nationale des Pédiatres Néonatalogistes, Paris
M^{me} Patricia BIDEZ, Sage-femme, Regroupement National des Sages-femmes Occupant un Poste d'Encadrement, Quimperlé
D^r Pascal BOLOT, Néonatalogue, Collège des Pédiatres des Hôpitaux Généraux, Aulnay-sous-Bois
P^f Anne COLLIGNON, Microbiologiste, Société Française de Biologie Clinique, Bondy

P^f Denis DEVICTOR, Réanimateur pédiatrique, Société de Réanimation de Langue Française, Le Kremlin-Bicêtre
P^f Roland QUENTIN, Microbiologiste, Société Française de Microbiologie, Tours
D^r Brigitte VIREY, Pédiatre, Association Française de Pédiatrie Ambulatoire, Dijon

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Jean-Bernard GOUYON, Pédiatre, Dijon, Président du groupe de travail
D^r Bernard BRANGER, Médecin de santé publique, Pédiatre, Rennes, Chargé de projet
D^r Najoua EL HELALI, Biologiste, Paris, Chargée de projet
P^f Roland QUENTIN, Microbiologiste, Tours, Chargé de projet
D^r Nafissa ABDELMOUMÈNE, Chef de projet, ANAES, Paris

P^f Edouard BINGEN, Bactériologiste, Paris
D^r Jean-Paul BLANC, Pédiatre, Saint-Étienne
D^r Xavier HERNANDORENA, Pédiatre, Bayonne
P^f Philippe JUDLIN, Gynécologue-obstétricien, Nancy
D^r Nadine KACET, Néonatalogue, Lille
D^r Jean-Paul LANGHENDRIES, Néonatalogue, Rocourt-Liège
M^{lle} Denise LE DARÉ, Sage-femme, Brest

D^r Véronique LEJEUNE, Gynécologue-obstétricien, Paris
D^r Philippe MASSON, Néonatalogue, Avignon
D^r Philippe OVETCHKINE, Pédiatre, Bondy
M^{lle} Edith PLANTEFEVE, Puéricultrice, Saint-Quentin
P^f Gérard PONS, Pharmacologue clinicien, Paris
P^f Guy PUTET, Néonatalogue, Lyon
D^r Patrick ROBILIARD, Pédiatre, Reims
D^r Michèle VIAL, Pédiatre, Clamart

GROUPE DE LECTURE

M^{me} Marie-Françoise AILLET, Puéricultrice retraitée, Toulouse
D^r Joseph AL HOSRI, Pédiatre, Amiens
D^r Gilles ANTONIOTTI, Microbiologiste-hygiéniste, Aix-les-Bains
D^r Amine ARSAN, Pédiatre, Paris
M^{me} Sylvaine AUBIN, Sage-femme, Caen
P^f Yannick AUJARD, Pédiatre, Paris
P^f Christiane BÉBÉAR, Bactériologiste, Bordeaux
D^r Antoine BEDU, Pédiatre, Limoges

D^r Mabrouk BENGRINA, Pédiatre, Remiremont
M^{me} Marie BERNARD, Puéricultrice, Pessac
D^r Pierre BETRÉMIEUX, Pédiatre, Rennes
M^{me} Patricia BIDEZ, Sage-femme, Quimperlé
D^r Véronique BLANC-AMRANE, Biologiste, Antibes
D^r Georges-Fabrice BLUM, Gynécologue-obstétricien, Mulhouse
D^r Pascal BOLOT, Néonatalogue, Aulnay-sous-Bois

D^r Stéphane BONACORSI, Microbiologiste, Paris
D^r Claude BOUDERLIQUE, Réanimation néonatale, Angers
D^r Jacques BOUILLIÉ, Pédiatre, Paris
D^r Jean-Pierre BROSSIER, Pédiatre, La Roche-sur-Yon
D^r Gilles BUISSON, Pédiatre, Saint-Brieuc
D^r Gilles CAMBONIE, Pédiatre, Montpellier
P^r Bruno CARBONNE, Gynécologue-obstétricien, Paris
D^r François-Marie CARON, Pédiatre, Amiens
M^{me} Martine CHIUMENTO, Sage-femme, Salon-de-Provence
D^r Gilles DAUPTAIN, Gynécologue-obstétricien, Gonesse
D^r Carole de CHILLAZ, Pédiatre, Paris
D^r Edurne DE GAMARRA, Néonatalogue, Dijon
D^r Florence DOUCET-POPULAIRE, Microbiologiste, Le Chesnay
D^r Christophe ELLEAU, Néonatalogue, Bordeaux
P^r Jean-Michel FOIDART, Gynécologue-obstétricien, Liège
D^r Michel FRANÇOISE, Pédiatre Néonatalogue, Chalon-sur-Saône
D^r Christine FRANCOUAL, Pédiatre, Paris
D^r Michèle GARABEDIAN, Recherche, Conseil Scientifique, ANAES
D^r Marie-Elisabeth GARDIN, Pédiatre, Paris
D^r Elisabeth GOURRIER, Pédiatre Néonatalogue, Meaux
D^r Christèle GRAS-LE GUEN, Pédiatre, Nantes
D^r Isabelle GROS, Microbiologiste, Saint-Denis
D^r Christine GUILLERMET-FROMENTIN, Pédiatre Réanimation infantile, Besançon
P^r Jean-Michel HASCOËT, Néonatalogue, Nancy
D^r Pierre KUHN, Pédiatre, Strasbourg
D^r Marc LABENNE, Pédiatre-Réanimation, Dijon
P^r Thierry LACAZE-MASMONTEIL, Néonatalogue, Clamart
D^r Eric LACHASSINNE, Pédiatre, Bondy
D^r Denis LALOUM, Néonatalogue, Caen
D^r Patrice LAUDAT, Microbiologiste, Tours
D^r Alain LE COUSTUMIER, Microbiologiste, Cahors
M^{me} Marie-Louise LE GUYADER, Sage-femme, Pontivy
P^r Claude LEJEUNE, Néonatalogue, Colombes
D^r Luc LEVESQUE, Pédiatre, Le Havre
D^r Dominique LEYRONNAS, Réanimateur Néonatalogue, Clamart
P^r Loïc MARPEAU, Gynécologue-obstétricien, Rouen
D^r Djamel MELLAH, Pédiatre Néonatalogue, Lisieux
D^r Daniel MIGUET, Néonatalogue, Saint-Étienne

D^r Jean-Michel MULLER, Pédiatre, Nice
M^{me} Anne PARTENSKY, Sage-femme, Vaulx-en-Velin
D^r Yves PEAN, Microbiologiste, Paris
D^r Jean-Claude PICAUD, Pédiatre Néonatalogue, Monaco
D^r Marc PILLIOT, Pédiatre, Wattrelos
D^r Patrick PLADYS, Néonatalogue, Rennes
D^r Chrytèle QUEINNEC, Néonatalogue, Quimper
D^r Anne-Marie RAISON, Pédiatre, Suresnes
D^r Jean-Marc RETBI, Pédiatre, Saint-Denis
D^r Jacques SCHIRRER, Pédiatre, Besançon
P^r Umberto SIMEONI, Pédiatre Néonatalogue, Marseille
D^r Jean STAGNARA, Pédiatre, Lyon
D^r Pascal TILMONT, Pédiatre, Calais
P^r Gabriel VITTU, Néonatalogue, Lille
D^r Philippe WEBER, Microbiologiste, Vaires-sur-Marne
D^r Catherine ZAOUÏ, Pédiatre Néonatalogue, Valenciennes

TABLE DES MATIERES

RECOMMANDATIONS	10
I. INTRODUCTION.....	10
I.1. THEME DES RECOMMANDATIONS.....	10
I.2. CIBLES PROFESSIONNELLES.....	10
I.3. GRADE DES RECOMMANDATIONS.....	10
II. REPERES EPIDEMIOLOGIQUES	10
III. CRITERES ANAMNESTIQUES ET SIGNES CLINIQUES DE SUSPICION D'UNE INFECTION BACTERIENNE DU NOUVEAU-NE.....	11
III.1. LES CRITERES ANAMNESTIQUES.....	11
III.1.1. Critères majeurs	11
III.1.2. Critères mineurs	11
III.2. LES SIGNES CLINIQUES.....	11
IV. QUEL BILAN BIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?	12
IV.1. L'HEMOGRAMME.....	12
IV.2. LES MARQUEURS SERIQUES DE L'INFLAMMATION	12
IV.2.1. La protéine C-réactive.....	12
IV.2.2. Les interleukines	12
IV.2.3. La procalcitonine	13
V. QUEL BILAN BACTERIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?	13
V.1. LIQUIDE GASTRIQUE, PRELEVEMENTS PERIPHERIQUES ET PLACENTA.....	13
V.1.1. Prélèvements.....	13
V.1.2. Interprétation bactériologique des résultats.....	13
V.2. HEMOCULTURES.....	14
V.3. PONCTION LOMBAIRE	14
V.4. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES ET RECHERCHE D'ANTIGENES DE <i>S. AGALACTIAE</i> DANS L'URINE..	15
VI. STRATEGIE THERAPEUTIQUE	15
VI.1. SI LE NOUVEAU-NE EST SYMPTOMATIQUE (GRADE C).....	15
VI.2. SI LE NOUVEAU-NE EST ASYMPTOMATIQUE (GRADE B).....	15
VI.3. LE CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE SELON LE GERME.....	15
VI.4. LES DUREES DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE.....	16
VI.5. LA SURVEILLANCE DES NOUVEAU-NES.....	16
FICHE DE SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS	18
METHODE DE TRAVAIL	21
I. METHODE SUIVIE PAR L'ANAES POUR L'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE	21
II. STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	23
II.1. SOURCES D'INFORMATIONS	23
II.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	23
ARGUMENTAIRE.....	27
I. QUELQUES REPERES EPIDEMIOLOGIQUES	29

I.1.	POSITION DU PROBLEME.....	29
I.2.	INCIDENCE DES INFECTIONS.....	30
I.3.	PRONOSTIC.....	32
I.4.	RESERVOIR ET TRANSMISSION.....	32
I.5.	GERMES ET SEROTYPES.....	33
II.	QUELS SONT LES CRITERES ANAMNESTIQUES ET LES SIGNES CLINIQUES DE SUSPICION D'UNE INFECTION BACTERIENNE DU NOUVEAU-NE ?	33
II.1.	CRITERES ANAMNESTIQUES.....	33
II.1.1.	Anamnèse maternelle avant la grossesse en cours.....	34
II.1.2.	Anamnèse maternelle pendant la grossesse.....	35
II.1.3.	Anamnèse maternelle <i>per partum</i>	37
II.1.4.	Anamnèse fœtale	42
II.1.5.	Conclusion sur les facteurs anamnestiques	44
II.2.	SIGNES CLINIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NE.....	49
II.2.1.	Enjeux.....	49
II.2.2.	Conditions pour le diagnostic clinique.....	49
II.2.3.	Valeur des signes cliniques	50
II.2.4.	Signes cliniques évocateurs.....	50
II.2.5.	Moment d'apparition des signes cliniques	52
II.2.6.	Méningites.....	52
II.2.7.	Rôle d'un traitement <i>per partum</i>	52
III.	QUEL BILAN BIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?	53
III.1.	HEMOGRAMME : LEUCOCYTES, NEUTROPHILES, RAPPORT NEUTROPHILES IMMATURES / NEUTROPHILES TOTAUX.....	53
III.2.	MARQUEURS DE L'INFLAMMATION	60
III.2.1.	Protéine C-réactive	60
III.2.2.	Interleukines	67
III.2.3.	Procalcitonine	78
IV.	QUEL BILAN BACTERIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?	81
IV.1.	LE PRELEVEMENT DE LIQUIDE GASTRIQUE ET LES PRELEVEMENTS PERIPHERIQUES.....	81
IV.1.1.	Objectifs de ces prélèvements	81
IV.1.2.	Indication des prélèvements.....	85
IV.1.3.	Réalisation des prélèvements.....	85
IV.1.4.	Mise en culture	86
IV.1.5.	Interprétation des résultats des prélèvements du liquide gastrique et périphériques.....	87
IV.1.6.	Cas particulier des frottis placentaires et de la placentoculture.....	94
IV.2.	LES HEMOCULTURES.....	95
IV.2.1.	Mode de prélèvement.....	95
IV.2.2.	Volume optimal à prélever.....	95
IV.2.3.	Durée d'incubation.....	98
IV.2.4.	Les hémocultures quantitatives	100
IV.2.5.	Nombre de flacons.....	101
IV.3.	L'EXAMEN BACTERIOLOGIQUE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.....	102
IV.3.1.	Indications de la ponction lombaire	103
IV.4.	L'ANALYSE BACTERIOLOGIQUE DES URINES.....	105
IV.4.1.	L'examen cytobactériologique des urines (ECBU).....	105
IV.4.2.	La recherche d'antigènes urinaires	106
V.	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	108
V.1.	LES ANTIBIOTIQUES	108
V.1.1.	Molécules et posologie	108
V.1.2.	Voie d'administration des antibiotiques et précautions.....	112
V.1.3.	Les antibiotiques selon les germes.....	112
V.1.4.	Risque de résistance aux antibiotiques.....	112
V.1.5.	Les niveaux de preuve.....	113
V.2.	ANTIBIOTHERAPIE CHEZ LES NOUVEAU-NES.....	114

V.2.1.	Traitement systématique des nouveau-nés	114
V.2.2.	Critères de décision	114
V.2.3.	Indications du traitement du nouveau-né.....	115
V.2.4.	Le choix de l'antibiotique initial selon le germe	115
V.3.	LES TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES.....	119
V.3.1.	Immunoglobulines	119
V.3.2.	Dexaméthasone dans les méningites	119
V.4.	AUTRES RECOMMANDATIONS.....	119
V.4.1.	Les nouveau-nés maintenus en maternité	119
V.4.2.	Information des parents	120
PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES		121
RÉFÉRENCES		123

RECOMMANDATIONS

I. INTRODUCTION

I.1. Thème des recommandations

Les recommandations sur le thème « Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né » ont été élaborées à la demande de la Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes. Elles font suite aux recommandations relatives à la « Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce », finalisées sous l'égide de l'ANAES en septembre 2001.

Le groupe de travail suggère une actualisation de ces recommandations dans 3 ans.

I.2. Cibles professionnelles

Les cibles professionnelles identifiées sont les pédiatres en particulier (pédiatres de maternité, pédiatres néonatalogistes, réanimateurs pédiatriques), les anesthésistes, les gynécologues-obstétriciens, les sages-femmes, les infirmières de maternité, les puéricultrices, les bactériologistes et les biologistes cliniciens.

I.3. Grade des recommandations

Les recommandations sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel entre le groupe de travail et le groupe de lecture.

II. REPERES EPIDEMIOLOGIQUES

Le groupe de travail a défini la période néonatale précoce comme étant les 72 premières heures de vie. Les infections bactériennes de cette période sont presque exclusivement d'origine materno-fœtale.

Le germe le plus fréquent est *Streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B (SB), suivi d'*Escherichia coli*. Les autres streptocoques, les autres bactéries à gram négatif, les anaérobies et autres germes sont plus rares. *Listeria monocytogenes* se raréfie avec 66 cas déclarés en 1999 en France.

L'incidence du sepsis (signes cliniques et la présence de germes dans le sang et/ou le LCR) est de 1 à 4 pour mille naissances vivantes. L'incidence des sepsis et des infections probables (anomalie clinique et/ou biologique et isolement d'un germe dans un prélèvement périphérique) est de 3 à 8 pour mille naissances. Pour 774 800 naissances en France métropolitaine en 2001, cela représenterait entre 774 et 3 100 sepsis et entre 2 300 et 6 200 infections probables. Environ 10 % des enfants peuvent décéder et les taux de séquelles, surtout après méningites, ont été évalués de 10 à 30 %, soit, sur la base d'une incidence de 3 ‰, 2 320 infectés, 230 décédés et 230 à 690 séquelles par an.

III. CRITERES ANAMNESTIQUES ET SIGNES CLINIQUES DE SUSPICION D'UNE INFECTION BACTERIENNE DU NOUVEAU-NE

III.1. Les critères anamnestiques

Les critères anamnestiques ont été rapportés dans les recommandations de septembre 2001. Ils doivent être recueillis et portés à la connaissance des équipes obstétricales et pédiatriques.

Deux catégories de signes sont définis et classés par ordre décroissant de risque. Cette classification ne préjuge pas d'une attitude thérapeutique systématique.

III.1.1. Critères majeurs

Les critères majeurs (grade A), fortement liés à une infection néonatale, sont peu fréquents (< 5 %) à l'exception du portage vaginal (10 à 15 %) :

- tableau évocateur de chorio-amnionite (grade A) ;
- jumeau atteint d'une infection materno-fœtale (grade A) ;
- température maternelle avant ou en début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (grade A) ;
- prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée (SA) (grade A) ;
- durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures (grade A) ;
- rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA (grade A) ;
- en dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète (grade A) :
 - un antécédent d'infection materno-fœtale à SB,
 - un portage vaginal de SB chez la mère,
 - une bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse.

III.1.2. Critères mineurs

Les critères mineurs (grade B), peu liés à une infection néonatale, sont relativement fréquents :

- durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux ≥ 12 h mais < 18 h ;
- prématurité spontanée < 37 SA et ≥ 35 SA ;
- anomalies du rythme cardiaque fœtal ou une asphyxie fœtale non expliquée ;
- liquide amniotique teinté ou méconial.

L'existence d'un de ces critères nécessite une surveillance clinique, particulièrement rapprochée pendant les 24 premières heures.

III.2. Les signes cliniques

Les signes cliniques suivants doivent être pris en compte :

- tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est *a priori* suspect d'infection ;
- autres signes (grade C) :
 - fièvre ($\geq 37,8$ C) ou hypothermie (< 35 °C), ou, en cas de réglage automatique d'un incubateur, modification de la température de régulation ;
 - signes hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration capillaire, hypotension artérielle ;
 - signes respiratoires : geignements, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire ;
 - signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de conscience, convulsions ;
 - signes cutanés : purpura, éruption.

IV. QUEL BILAN BIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?

Il n'y a pas d'examen biologique permettant à lui seul de diagnostiquer l'infection chez le nouveau-né. Les décisions ne peuvent être prises que sur un faisceau d'éléments cliniques et biologiques.

IV.1. L'hémogramme

L'hémogramme et les valeurs des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux (T), des neutrophiles immatures (I), le rapport I/T sont très peu contributifs au diagnostic d'infection néonatale (grade B).

IV.2. Les marqueurs sériques de l'inflammation

IV.2.1. La protéine C-réactive

Du fait de sa cinétique d'apparition tardive, le dosage de la CRP est essentiellement contributif après la 12^e heure de vie (grade A), sauf s'il existe des arguments anamnestiques en faveur d'une infection *in utero*.

En fonction du contexte clinique et si le taux de CRP est normal ou modérément élevé, la répétition du dosage permet de différencier les faux négatifs (nouveau-nés infectés avec culture négative) des vrais négatifs (grade A).

En l'absence d'argument clinique ou bactériologique, une élévation modérée isolée de la CRP n'est pas un critère suffisant pour débiter une antibiothérapie, du fait des faux positifs liés à des causes non infectieuses (grade C). Elle impose néanmoins une surveillance de l'enfant.

La surveillance de la CRP permet d'apprécier l'efficacité de l'antibiothérapie et d'en adapter individuellement la durée dans les infections probables (grade C).

IV.2.2. Les interleukines

Parmi les interleukines, l'Il-6 est la mieux validée, mais ne constitue pas actuellement un examen de routine. S'il était disponible, le dosage sérique de l'Il-6 dans les 12 premières heures de vie rendrait un meilleur service que la CRP pour le diagnostic précoce de l'infection chez le nouveau-né (notamment en salle de naissance sur sang de cordon).

Compte tenu de la différence de leur cinétique, les dosages de l'I-6 avant la 12^e heure et de la CRP après la 12^e heure de vie sont complémentaires (grade B).

IV.2.3. La procalcitonine

Le dosage de la procalcitonine (PCT) n'est pas recommandé en raison des variations horaires de son taux durant les 48 premières heures de vie, de l'insuffisance de la validation de sa spécificité et des faux négatifs (grade B).

V. QUEL BILAN BACTERIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?

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 sont ensemencés 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.

V.1.2. Interprétation bactériologique des résultats

Les examens directs du liquide gastrique et des frottis placentaires sont considérés comme positifs dès lors que l'on observe un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques (grade A). Bien que l'intérêt de la quantification pour déterminer le risque néonatal n'ait pas été évalué, le résultat exprimé de façon semi-quantitative (nombre moyen de bactéries par champ microscopique calculé sur au moins 5 champs microscopiques) est recommandé pour permettre une meilleure comparaison des résultats publiés.

L'absence de polynucléaires n'exclut pas une situation pathologique (grade A), mais pour les mêmes raisons, la présence de polynucléaires est également exprimée de manière semi-quantitative.

Les sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive de l'examen du liquide gastrique sont modestes, en revanche sa valeur prédictive négative est bonne (grade A).

Le caractère monomorphe ou polymorphe des cultures doit être mentionné en particulier après examen des géloses incubées en anaérobie. Une culture monomorphe est à considérer comme à haut risque d'infection tandis qu'une culture qui met en évidence une flore polymorphe composée de bactéries commensales périnéo-vaginales est plus en faveur d'une colonisation physiologique (grade B).

La culture des prélèvements gastriques et périphériques permet de mettre en évidence la colonisation du nouveau-né. Sa positivité n'implique pas une infection, mais constitue un facteur de risque d'infection qui ne nécessite pas obligatoirement un traitement.

Les résultats de ce bilan revêtent une importance toute particulière dans 2 situations cliniques :

- lorsque le nouveau-né est cliniquement et/ou biologiquement infecté, la bactérie isolée constitue l'étiologie de l'infection avec une très forte probabilité, en particulier si cette bactérie est reconnue comme étant habituellement une bactérie à haut risque infectieux pour le nouveau-né (grade A) ;
- en l'absence d'antibiothérapie maternelle, la négativité de ce bilan constitue un élément important pour éliminer une infection bactérienne. De ce fait, cette négativité constitue un facteur déterminant lorsque l'arrêt d'une antibiothérapie est envisagé (grade A).

V.2. Hémocultures

L'hémoculture est l'examen de référence pour confirmer l'infection néonatale. Elle est réalisée sur une veine périphérique ou par l'intermédiaire du cathéter ombilical après désinfection selon les recommandations du CLIN de l'établissement.

Il est recommandé dans la mesure du possible de prélever au moins un volume de 1 ml de sang voire 2 ml en particulier lorsque le nouveau-né a reçu des antibiotiques (par exemple *in utero*) (grade A). Le recueil d'un volume $\leq 0,5$ ml doit faire considérer l'examen comme non conforme (grade B) mais il n'est pas refusé par le laboratoire.

L'hémoculture est incubée au moins 5 jours. Néanmoins, la grande majorité des bactéries causes de sepsis néonatal est détectée en moins de 48 heures. En conséquence, il est recommandé d'attendre 48 heures d'incubation pour que la négativité des hémocultures soit un argument pertinent pour exclure le diagnostic d'infection chez un nouveau-né « asymptomatique » (grade A).

En raison du neurotropisme de *E. coli* K1 et de *S. agalactiae* de sérotype III, avec ses conséquences diagnostiques et thérapeutiques (plus haut risque de méningite associée), le sérotypage du colibacille et de *S. agalactiae* des souches isolées à partir d'hémoculture est recommandé (grade B).

V.3. Ponction lombaire

La ponction lombaire (PL) chez les enfants de moins de 72 heures est indiquée en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de signes de sepsis (dès que l'état de l'enfant le permet), et secondairement en cas d'hémoculture positive (grade B).

En cas de méningite, une PL de contrôle est faite 48 heures plus tard (grade B). La recherche dans le LCR d'antigènes solubles de *S. agalactiae* et de *E. coli* K1 est un appoint diagnostique utile en cas d'antibiothérapie maternelle ou néonatale préalable.

V.4. Examen cyto bactériologique des urines et recherche d'antigènes de *S. agalactiae* dans l'urine

L'EBCU chez le nouveau-né de moins de 72 heures suspect d'infection précoce d'origine maternelle n'est pas recommandé (grade A). La recherche d'antigènes de *S. agalactiae* dans les urines n'est pas recommandée systématiquement car le service rendu par ce test est très limité (grade B). Seul un test négatif peut être un des éléments à prendre en compte pour aider à éliminer une infection à *S. agalactiae*. Lorsque ces tests sont utilisés, les urines doivent être concentrées.

VI. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

VI.1. Si le nouveau-né est symptomatique (grade C)

Un traitement antibiotique (ATB) probabiliste par voie veineuse (IV) doit être administré **EN URGENCE** après bilan clinique, bactériologique (une hémoculture, PL si l'état de l'enfant le permet) et biologique. Après 48 heures de traitement, une mise au point est faite sur l'état clinique de l'enfant et les résultats des examens biologiques et microbiologiques, afin de décider ou non de prolonger le traitement. Si le traitement est poursuivi, il faut l'adapter au germe retrouvé.

VI.2. Si le nouveau-né est asymptomatique (grade B)

En l'absence de signes cliniques (nouveau-né asymptomatique), l'indication d'un traitement ATB est basée sur les arguments anamnestiques tels qu'ils ont été décrits, biologiques et bactériologiques.

Deux situations sont des indications d'une antibiothérapie chez le nouveau-né : la chorio-amnionite chez la mère et l'atteinte du jumeau.

Dans les autres situations, en l'absence d'éléments scientifiques et compte tenu des données concernant la réalisation et l'interprétation des examens complémentaires, il est recommandé de tenir compte des critères anamnestiques majeurs et mineurs et des conditions locales de réalisation des examens (en urgence ou non), des techniques de laboratoire après avoir établi avec les biologistes et les microbiologistes des normes locales (notamment pour le prélèvement gastrique et périphérique, et pour la CRP).

VI.3. Le choix de l'antibiotique selon le germe

Une association de 2 ATB est recommandée dans toutes les situations (β -lactamine + aminoside). Si l'enfant est symptomatique avec un tableau clinique préoccupant (troubles hémodynamiques et/ou troubles respiratoires persistants et/ou troubles neurologiques), ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente, une association de 3 ATB est conseillée avec ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside.

- Streptocoques B et autres streptocoques (*S. mitis* ou *S. sanguis*) (cocci à gram +) : pénicilline ou ampi/amoxicilline + aminoside. Le céfotaxime doit être réservé aux méningites ;
- *Listeria* (cocco-bacilles à gram +) et entérocoques : ampi/amoxicilline + aminoside ;
- Bactéries à gram négatif : céfotaxime + aminoside ;

- Pas de germe pressenti selon l'écologie locale : ampi/amoxicilline + aminoside ou ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside ;
- Anaérobies : pénicilline ou ampi/amoxicilline + métronidazole.

VI.4. Les durées du traitement antibiotique

VI.4.1. Pour les β -lactamines (grade C)

- Diagnostic bactériologique confirmé (hémoculture, LCR) : traitement IV adapté au germe et à la localisation de l'infection, de durée de 8 jours pour les bactériémies, et de 15 à 21 jours au minimum selon le germe pour les méningites. Les méningites à germes à gram négatif nécessitent habituellement des traitements plus longs ;
- Diagnostic d'infection probable (avec signes cliniques et/ou biologiques et documentée par des prélèvements bactériologiques positifs autres que sang et LCR) : le traitement est arrêté lorsque l'examen clinique est normal et le bilan biologique normalisé. Les normes de CRP doivent être établies en lien avec les biologistes dans chaque centre. Une CRP qui se maintiendrait élevée sur plusieurs dosages doit faire envisager la persistance de l'infection et notamment une localisation tissulaire (méningite, ostéo-arthrite, etc) ;
- Diagnostic d'infection non confirmé : arrêt du traitement antibiotique à 48 heures.

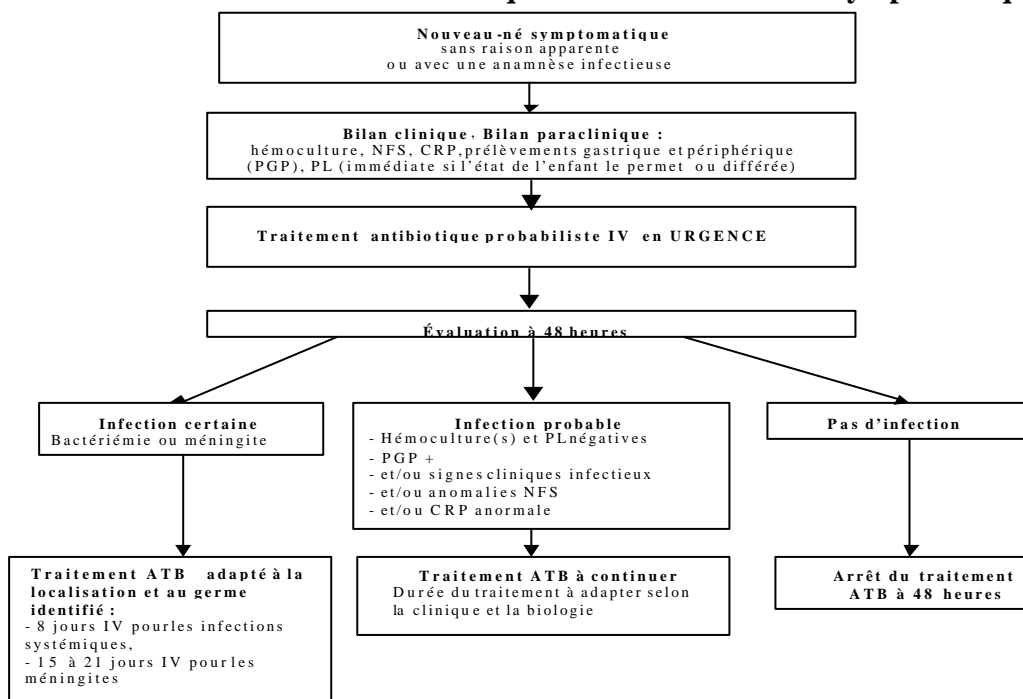
VI.4.2. Pour les aminosides (grade C)

Deux injections au total sont préconisées. Elles seront espacées d'au moins 24 à 48 heures selon l'âge gestationnel et l'état clinique de l'enfant. La durée du traitement aminoside peut être prolongée en cas d'infection sévère ou en cas de germe particulier.

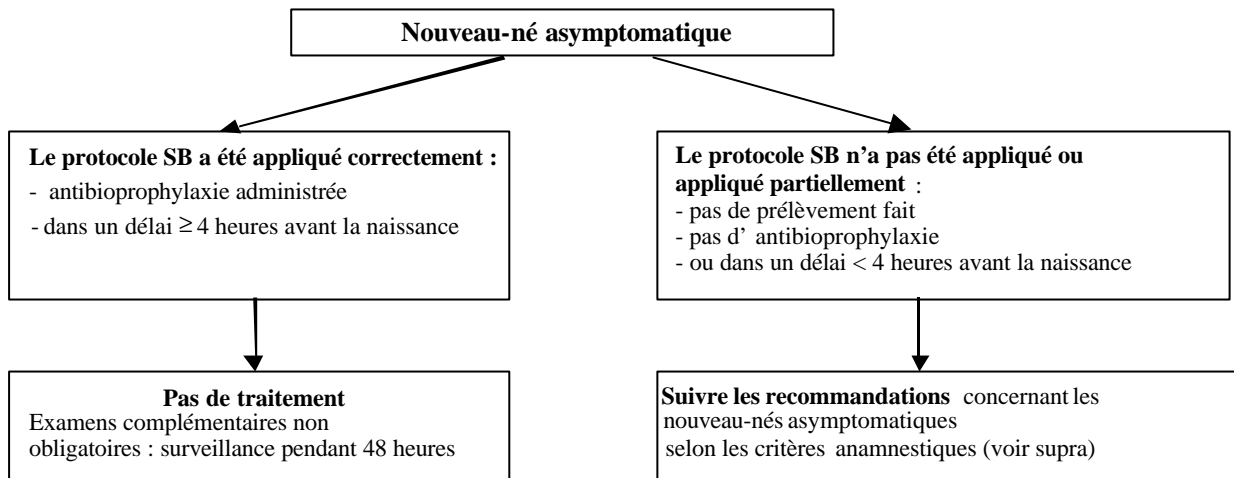
VI.5. La surveillance des nouveau-nés

La surveillance des nouveau-nés est impérative dans les 12 premières heures. Une durée de surveillance d'au moins 48 heures est généralement préconisée pour tous les nouveau-nés normaux ou suspects d'infection, car 95 % des infections materno-fœtales surviennent dans les 48 premières heures.

Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique



Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptomatique dans le cadre d'un protocole « Streptocoque B » (SB)



FICHE DE SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

CRITÈRES ANAMNÉSTIQUES ET SIGNES CLINIQUES DE SUSPICION D'UNE INFECTION BACTÉRIENNE DU NOUVEAU-NÉ

Critères anamnestiques majeurs : tableau de chorio-amnionite, infection materno-fœtale chez le jumeau, température maternelle avant ou en début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$, prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée (SA), durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures, rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA, et en dehors d'une antibioprofylaxie maternelle complète : antécédent d'infection materno-fœtale à streptocoque du groupe B (SB), portage vaginal de SB chez la mère, bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse.

Critères anamnestiques mineurs, peu liés à une infection néonatale, mais relativement fréquents, pour lesquels une surveillance rapprochée des nouveau-nés est nécessaire pendant les 24 premières heures : durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux ≥ 12 h mais < 18 h, prématurité spontanée < 37 SA et ≥ 35 SA, anomalies du rythme cardiaque fœtal ou asphyxie fœtale non expliquée, liquide amniotique teinté ou méconial.

Aucun signe clinique n'est spécifique et le traitement est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocément, c'est-à-dire à partir de signes peu évocateurs. « Tout nouveau-né qui va mal, surtout sans raison apparente, est *a priori* suspect d'infection ».

BILAN BIOLOGIQUE

L'hémogramme et en particulier le nombre de leucocytes totaux, neutrophiles totaux (T), neutrophiles immatures (I), rapport I / T, sont très peu contributifs au diagnostic.

Des dosages séquentiels de la CRP à partir de la 12^e heure de vie sont recommandés chez tout nouveau-né suspect d'infection. Une élévation modérée de la CRP, sans arguments cliniques ou bactériologiques, n'est pas un critère suffisant pour débiter une antibiothérapie. S'il est disponible, le dosage sérique de l'IL-6 dans les 12 premières heures de vie, notamment en salle de naissance sur sang de cordon, ou la combinaison des dosages de l'IL-6 et CRP après la 12^e heure sont recommandés.

BILAN BACTÉRIOLOGIQUE

L'analyse bactériologique du **liquide gastrique** (examen direct plus culture) et de **2 prélèvements périphériques** (oreille et un autre au choix) est recommandée.

Les frottis et cultures placentaires sont réservés aux infections supposées hémotogènes.

L'hémoculture est l'examen de référence pour confirmer l'infection néonatale. Le volume de prélèvement sera d'au moins 1 voire 2 ml de sang en particulier en cas d'antibiothérapie préalable. La durée d'incubation de l'hémoculture est d'au moins 5 jours. La majorité des bactéries en cause étant détectée en moins de 48 heures, il est recommandé d'attendre 48 heures d'incubation pour que la négativité des hémocultures permette d'exclure le diagnostic d'infection chez un nouveau-né « asymptomatique ».

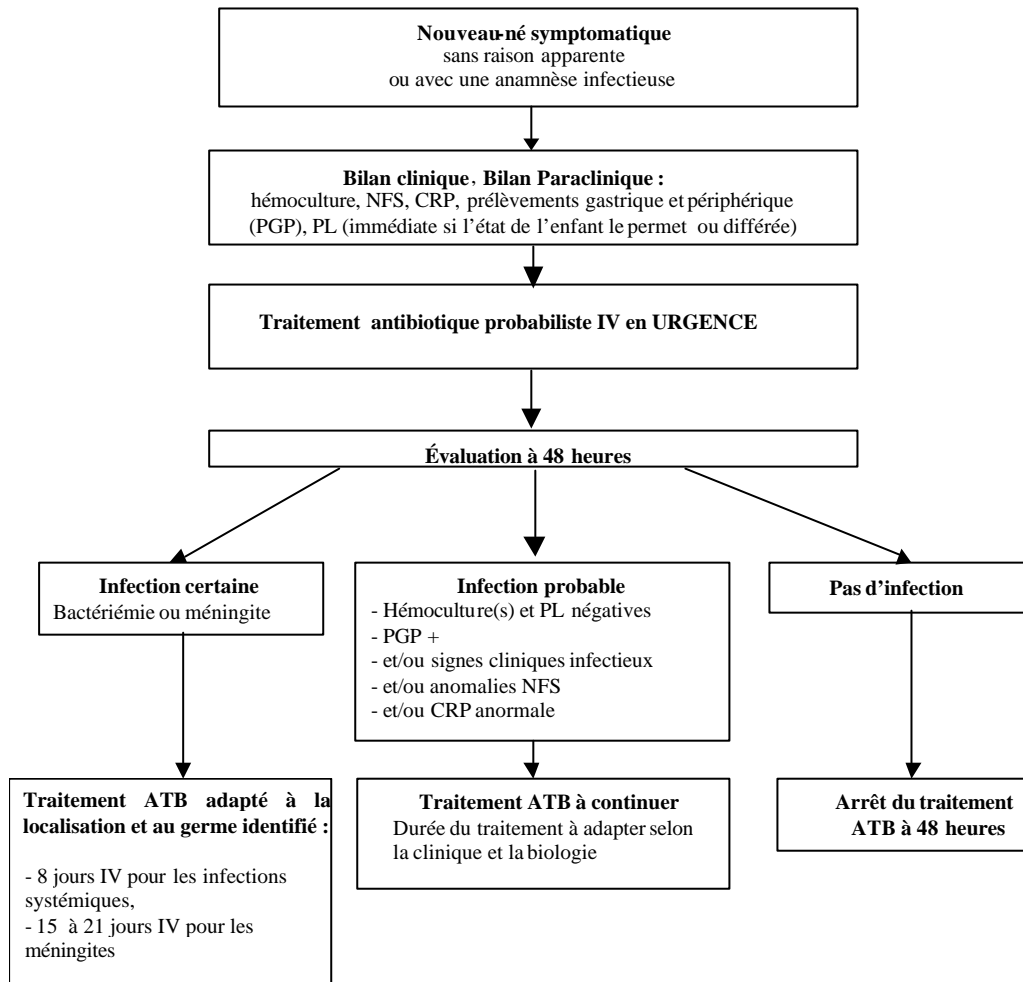
Le sérotypage du colibacille et de *S. agalactiae* des souches isolées d'hémoculture est recommandé.

La ponction lombaire (PL) est indiquée dès que l'état de l'enfant le permet, en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de sepsis, et si l'hémoculture est positive. En cas de méningite, la PL sera répétée 48 heures plus tard. La recherche dans le LCR d'antigènes solubles de *S. agalactiae* et d'*E. coli* K1 est utile en cas d'antibiothérapie maternelle ou néonatale préalable.

L'ECBU n'est pas recommandé.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique

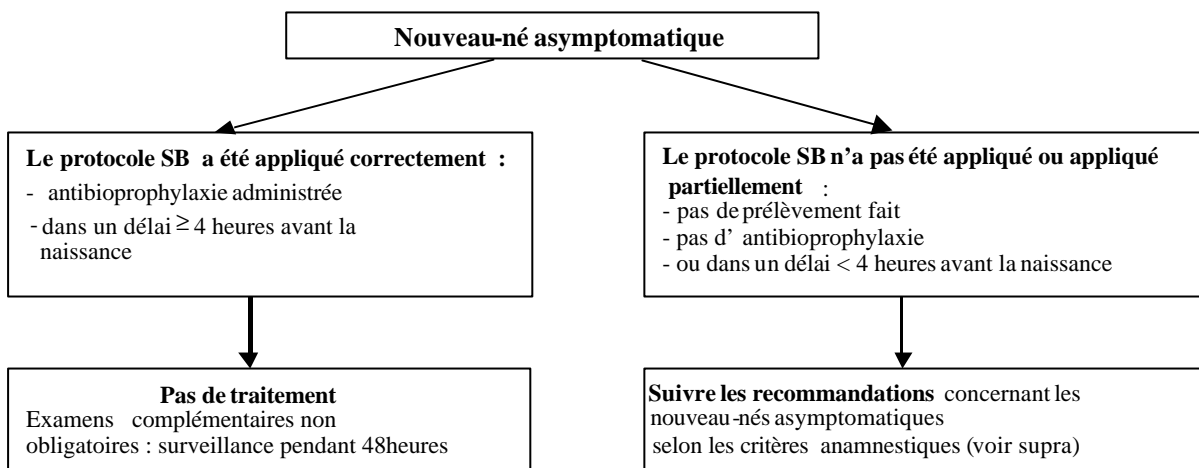


Chez le nouveau-né asymptomatique, l'indication d'un traitement ATB est basée sur les arguments anamnestiques, biologiques et bactériologiques.

La chorio-amnionite chez la mère et l'atteinte du jumeau doivent entraîner une antibiothérapie chez le nouveau-né.

Dans les autres situations, il est recommandé de tenir compte des critères anamnestiques et des conditions locales de réalisation des examens, des techniques de laboratoires, après avoir établi des normes locales, notamment pour le prélèvement gastrique et périphérique, et pour la CRP.

Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptomatique dans le cadre d'un protocole « Streptocoque B » (SB)



Le choix de l'antibiotique selon le germe

Une association de deux ATB (β -lactamine + aminoside) est recommandée dans toutes les situations.

Si l'enfant est symptomatique et présente des troubles hémodynamiques et/ou troubles respiratoires persistants et/ou troubles neurologiques ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente, une association de 3 antibiotiques est conseillée avec ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside.

- SB et autres streptocoques (*S. mitis* ou *S. sanguis*) (cocci à gram +) : pénicilline ou ampi/amoxicilline + aminoside. Réserver le céfotaxime aux méningites à SB ;
- *Listeria* (cocco-bacilles à gram +) et entérocoques : ampi/amoxicilline + aminoside.
- Bactéries à gram négatif : céfotaxime + aminoside ;
- Pas de germe pressenti selon l'écologie locale : ampi/amoxicilline + aminoside ou ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside ;
- Anaérobies : pénicilline ou ampi/amoxicilline + métronidazole.

Les durées du traitement antibiotique

➔ Pour les β -lactamines :

- Diagnostic bactériologique confirmé (hémoculture, LCR) : traitement IV adapté au germe et à la localisation de l'infection d'une durée de 8 jours pour les bactériémies, et de 15 à 21 jours au minimum selon le germe pour les méningites.
- Diagnostic d'infection probable (avec signes cliniques, et/ou biologiques, et positivité des prélèvements bactériologiques autres que sang et LCR) : le traitement est arrêté lors de la normalisation de l'examen clinique du bilan biologique.

➔ Pour les aminosides : 2 injections au total à espacer d'au moins 24 à 48 heures selon l'âge gestationnel et l'état clinique de l'enfant. La durée de ce traitement peut être prolongée en cas d'infection sévère ou de germe particulier.

La surveillance des nouveau-nés est impérative dans les 12 premières heures. Une durée de surveillance d'au moins 48 heures est généralement préconisée pour tous les nouveau-nés normaux ou suspects d'infection, car 95 % des infections materno-fœtales surviennent dans les 48 premières heures.

METHODE DE TRAVAIL ¹

I. METHODE SUIVIE PAR L'ANAES POUR L'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Au terme de la synthèse des données publiées, le groupe de travail a formulé une première version des recommandations.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langues française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles

¹ Ce chapitre résume la méthode complète de réalisation des recommandations pour la pratique clinique. L'ensemble de la méthode est détaillé dans le guide méthodologique «Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié par l'ANAES en 1999.

de leur propre fond bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1	A
- Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Preuve scientifique établie
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
- Analyse de décision basée sur des études bien menées	
Niveau 2	B
- Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Présomption scientifique
- Études comparatives non randomisées bien menées	
- Études de cohorte	
Niveau 3	C
- Études cas-témoin	
Niveau 4	Faible niveau de preuve
- Études comparatives comportant des biais importants	
- Études rétrospectives	
- Séries de cas	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

II. STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Sources d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées :

La recherche bibliographique a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques Medline (National library of medicine, États-Unis), Embase (Elsevier, Pays-bas), Pascal (CNRS-INIST, France). Seules les publications de langue française et anglaise ont été retenues.

La recherche bibliographique a été complétée par la consultation de la Cochrane Library, de l'HTA Database, de la Banque de Données en Santé Publique et des sites Internet des sociétés savantes et des agences d'évaluation en santé.

Les recherches ont été actualisées régulièrement par l'interrogation de Medline via PubMed et par la consultation des sommaires des revues suivantes :

Acta Paediatrica Scandinavica, Biology of the Neonate, Journal of Pediatrics, Pediatric Infectious Disease Journal, Pediatrics, European Journal of Pediatrics

II.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues
- nombre d'articles analysés
- Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Sujets / Types d'études	Période	Nombre d'articles
Termes utilisés		
Recommandations, conférences de consensus	1991-2001	85
Equation 1 <i>Bacterial Infection(s)</i> OU <i>Streptococc Infection(s)</i> OU <i>Listeria Infections</i> OU <i>Staphylococc Infection(s)</i> OU <i>Escherichia coli Infection(s)</i> OU <i>Streptococcus agalactiae</i> OU <i>Listeria monocytogenes</i> OU <i>Staphylococcus aureus</i> OU <i>Escherichia coli</i> ET <i>Infant, Newborn</i> OU <i>Newborn</i> OU <i>Infant, Newborn, Diseases</i> OU <i>Newborn Disease</i> OU <i>Newborn Infection</i> OU <i>Newborn Sepsis</i> OU <i>Neonatology</i> OU <i>Newborn Infection(s) (titre)</i> OU <i>Newborn Sepsis (titre)</i> OU <i>Neonate (titre)</i> NOT <i>Cross Infection</i> OU <i>Hospital infection</i> OU <i>Nosocomial Infection</i> (texte libre)		
ET Equation 2 <i>Practice Guideline (s)</i> (descripteur, type de document) OU <i>Guideline(s)</i> (descripteur, type de document, titre) OU <i>Health Planning Guidelines</i> OU <i>Recommendation(s)</i> (titre) OU <i>Consensus Development Conferences</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus Development Conferences, NIH</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus Conference(s)</i> (titre,résumé) OU <i>Consensus Statement(s)</i> (titre,résumé)		
Revues de littérature, méta-analyses	1991-2001	24
Equation 1 ET Equation 3 <i>Meta-Analysis</i> (descripteur, type de document, titre) OU <i>Review Literature</i> (descripteur, type de document) OU <i>Systematic Review</i> (titre) OU <i>Review of Effectiveness</i> (titre)		
Analyses de la décision médicale	1991-2001	11
Equation 1 ET Equation 4 <i>Medical decision making</i> OU <i>Decision Support Techniques</i> OU <i>Decision Trees</i> OU <i>Decision Analysis</i> (titre) OU <i>Patient Selection</i>		
Diagnostic clinique	Pas de limite	44
Equation 1 OU Equation 5 <i>Pericarditis</i> OU <i>Septicemia</i> OU <i>Bacteremia</i> OU <i>Respiratory Tract Infection(s)</i> OU <i>Pneumonia, Bacterial</i> OU <i>Bacterial Pneumonia</i> OU <i>Urinary Tract Infection(s)</i> OU <i>Skin Diseases, Bacterial</i> OU <i>Bacterial Skin Disease</i> ET <i>Streptococcus agalactiae</i> OU <i>Listeria monocytogenes</i> OU <i>Staphylococcus aureus</i> OU <i>Escherichia coli</i> OU <i>Streptococcus pneumoniae</i> OU <i>Chlamydia trachomatis Infections</i> OU <i>Neisseiria gonorrhoeae</i> OU <i>Haemophilus influenzae</i>) ET <i>Infant, Newborn</i> OU <i>Newborn</i> OU <i>Infant, Newborn, Diseases</i> OU <i>Newborn Disease</i> OU <i>Newborn Infection</i> OU <i>Newborn Sepsis</i> OU <i>Neonatology</i> OU <i>Newborn Infection(s) (titre)</i> OU <i>Newborn Sepsis (titre)</i> OU <i>Neonate (titre)</i>		

ET Equation 6	<i>Diagnosis</i> OU <i>Physical Examination</i> OU <i>Medical Examination</i> OU <i>Clinical Exam</i> (texte libre) OU <i>Medical History Taking</i> OU <i>Anamnesis</i> (titre, descripteur)		
Diagnostic biologique ou bactériologique		1991-2001	87
Equation 1 OU Equation 5 ET Equation 7	<i>Diagnosis</i> OU <i>Microbiology</i> OU <i>Laboratory Technique and Procedures</i> OU <i>Diagnostic Tests</i> OU <i>Blood Examination</i> OU <i>Blood/Analysis</i> OU <i>Urinalysis</i> OU <i>Urine/Analysis</i> OU <i>Spinal Puncture</i> OU <i>Lumbar Puncture</i> OU <i>Cerebrospinal Fluid/Analysis</i> OU <i>Cerebrospinal Fluid Analysis</i> OU <i>Microbiological Examination</i> OU <i>Biological Marker(s)</i> OU <i>Immunological and Biological Factors</i> OU <i>C Reactive Protein</i> OU <i>Haptoglobin</i> OU <i>Interleukin</i> OU <i>Procalcitonin</i> OU <i>Orosocomucoid</i>		
ET Equation 8	<i>Diagnostic value</i> OU <i>Sensitivity and Specificity</i> OU <i>Quality control</i> OU <i>Reference Standards</i> OU <i>Diagnostic Errors</i> OU <i>False Negative Reactions</i> OU <i>False Positive Reactions</i> OU <i>Observer Variation</i> OU <i>Reproducibility of Results</i> OU <i>Reproducibility</i> OU <i>Reliability</i> OU <i>Diagnostic Accuracy</i> OU <i>Diagnosis, Differential</i> OU <i>Predictive Value of Tests</i> OU <i>Quality Assurance, Health Care</i> OU <i>Quality Criteria</i> (dans le titre) OU <i>Randomized controlled trial(s)</i> OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Compar*</i> (dans le titre) OU <i>Versus</i> (dans le titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
Bactériologie (complément)			82
Equation 9	<i>(Blood</i> OU <i>Placenta</i> OU <i>Cerebrospinal Fluid</i> OU <i>Urine</i> OU <i>Umbilical Cord</i> OU <i>Gastric Juice</i> OU <i>Ear</i> OU <i>Nasopharynx</i> OU <i>Septicemia</i> OU <i>Sepsis</i> OU <i>Meningitis, bacterial</i> OU <i>Respiratory Tract Infections</i> OU <i>Skin Diseases, Bacteria</i>) / <i>Microbiology</i> OU <i>Ear Swab</i> OU <i>Umbilical Swab</i> OU <i>Throat Swab</i> OU <i>Nasal Swab</i> OU <i>Superficial Culture</i> OU <i>surface Culture</i> OU <i>Deep Culture</i> OU <i>Gastric Culture</i> OU <i>Gastric Aspirate</i> OU <i>Cerebrospinal Culture</i> (tous ces mots en texte libre) OU <i>Bacteria / Identification and Purification</i> OU <i>Bacteriological Techniques</i> ET <i>Infant, Newborn</i> OU <i>Infant, Premature</i> OU <i>Newborn</i> (titre) OU <i>Neonate</i> (titre)		
Traitements		1991-2002	219
Equation 1 OU Equation 5 ET			

Equation 10	<i>Drug Therapy</i> OU <i>Antibiotics</i> OU <i>Antibiotic Agent</i> OU <i>Amikacin</i> OU <i>Ampicillin</i> OU <i>Amoxicillin</i> OU <i>Cefotaxime</i> OU <i>Ceftazidime</i> OU <i>Ceftriaxone</i> OU <i>Gentamicin(s)</i> OU <i>Penicillin(s)</i> OU <i>Netilmicin</i> OU <i>Vancomycin</i> OU <i>Antibiotics, Lactam</i> OU <i>Beta Lactam Antibiotic</i> OU <i>Cephalosporins</i> OU <i>Cephalosporin Derivative</i> OU <i>Antibiotics, Glycopeptide</i> OU <i>Polypeptide Antibiotic Agent</i> OU <i>Antibiotics, Aminoglycoside</i> OU <i>Aminoglycoside Antibiotic Agent</i>		
ET			
Equation 11	<i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random</i> (texte libre) OU <i>Compar</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
Epidémiologie		1991-2002	162
Equation 12	<i>Infant, Newborn</i> OU <i>Infant, Premature</i> OU <i>Neonatology</i> OU <i>Newborn</i> (titre) OU <i>Neonate</i> (titre) OU <i>Infant, Newborn, Diseases</i>		
ET	<i>Bacterial Infections</i> OU <i>Meningitis, Bacterial</i> OU <i>Pericarditis</i> OU <i>Septicemia</i> OU <i>Bacteremia</i> OU <i>Respiratory Tract Infections</i> OU <i>Urinary Tract Infections</i> OU <i>Skin Diseases, Bacterial</i>		
ET			
Equation 13	<i>Epidemiology</i> OU <i>Mortality</i> OU <i>Morbidity</i> OU <i>Prevalence</i> OU <i>Incidence</i>		
ET	<i>France</i> OU <i>Europe</i> OU <i>Population</i>		
Littérature francophone		1981-2001	
Equation 14	Nouveau né		
ET	Bactériose		
ET	Recommandation		3
	Diagnostic OU Microbiologie OU Biologie Clinique OU Exploration Bactériologique OU Biochimie OU Analyse Biochimique		22
	Traitement		35
	Epidémiologie		18
Nombre total de références			
	Nb d'articles retrouvés dans les bases de données		792
	Nb d'articles analysés		556
	Nb d'articles cités		372

ARGUMENTAIRE

Des recommandations sur le thème du « Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né » ont été élaborées à la demande de la Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes.

Elles font suite aux recommandations relatives à la prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce, finalisées en septembre 2001 sous l'égide de l'ANAES (1).

Les cibles professionnelles identifiées sont les pédiatres en particulier les pédiatres de maternité, les pédiatres néonatalogistes, les réanimateurs pédiatriques, les gynécologues-obstétriciens, les sages-femmes, les infirmières de maternité, les puéricultrices, les bactériologistes et les biologistes cliniciens.

Le groupe de travail propose une actualisation de ces recommandations de 3 ans.

LIMITES DU SUJET

Ce rapport concerne l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. La définition de la période néonatale précoce et celle des infections bactériennes en cause sont successivement envisagées.

• Période néonatale précoce

La limite de la période précoce du nouveau-né est variable selon les auteurs (1-6) et s'étale de ≤ 2 jours à ≤ 7 jours.

Le groupe de travail a décidé que la période étudiée sera limitée aux 3 premiers jours de vie pour les raisons suivantes : les infections bactériennes de cette période sont presque exclusivement d'origine materno-fœtale, les germes sont essentiellement des streptocoques du groupe B et des entérobactéries, et les critères de mise sous traitement antibiotique font appel aux données anamnestiques maternelles et néonatales ainsi qu'aux données cliniques et biologiques. Les infections du nouveau-né au-delà de 72 heures peuvent être également d'origine materno-fœtale, mais elles peuvent être dues à d'autres germes, et l'origine nosocomiale devient prépondérante.

• Infection bactérienne

- Les germes retenus sont les bactéries opportunistes issues de la flore maternelle naturelle : les streptocoques du groupe B (*Streptococcus agalactiae* β -hémolytique de groupe B), et autres streptocoques non B (*S. mitis*, *S. sanguis*, etc.), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et autres entérobactéries, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae* et *H. parainfluenzae*, *Acinetobacter sp.*, et les anaérobies (7). Les germes suivants et la localisation des infections provoquées par ces germes sont exclus : *Chlamydiae trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* et *Ureplasma urealyticum*. Sont exclues les infections provoquées par les mycobactéries, les virus, les mycoses et les parasites.
- Les infections materno-fœtales (IMF) retenues sont les infections systémiques diagnostiquées devant une ou plusieurs hémocultures positives ou lorsque, lors de la phase d'invasion, une bactériémie est probable, même si l'infection affecte un appareil précis (méninges, poumon, plèvre..) sans signes de localisation primitifs.
- Sont exclues les infections localisées à un seul site tel que la peau, l'ombilic, la sphère ORL ou les conjonctivites.

Le mécanisme de contamination se fait par voie ascendante ou par voie hématogène avant la naissance. Les infections nosocomiales par transmission horizontale sont exclues.

DEFINITIONS

• Infections certaines, probables et possibles

- Infection certaine : infection prouvée par, au moins, un prélèvement d'un germe dans un site normalement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien, poumon, urine) (1, 8).
- Infection probable : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, et documentée par un ou des prélèvements microbiologiques périphériques positifs à un seul germe pathogène (1).
- Infection possible : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, mais NON documentée par un ou des prélèvements microbiologiques (1, 8).

• Colonisation

Une colonisation est définie par la présence d'un germe dans un prélèvement périphérique sans signes cliniques ni biologiques.

• Bactériémie/Sepsis du nouveau-né

- Une bactériémie se définit par la présence d'un germe dans le sang, non impliqué dans l'infection d'un autre site.
- Un sepsis est un syndrome d'origine infectieuse avec des signes cliniques spécifiques tels qu'hypotension ou troubles de la circulation périphérique, hyperthermie ou hypothermie, etc. Un choc septique est défini par un sepsis persistant malgré un remplissage vasculaire et/ou la nécessité de drogues inotropes ou vaso-actives.

• Chorio-amnionite

Les définitions de la chorio-amnionite sont variables :

- température maternelle $> 37^{\circ}5\text{ C}$ à ≥ 2 occasions séparées de 2 heures ou $> 38^{\circ}\text{C}$ une fois, des globules blancs $> 20\ 000 \times 10^9/\text{L}$ ou un liquide amniotique malodorant (9) ;
- une fièvre maternelle et au moins 2 signes parmi les suivants : tachycardie maternelle $> 90/\text{mn}$, tachycardie fœtale $> 170/\text{mn}$, leucocytose maternelle $> 15\ 000$ globules blancs, sensibilité utérine, liquide amniotique malodorant (10) ;
- une fièvre maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à au moins 2 reprises, un pouls maternel $> 100/\text{mn}$ pendant au moins 5 minutes, une sensation douloureuse utérine, une tachycardie fœtale $> 160/\text{mn}$ pendant au moins 5 minutes, un liquide amniotique malodorant, leucocytose maternelle $> 2\ \text{DS}$ au-dessus de la moyenne (11) ;
- une fièvre $\geq 37^{\circ}8\ \text{C}$ avec au moins un des signes suivants : tachycardie maternelle, tachycardie fœtale, sensibilité abdominale, liquide amniotique malodorant (12).

Selon les recommandations de l'ANAES (1) et pour les experts du groupe de travail, la chorio-amnionite se manifeste par une fièvre maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$, une tachycardie fœtale $> 160/\text{mn}$, avec un syndrome inflammatoire maternel et/ou la présence de germes dans le liquide amniotique. Ce tableau n'est pas forcément complet et cette définition est à visée opérationnelle. Le diagnostic de chorio-amnionite doit être, dans ces conditions, confirmé *a posteriori*.

- **Rupture prématurée des membranes (RPM)** : rupture des membranes avant le début du travail pouvant survenir avant terme ou à terme.

- **Ouverture prolongée de la poche des eaux (OPPDE)** : ouverture de la poche des eaux pendant une durée ≥ 12 heures avant la naissance. Selon le problème étudié, des seuils ≥ 18 heures ou plus ont été retenus.
- **Portage maternel par le Streptocoque B** : présence chez la mère pendant la grossesse ou à l'accouchement de *Streptococcus agalactiae* dans des prélèvements vaginaux dans les conditions définies par les recommandations de l'ANAES (1).

PROBLEMATIQUE

Des recommandations relatives à la prise en charge des infections materno-fœtales ont été établies aux États-Unis en 1996 (3) et révisées en août 2002 (13) avec la validation des *Centers for Disease Control and Prevention*, de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* et de l'*American Academy of Pediatrics* ; d'autres sont aussi disponibles (14-16). Ce fut le cas également en Belgique (17). Des recommandations concernant la période prénatale ont été diffusées en septembre 2001 par l'ANAES (1). La prise en charge diagnostique et thérapeutique des nouveau-nés ayant dans les 72 premières heures de vie une infection bactérienne certaine, probable ou possible, n'est pas standardisée, ce qui justifie l'établissement de recommandations professionnelles sur ce sujet.

L'enjeu des infections néonatales par transmission materno-fœtale est considérable car :

- a) leur reconnaissance et la mise en route du traitement antibiotique approprié le plus précocement possible après la naissance devraient :
 - réduire le taux de mortalité des formes « fulminantes » (18) ;
 - réduire le taux de mortalité et de séquelles chez les nouveau-nés asymptomatiques.
- b) la démarche, qui consiste à traiter préventivement, explique la supériorité du nombre de nouveau-nés traités par rapport à celui des nouveau-nés effectivement infectés et donc la variabilité des incidences des infections dans la mesure où le classement en nouveau-nés infectés ou nouveau-nés non infectés est difficile ;
- c) la mise en route d'un traitement probabiliste, le plus souvent intra-veineux, réalise un préjudice chez le nouveau-né concerné avec un risque de complications locales (dues au cathéter et aux perfusions) et générales (modification de la flore intestinale). Ce traitement peut entraîner le transfert du nouveau-né de la maternité où il est né vers une unité de néonatalogie proche de la maternité ou dans un autre établissement. En plus de la séparation de sa mère, le nouveau-né est exposé à des maladies nosocomiales, même si le séjour est court et qu'il revient souvent auprès de sa mère si le traitement dure moins de 72 heures ;
- d) les durées de séjour des nouveau-nés semblent se raccourcir ; aussi, les sorties dites précoces vers 48 heures ou 72 heures de vie doivent-elles être assurées d'un maximum de sécurité vis-à-vis d'une infection néonatale (même si les infections graves apparaissent dans les premières heures après la naissance et que les autres concernent des nouveau-nés de moins de 72 heures).

I. QUELQUES REPERES EPIDEMIOLOGIQUES

I.1. Position du problème

L'épidémiologie des infections materno-fœtales pose plusieurs types de problèmes (19) et invite à la prudence lors de comparaisons de taux d'attaque ou de fréquence.

- *Absence de base de données nationales*

Il n'y a pas de registre en France pour le dénombrement des infections materno-fœtales. Le PMSI ne permet pas de connaître facilement et directement l'incidence de l'infection materno-fœtale en raison de l'hétérogénéité des notifications.

- *Le dénominateur*

Il est d'usage d'établir des taux d'attaque à partir des naissances vivantes, mais toutes les publications ne le précisent pas. D'autre part, certains enfants mort-nés pourraient être décédés d'infection néonatale et il serait logique d'inclure au dénominateur la totalité des enfants nés décédés ou vivants (naissances totales). Enfin, certaines publications font état de taux d'incidence chez un échantillon restreint d'enfants, comme les enfants hospitalisés ou selon d'autres critères comme l'âge gestationnel ou le poids de naissance. Les taux d'attaque doivent donc être clairement définis sur l'ensemble de la population d'où sont issus les nouveau-nés (19).

- *Le numérateur*

Les définitions d'une infection materno-fœtale et de la période dite « précoce » varient d'une étude à l'autre. La plupart des publications font état de « sepsis » avec la mise en évidence d'un germe dans un site normalement stérile (sang et LCR) (19). Dans ces conditions, les taux d'incidence sont sans doute comparables, bien que la sensibilité d'une hémoculture ou même d'une ponction lombaire ne soit pas forcément identique dans tous les centres (20). Pour toutes les autres infections néonatales hormis le « sepsis », les critères sont tellement variables que les comparaisons sont *a priori* difficiles. D'autre part, les nouveau-nés comptabilisés sont le plus souvent nés vivants et les décédés *in utero* ou *per partum* sont rarement dénombrés (enfants infectés par *Listeria* et décédés par exemple).

- *Intervalle de confiance d'un taux d'attaque*

Les taux d'attaque sont de l'ordre de 0,5 à 5 pour mille naissances. Il faut donc accorder peu de crédit aux enquêtes comportant peu de naissances (moins de 5 000 en pratique) : un taux de 2 ‰ a un intervalle de confiance à 95 % de 0,2 ‰ - 7,2 ‰ pour 2 infections sur 1 000 naissances, de 1,2 ‰ - 3,1 ‰ pour 20 infections sur 10 000 naissances, et de 1,7 ‰ - 2,3 ‰ pour 200 infections sur 100 000 naissances (méthode binomiale). Seules les enquêtes en population, plutôt que dans un seul centre de naissance, sont donc intéressantes.

I.2. Incidence des infections

Les infections materno-fœtales sont devenues un problème de santé publique dans les années 1970 avec la prépondérance des infections à SB (17, 21-23). Le taux global d'attaque des sepsis à SB dans des études conduites aux États-Unis est de 1,7 ‰ (tableau 1) (1). Les infections materno-fœtales à SB représentent 36 % des infections materno-fœtales (17) et 1 à 4 % des nouveau-nés reçoivent des antibiotiques (24).

Tableau 1. Incidence des sepsis à SGB dans des études conduites aux États-Unis (1).

Références	Année	Sepsis	Nouveau-nés	Taux d'attaque/ 1 000 naissances
Franciosi, 1973 (23)	1973	6	1 940	3,09
Baker, 1973 (22)	1973	15	4 385	3,42
Tseng, 1974 (25)	1974	12	15 726	0,76
Aber, 1976 (26)	1976	1	242	4,13
Pass, 1980 (27)	1980	13	5 511	2,36
Pyati, 1981 (28)	1981	101	54 228	1,86
Siegel, 1982 (29)	1982	19	15 976	1,19
Cochi, 1983 (30)	1983	185	117 981	1,57
Boyer, 1983 (31)	1983	61	32 384	1,88
Dillon, 1987 (32)	1987	24	13 753	1,75
Payne, 1988 (33)	1988	13	7 960	1,63
Opal, 1988 (34)	1988	19	8 300	2,29
Gladstone, 1990 (35)	1990	93	53 637	1,73
Schuchat, 1990 (36)	1990	71	64 858	1,09
Yagupsky, 1991 (37)	1991	92	20 662	4,45
Weisman, 1992 (38)	1992	197	61 809	3,19
Zangwill, 1992 (39)	1992	247	180 000	1,37
Schuchat, 1994 (40)	1994	410	230 000	1,78
Patel, 1994 (41)	1994	32	5 865	5,46
Siegel, 1996 (42)	1996	69	43 333	1,59
\\	\\	234	119 931	1,95
Philipson, 1996 (43)	1996	26	26 525	0,98
McLaren, 1996 (44)	1996	21	10 021	2,10
Bromberger, 2000 (45)	2000	319	277 308	1,15
Total		2 280	1 372 335	1,66

* Voir aussi Stoll, 2002 (46) et Eschenbach, 2002 (47).

Pour la France (tableau 2), les taux d'attaque (48) sont élevés en raison de la prise en compte des infections possibles. La référence française (18) avec un taux de 4,1 ‰ concerne des infections de niveau de diagnostic différent (certains sont des colonisés).

Tableau 2. Études françaises : infections materno-fœtales (IMF) et infections à SB.

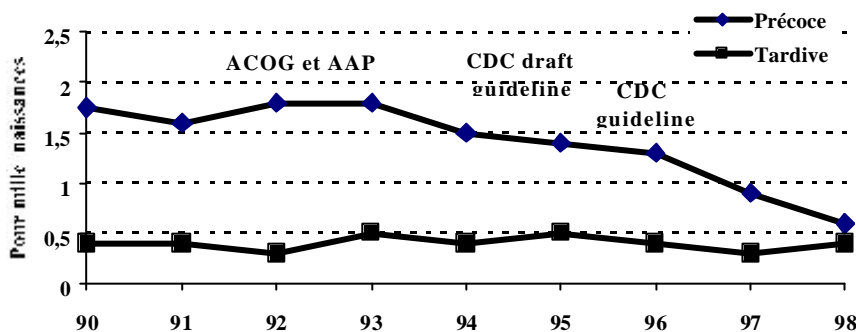
Références	Année	IMF	Nouveau-nés	Taux d'attaque/ 1 000 naissances
Blond, 1991 (49) (IMF)	1991	16	2622	6,10
Blond, 1992 (50) (IMF)	1992	4	570	7,02
Lejeune, 1995 (18) (SB)	1995	193	46 805	4,12
Lejeune, 1999 (51) (SB)	1999	71	19 529	3,64
Vial-Courmont, 2000 (48) (IMF)	2000	424	11 730	36,15
Total		708	81 256	8,71

Dans d'autres pays, il est signalé les taux suivants (52) : 2,2 ‰ en Australie, et 3,5 ‰ en Espagne. Chez les prématurés, les taux d'attaque sont beaucoup plus élevés : 13 à 27 ‰ (53). La plupart des infections sont des bactériémies avec une hémoculture positive avec des taux de 0,76 à 5,5 cas pour 1 000 naissances (1) ; cependant, en raison de la faible sensibilité de l'hémoculture du nouveau-né, un taux de 3 ‰ a été proposé (1).

Au total, on pourrait estimer en France un taux de 1 à 4 pour 1 000 naissances vivantes (17), de 1 % (52) ou de 3 % à 3,6 % en incluant les infections possibles (48, 54), selon les définitions et les centres. Sur la base d'un taux de 3 pour 1 000 naissances (1), pour 774 800 naissances annuelles (année 2001 en France métropolitaine), 2 320 nouveau-nés environ seraient atteints. Ce nombre est à mettre en regard des données du PMSI avec 3 800 infections du nouveau-né à SB et 1 202 à *E. coli* (1). À signaler que 80 % des infections sont précoces, survenant souvent le premier jour (3, 20).

Aux États-Unis, un suivi dans quelques états est en place depuis 1993 avec un calcul de taux annuels (55) : 1 584 cas précoces ont été observés de 1993 à 1998 aux États-Unis dans les 7 premiers jours (figure 1). Parmi eux, 72 % des cas sont survenus le premier jour, et 80 % sont des bactériémies, 6 % des méningites, 7 % des pneumonies. L'incidence est passée de 1,7 ‰ en 1993 à 0,6 ‰ en 1998 ($p < 0,001$). Les différences entre les « noirs » et les « blancs » s'amenuisent dans la période (55).

Figure 1. Taux d'infection à Streptocoque B aux États-Unis pour mille naissances vivantes dans 3 régions (Californie, Georgie, Tennessee) entre 1990 et 1998, d'après Schrag, 2000 (55).



ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists. AAP : American Academy of Pediatrics. CDC : Centers for disease Control and Prevention

I.3. Pronostic

Les taux de décès sont variables et sans doute non comparables (âges gestationnels inconnus ou différents, époques différentes). On trouve des taux de 4 % à 20 % selon les catégories diagnostiques (3, 17, 35, 55, 56) et de 25 à 30 % des prématurés atteints (14, 20). Les taux sont passés de 50 % il y a 20 ans à 10-15 % en 1999 (57). Les taux de mortalité rapportés dans les méningites sont de 37,5 % (9/24) (58) et 40 % (56). Sur la base d'un taux d'incidence de 3 ‰, avec une mortalité estimée de 6 à 15 % (3, 17, 52, 54), pour un taux moyen de 10 %, 230 nouveau-nés décèderaient par an en France.

Les taux de séquelles sont peu évalués : 15 à 30 % de séquelles (3) des survivants de méningites. Dans une autre étude, 2 séquelles majeures ont été observées (2/15 survivants, soit 13 %) dans des méningites à Gram - (58). Dans une étude générale, les taux de séquelles de 4 à 6 % étaient avancés en 1995 pour les infections à SB (59). Pour la France, pour un taux de 10 à 30 %, cela représenterait de 230 à 690 nouveau-nés avec séquelles.

I.4. Réservoir et transmission

Le réservoir des SB est intestinal (20). La colonisation maternelle vaginale est de 10 à 15 % en Europe du Nord et 20 à 30 % aux États-Unis (17, 20), 2 à 35 % et le plus souvent de 7 à 25 % (1). Parmi les mères porteuses de SB, 50 % le transmettent aux nouveau-nés pour certains (17), ou 40 % à 73 % pour d'autres (14). Parmi les nouveau-nés porteurs, 1 à 4 %

vont développer une infection materno-fœtale prouvée et 1 à 4 % vont développer une infection materno-fœtale probable (14, 17, 60). Dans une étude française, la colonisation positive représentait, sur 40,6 % de prélèvements, 17,6 % des prélèvements et 7,2 % des nouveau-nés (49).

I.5. Germes et sérotypes

Le SB représente la majorité des infections materno-fœtales (3) et *Escherichia Coli* est en 2^e position : 50 % pour SB et 36 % pour *E. coli* (24, 49, 56, 61). Pour les SB, le rapport annuel du laboratoire de référence du SB en 1997 a fait état de la répartition des SB isolés chez les nouveau-nés. Le sérotype III des SB est le plus fréquent à 25 % (17) mais des cas avec le sérotype V ont été publiés (62).

Les autres germes retrouvés sont les autres streptocoques et les autres bactéries Gram négatif, *Haemophilus* sp. (63), les germes anaérobies (7), *Listeria monocytogenes* (64) et d'autres germes rares comme les mycoplasmes (65-67) ou les pneumocoques (68) ou les *Candida* (54).

Aux États-Unis, de 1979 à 1988 sur 93 infections précoces, les germes suivants étaient trouvés : 55 % de SB, 14 % d'*E. coli*, 7 % d'*Haemophilus*, 5 % autres bactéries Gram-, 4 % d'anaérobies (*Bacteroides* sp. et *Fusobacterium* sp.), 4 % d'*Enterococcus* sp., 5 % de *Streptococcus* autres que SB (*S. bovis*, *S. pneumoniae*, *S. Viridans*) et 2 % de *Listeria* (35).

Les infections materno-fœtales à *Listeria* ont représenté 66 cas déclarés en 1999 en France (69), soit 0,09 cas déclarés pour 1 000 grossesses (ou pour 1 000 naissances par approximation). Dans 44 % des cas, l'âge gestationnel des nouveau-nés était \leq 31 SA avec un taux de létalité de 59 % (versus 3 % pour $>$ 31 SA). L'origine de la *Listeria* est alimentaire (69, 70).

Au total, les SB représentent près de 50 % des infections materno-fœtales précoces, les *E. coli* 20 à 40 %, les autres germes aux environs de 10 % à 30 % selon les publications (48, 54, 65, 71, 72) avec, en France dans les années 2000, un taux de *Listeria* de 1 à 3 %. Pour les méningites, ce sont surtout les SB et les bactéries gram – avec un peu plus de *Listeria* en cause (73, 74).

II. QUELS SONT LES CRITERES ANAMNESTIQUES ET LES SIGNES CLINIQUES DE SUSPICION D'UNE INFECTION BACTERIENNE DU NOUVEAU-NE ?

Les critères anamnestiques concernent toute la période précédant la naissance, c'est-à-dire la grossesse et l'accouchement en cours, mais aussi les antécédents lors d'une éventuelle grossesse précédente et certains critères maternels tels que l'origine, l'âge maternel, etc.

II.1. Critères anamnestiques

— *Diagnostic*

Les critères anamnestiques doivent être d'abord reconnus, selon deux schémas : par un recueil systématique d'informations auprès de la parturiente et des soignants, et par une recherche ciblée et spécifique dont la formalisation est nécessaire dans toute maternité.

— *Recueil de l'information et transmission*

Les critères anamnestiques une fois reconnus doivent être colligés dans le dossier puis être transmis à l'équipe obstétrico-pédiatrique dans le cadre de la qualité de la prise en charge des mères et des nouveau-nés. Le document antérieur de l'ANAES (1) a dressé une liste de critères et établi des recommandations pour l'instauration de traitements préventifs ou curatifs de l'infection materno-fœtale en cas de présence de signes anamnestiques.

— *Traçabilité*

Les mentions de critères anamnétiques doivent être conservées dans le dossier pour d'éventuelles recherches ultérieures (à visée scientifique ou médico-légale).

II.1.1. Anamnèse maternelle avant la grossesse en cours

— *Infections néonatales à l'issue d'un ou d'accouchements antérieurs*

Les antécédents d'infection à SB chez un enfant né d'une grossesse antérieure sont considérés comme un haut risque d'infection à SB lors d'une grossesse suivante (3, 75). Une étude fait état d'infections materno-fœtales à des grossesses successives : sur 24 grossesses pour 17 mères ayant eu antérieurement un enfant avec une infection à SB, un enfant a eu une septicémie fatale à SB à 25 SA (76). Ce risque ne peut pas être précisément quantifié à l'heure actuelle en raison du manque d'études (57).

— *Origine, niveau social, âge maternel*

Ces critères sont souvent étudiés ensemble dans la mesure où ils sont souvent liés (au moins aux États-Unis). Trois études aux États-Unis (36, 39, 77) font état d'augmentation de risque infectieux en cas de jeune âge maternel, chez les mères d'origine afro-américaine ou chez les mères non mariées. Une étude (78) fait état de plus faible taux d'anticorps IgG capsulaires polysaccharides anti-SB chez les mères adolescentes, avec une augmentation progressive avec l'âge, comme chez les mères noires et hispaniques. Cependant le taux de portage de SB est indépendant de l'âge.

Pour Zaleznik (79) (niveau 1), le taux d'incidence de sepsis était de 0,50 pour 100 naissances chez les mères blanches, de 1,21 pour les mères noires ($p = 0,03$ /mères blanches), de 1,48 pour les mères hispaniques ($p = 0,02$) et de 0,82 pour les mères asiatiques ($p = 0,26$). Pour Benitz (57), ce ne sont pas des facteurs indépendants de risque d'infection à SB.

Une étude nord-américaine cas-témoins (infection materno-fœtale *versus* non-infection materno-fœtale) (77) ne montrait pas de différence selon le nombre d'années d'études, ni le revenu. Dans cette étude, l'âge maternel était significativement associé avec le risque d'ISB : 19 % (19/99) de mères de moins de 20 ans dans le groupe infecté *versus* 6 % (14/253) dans le groupe témoin (odds ratio (OR) = 3,77 ; 1,71-8,30 ; $p < 0,001$). Cette variable était retrouvée en analyse multivariée au même titre que la fièvre maternelle, la RPM, le travail > 12 heures et l'infection urinaire.

Enfin, une absence de suivi de la grossesse a été évoquée comme pouvant être un facteur de risque d'infection materno-fœtale (40). Cependant, une étude aux États-Unis (77) ne faisait pas état d'un lien entre 99 infections materno-fœtales et 253 témoins selon le moment du début de la surveillance de la grossesse (88 % et 89 %).

— *Antécédents de fausses couches spontanées antérieures*

Un antécédent de fausse couche spontanée antérieure a été noté comme facteur d'infection materno-fœtale (36, 40) ainsi qu'un antécédent de mort-né inexplicé (14, 36). Le risque relatif (RR) est de 2,17 (1,00-4,74 ; $p = 0,051$) sur une étude de cohorte (niveau 1) en n'analysant que les multipares et en ajustant sur l'âge maternel, l'ethnicité, le poids de naissance et la prématurité. Une étude cas-témoins (niveau 4), dans le cadre d'une épidémie de 23 cas d'infection à SB, retrouvait un OR à 6,7 (1,0 - 45,9) pour un antécédent d'avortement spontané, mais il s'agit peut-être d'un facteur de confusion (40).

— *Antécédents de maladies sexuellement transmissibles*

Il n'y a pas d'arguments pour établir un lien entre des MST et un risque d'infection materno-fœtale (40).

II.1.2. Anamnèse maternelle pendant la grossesse

— Parité

La nulliparité constitue en soi un risque supérieur d'infection materno-fœtale mais pour Schuchat (40) c'est un facteur lié au jeune âge, au travail plus long et à la RPM plus fréquente. Dans une autre étude (36), il n'y avait pas de différences entre les premières grossesses et les suivantes. *A contrario*, le taux d'attaque d'infection à SB était de 1,5 ‰ pour la parité 1, 1,8 ‰ pour la parité 2, 2,8 ‰ pour la parité 3 et 2,2 ‰ pour la parité ≥ 4 (NS) (31). Enfin (77), 48 % des cas d'infection materno-fœtale (86/99) étaient des primipares *versus* 28 % (70/253) des témoins (OR = 2,27 (1,39-3,71) ; $p < 0,001$) ; cette variable n'était pas retrouvée en multivariée.

— Prélèvements vaginaux

La valeur des prélèvements vaginaux pour les infections à SB est bien documentée (1, 3). Pour les autres germes, il n'y a pas d'études montrant l'intérêt du dépistage maternel (57). Les tableaux suivants montrent la prévalence des prélèvements vaginaux positifs à SB avec les risques d'infection materno-fœtale correspondants (57, 80, 81), selon ce seul critère ou avec des signes associés tels que l'âge gestationnel ou la fièvre maternelle.

Tableau 3. Facteurs de risques d'infection materno-fœtale selon l'anamnèse maternelle, sur la base d'un taux d'attaque d'infection à SB de 3 ‰ naissances vivantes (données modélisées), d'après Benitz, 1999 (57).

Facteur	Catégorie	Prévalence (%)	OR
Culture vaginale à la naissance	SB négatif	85,3	1
	SB faible	4,1	97
	SB fort	10,5	247
	SB présent	14,7	204
Culture recto-vaginale à 28 SA	SB négatif	76,6	1
	SB positif	22,6	9,6
	SB inconnu	0,8	51,7
Culture recto-vaginale à 36 SA	SB négatif	69,3	1
	SB positif	20,4	26,7
	SB inconnu	10,3	3,9
SB à l'accouchement	SB négatif	83,4	1
	SB positif	16,6	15,4

Tableau 4. Risque d'ISB selon la présence de SB, d'après Benitz, 1999 (80).

Critères	AG	Fièvre ou OPPDE	Prévalence (%)	Taux d'attaque (‰)	% des ISB	
Culture recto-vaginale 35-37 SA non faite	< 37	Oui	9,52	6	19,1	
	< 37	Non	0,78	63	16,3	
Culture recto-vaginale 35-37 SA : SB -	≥ 37	Oui	64,0	0	3,2	
	≥ 37	Non	5,2	2	3,2	
Culture recto-vaginale 35-37 SA : SB +	≥ 37	Oui	18,9	5	29,6	
	≥ 37	Non	1,5	55	28,3	
Culture vaginale pendant le travail : SB -	< 28	Oui	0,6	0	0,05	
	< 28	Non	0,05	126	2,2	
	28-30	Oui	0,7	0	0,02	
	28-30	Non	0,06	5	0,10	
	31-33	Oui	1,7	0	0,02	
	31-33	Non	0,1	0	0,03	
	34-36	Oui	5,1	0	0,03	
	34-36	Non	0,4	0	0,03	
	≥ 37	Oui	70,7	0	0,18	
	≥ 37	Non	5,8	0	0,19	
	Culture vaginale pendant le travail : SB +	< 28	Oui	0,1	188	6,79
		< 28	Non	0,01	993	2,9
		28-30	Oui	0,1	83	3,4
		28-30	Non	0,01	850	2,8
31-33		Oui	0,3	38	3,6	
31-33		Non	0,02	424	3,3	
34-36		Oui	0,9	18	5,2	
34-36		Non	0,07	205	4,9	
≥ 37		Oui	12,2	8	32,7	
≥ 37		Non	1,0	95	31,4	

OPPDE : ouverture prolongée de la poche des eaux. AG : âge gestationnel. ISB : infection à streptocoque du groupe B.

Tableau 5. Lien entre colonisation à SGB et IMF, d'après Yancey, 1996 (81) pour les infections certaines.

Critères	Prévalence	Taux d'attaque (%)	OR
823 femmes, 15 infections prouvées			
Pas de SGB	73,7 %	9,8	1,0
SB +	26,2 %	41,7	4,4 (1,5-12,3)
SB 1 +	11,5 %	10,5	1,1 (0,1-9,0)
SB 2 +	8,2 %	44,1	4,6 (1,1-18,9)
SB 3 +	6,4 %	94,3	10,4 (3,1-35,4)

Au total, sous les conditions définies (1), la présence d'un SB au prélèvement vaginal est associée au risque d'infection à SB. Sa prévalence en France est estimée à 10 %. Un traitement prophylactique *per partum* est recommandé lorsque le prélèvement est positif. En l'absence de prélèvement, le résultat devra être considéré, par défaut, comme positif ; une stratégie *per partum* est proposée (1). Pour les autres germes que le SB, il n'y a pas de consensus pour pratiquer un prélèvement, ni pour traiter préventivement les mères (1).

— *Infection urinaire et bactériurie*

La présence d'une bactériurie pendant la grossesse est associée à un risque d'infection à SB. La prévalence de ce signe est estimée à 2,5 % pour une bactériurie ($\geq 10^5$ germes/mL) à SB (57). Une autre étude suggère un taux d'attaque d'infection à SB à 76 ‰ (57).

Une étude ancienne (82) (enquête prospective, niveau 2) établit la fréquence de la bactériurie ($\leq 10^5$ germes/mL) : 8 % sur 569 femmes avec 46 % d'*E Coli*, 29 % de SB, 12 % de *K pneumoniae* et 12 % pour d'autres germes (*P mirabilis*, *S aureus* et *Citrobacter sp.*). Les 2/3

sont asymptomatiques. L'issue de la grossesse pour les 46 femmes avec bactériurie faisait état de 2 morts *in utero*, et de 1 sepsis néonatal à SB.

Une autre étude (83) sur 858 femmes ne trouvait pas de différence significative entre le taux d'infection à SB entre les mères avec bactériurie < 10⁴ SB/mL ou ≥ 10⁴ SB/ml, mais une différence était notée pour la « détresse fœtale » et le taux de transfert du nouveau-né supérieur en cas de bactériurie ≥ 10⁴ SB/ml (p < 0,025).

Une étude cas-témoins (infectés/non infectés) au sein d'une étude de cohorte (niveau 2) (77) a montré une différence significative selon l'existence d'une infection urinaire : 28 % (28/99) dans le groupe infecté *versus* 11 % (27/253) dans le groupe témoin (OR = 3,63 (1,86-7,11) ; p < 0,0002). Cette variable était retrouvée en multivariée au même titre que la fièvre maternelle, la RPM, le travail > 12 heures et l'âge maternel.

Une étude prospective permet d'évaluer un risque pour la bactériurie maternelle (84) : 5 cas d'infection materno-fœtale sur 68 enfants nés de mères avec une bactériurie contre 0 cas pour 2 677 enfants nés de mères sans bactériurie (RR non calculable ; p < 0,01).

Au total, une bactériurie à SB est un facteur de risque d'infection materno-fœtale et représente un critère de mise en route d'un traitement prophylactique *per partum* (1).

— *Cure maternelle prépartum de corticoïdes*

Les corticoïdes sont administrés en cas d'accouchement avant 34 SA dans le but de diminuer l'incidence des détresses respiratoires et leurs conséquences. Leur lien avec l'infection du nouveau-né a été évoqué en raison de la baisse des défenses immunitaires qu'ils pourraient entraîner.

Il ressort d'études randomisées (85-88), de méta-analyses (89) ou d'études d'observation avant-après (90, 91) les points suivants :

- les corticoïdes anténatals sont administrés, avant 34 SA, dans des circonstances telles que RPM, menace d'accouchement prématuré isolée ou avec fièvre maternelle liées à une infection maternelle ;
- l'administration de corticoïdes ne semble pas être un facteur supplémentaire d'infection précoce du nouveau-né, et a plus d'avantages que d'inconvénients vis-à-vis de l'effet recherché sur la fonction pulmonaire ;
- l'administration conjointe d'antibiotiques et de corticoïdes est nécessaire en cas de risque infectieux (1).

— *Grossesse multiple (gémellaire et supérieure)*

Cinq études (57, 60, 92-94) ont fait état de l'association de naissances multiples avec le risque d'infections à SB. Aucune d'entre elles ne montre de différences significatives et la prématurité pourrait être un facteur explicatif suffisant.

Au total, pour Benitz (57) les grossesses multiples ne constituent pas un facteur indépendant d'infection à SB. Cependant, lorsqu'un des nouveau-nés d'une naissance multiple est atteint d'une infection, le risque pour l'autre ou les autres nouveau-nés de la même grossesse est augmenté. Le risque estimé pour les autres nouveau-nés de la même grossesse est alors de 40 % (57).

II.1.3. Anamnèse maternelle *per partum*

— *Fièvre maternelle*

La fièvre *per partum* est un facteur majeur d'association à une infection maternelle et à une infection materno-fœtale. La détermination du seuil de décision est variable même si la majorité des auteurs fixent le seuil à 38°C : ≥ 38°C, ou 100⁴ F (3) ou > 38°C (95). D'autres fixent la limite à 37⁵ C (99° 5 F) (31) ou même 38⁶ C (96).

Tableau 6. Fièvre maternelle et risque d'infection materno-fœtale.

Références	Critère	Prévalence	Taux d'attaque	RR/OR
Boyer, 1983 (31) 32 000 naissances, 61 IMF	≤ 37°5 C > 37° 5 C	94,3 % 5,7 %	1,5 ‰ 6,5 ‰	1 4,05
Adams, 1993 (95) cas-témoins 23 IMF versus 69 témoins	> 38°C	29 % cas 0 % témoins	--	OR non calculable (p < 0,001)
Benitz, 1999 (80) Modèles, enfant ≥ 37 SA	> 38°C	6,8 %	14 ‰	11,5
Benitz, 1999 (57) Modèles	< 37°5C ≥ 37°5C	94,3 % 5,7 %	26 ‰ 103 ‰	1 3,9
Escobar, 2000 (96) 18 299 naissances, 62 IMF	Inconnue < 37°5 C 37,5°C – 38° C 38°1 C – 38°5 C 38°6 C – 38°9 C ≥ 39° C	--	0 10 ‰*, 23 ‰*** 13 ‰*, 36 ‰** 10 ‰*, 41 ‰** 39 ‰*, 154 ‰** 61 ‰*, 83 ‰**	-- 1 1,3 1,0 3,0 6,1

IMF : infection materno-fœtale.* Si mère traitée. ** Si mère non traitée.

Une étude cas-témoins (infectés/non infectés) au sein d'une étude de cohorte (niveau 2) (77) a montré une différence significative selon l'existence d'une fièvre (seuil non précisé) : 48 % (46/99) dans le groupe infecté versus 10 % (23/253) dans le groupe témoin (OR = 8,90 (4,41-18,0) ; p < 0,0001). Cette variable était retrouvée en multivariée au même titre que l'infection urinaire, la RPM, le travail > 12 heures et l'âge maternel.

Dans l'étude de la région parisienne (48), en cas de fièvre maternelle ≥ 38°C, la flore associée à l'infection était moins souvent un SB, mais plus volontiers des bacilles gram négatifs autres que *E. coli* (p = 0,02). Par ailleurs, avec un taux d'attaque global de 0,6/1000, en cas de fièvre intra-partum (seuil non précisé), le taux d'infection à SB était de 6,5/1000 (97).

La prise en considération d'une anesthésie péridurale, dans le bilan de la fièvre maternelle, a été soulignée (98). Une augmentation de la température de 0,08 à 0,14°C et un taux de fièvre > 38°C de 10 à 15 % des femmes ont été observés sous anesthésie péridurale (57), à partir de 5-6 heures de travail et environ après 1 heure d'anesthésie péridurale, avec 1°C toutes les 7 heures (sans dépasser 38°C) (99, 100). Dans cette dernière étude, il n'y avait pas de différence selon le produit utilisé (bupivacaïne 0,25 % seule ou avec citrate de fentanyl 2 µg/mL). Dans une étude non randomisée avec un taux d'anesthésie péridurale de 63 % (101), la fièvre > 38°C était observée chez 14,5 % des femmes contre 1,0 % des femmes sans péridurale, et passait de 7 % lors du travail de moins de 6 heures à 36 % pour un travail de plus de 18 heures. Le taux de sepsis néonatal et de prescription antibiotique était plus élevé (étude non randomisée).

Au total, la fièvre maternelle *per partum* est un facteur majeur de risque d'infection materno-fœtale. Le seuil choisi est ³ 38°C. Sa présence est également un critère d'antibioprophylaxie maternelle en cas d'absence de prélèvements vaginaux vis-à-vis du SB.

— **Chorio-amnionite et infection ovulaire**

Les définitions de la chorio-amnionite sont nombreuses (voir définitions) et pas toujours comparables : en incluant la tachycardie fœtale, la sensibilité utérine, ou la leucocytose maternelle, le taux de chorio-amnionite est de 1,0 % à 3,8 % avec des taux d'attaque d'ISB de 6 % à 20 %. Ce risque est plus élevé en cas de colonisation maternelle. Pour Yancey (81) la prévalence de la chorio-amnionite est de 10 % et l'OR est de 6,42 [2,32-17,8].

L'étude histologique du placenta, des membranes amniotiques, et du cordon a été jugée efficace pour le diagnostic d'infection des annexes chez des prématurés (102).

L'antibioprophylaxie du *per partum* est inefficace, en cas de chorio-amnionite, pour la prévention d'une infection materno-fœtale du nouveau-né : 44 nouveau-nés sur 50 nouveau-nés, de mères avec chorio-amnionite et sous antibiotiques, étaient infectés (38, 103). Une antibiothérapie est nécessaire. Il existe un risque d'endométrite (81).

Tableau 7. Taux de chorio-amnionite selon 3 stratégies de prise en charge maternelle SB, d'après Locksmith, 1999 (12).

	Protocole 1*		Protocole 2*		Protocole 3*		
	Taux	Taux	OR**	IC _{95%} OR	Taux	OR**	IC _{95%} OR
Tous nouveau-nés	7,4 %	7,7 %	1,04	0,93-1,16	5,2 %	0,71	0,61-0,82
Prématurés	6,9 %	9,3 %	1,35	1,07-1,71	5,6 %	0,81	0,59-1,09
À terme	7,6 %	7,4 %	0,97	0,86-1,10	5,1 %	0,68	0,57-0,81
OPPDE > 18 h	23,5 %	20,3 %	0,85	0,55-1,30	12,4 %	0,52	0,31-0,87

* Protocole 1 (1991-1993) : dépistage SB et traitement si SB + chez les mères avec RPM, OPPDE (n = 7810) ;

Protocole 2 (1993-1996) (ACOG) : dépistage SB et traitement si SB + (n = 7917) ;

Protocole 3 (1996-1999) (CDC) : dépistage SB et traitement si SB + ou inconnu ou bactériurie (n = 4453).

** OR par rapport au protocole 1 de référence.

— **Durée du travail**

Le critère de la durée du travail est peu évoqué en tant que tel, mais est souligné indirectement avec l'ouverture prolongée de la poche des eaux, l'anesthésie péridurale ou la RPM. La durée du travail est alors considérée comme un facteur d'infection, même si cette notion est difficilement comparable en raison de la difficulté de déterminer le début du travail (98).

Une étude cas-témoins (infectés/non infectés) au sein d'une étude de cohorte (niveau 2) (77) a montré une différence significative lorsque le travail dure plus de 12 heures : 63 % (59/99) dans le groupe infecté *versus* 24 % (60/253) dans le groupe témoin (OR = 3,86 (2,21-6,75) ; p < 0,0001). Cette variable était retrouvée en analyse multivariée au même titre que la fièvre maternelle, la RPM, l'infection urinaire et l'âge maternel.

Au total, les études manquent pour savoir si ce critère est un facteur causal ou un facteur de confusion d'autres facteurs comme la RPM, l'ouverture prolongée de la poche des eaux, la parité... Il n'est pas retenu comme un facteur indépendant d'infection materno-fœtale.

— **RPM**

La rupture prématurée des membranes est observée dans 1 à 2 % des grossesses (57, 104, 105) et l'OR d'infection à SB est de 5,2 (2,4-11,6) en tenant compte du poids et de l'âge gestationnel. Ailleurs (81), le taux de RPM était de 6,1 % avant terme avec un OR = 6,0 (1,8-19,7) pour le sepsis prouvé.

L'association d'une RPM et d'une colonisation à SB est très fortement associée à une infection fœtale avec des taux d'attaque d'infection materno-fœtale certaine ou probable de 5,7 % (85) à 33 % (106). L'étude ORACLE 1 (107, 108) mettait en évidence un taux de 10 % de RPM sur 4 826 femmes, avec un taux de 2 à 3,5 % de RPM avant terme (soit 30 % à 40 % des naissances prématurées).

Une étude cas-témoins (infectés/non infectés) au sein d'une étude de cohorte (niveau 2) (77) a montré un taux de RPM de 56 % (54/99) dans le groupe infecté *versus* 24 % (60/253) dans le groupe témoin (OR = 4,10 (2,38-7,04) ; p < 0,0001). Cette variable était retrouvée en multivariée au même titre que la fièvre maternelle, l'infection urinaire, le travail > 12 heures et l'âge maternel.

Par ailleurs, un traitement antibiotique est protecteur en cas de RPM (1, 105, 109) avec un OR de 0,41 (0,21-0,80).

Tableau 8. Efficacité d'un traitement antibiotique en cas de RPM, d'après Benitz, 1999 (109).

Références	Traitement		Témoins		OR	IC 95% OR	p
	IMF	Total	IMF	Total			
Miller, 1980 (110)	0	23	9	72	0,14	0-0,85	0,027
Amon, 1988 (111)	1	42	6	36	0,12	0,02-0,83	0,028
Johnston, 1990 (112)	0	40	2	45	0,22	0-1,5	0,15
Christmas, 1992 (113)	2	48	0	46	5,0	0,72-∞	0,14
Kurki, 1992 (114)	0	50	1	51	0,33	0-2,8	0,34
Matsuda, 1993 (115)	5	39	5	42	1,1	0,31-3,9	0,90
Owen, 1993 (116)	2	59	6	58	0,30	0,07-1,4	0,14
Ernest, 1994 (117)	0	77	2	67	0,17	0,1-2	0,12
Ensemble					0,41	0,21-0,80	

IMF : infection materno-fœtale.

Au total, la RPM est un facteur d'infection materno-fœtale. L'attitude selon l'âge gestationnel (avant ou après 37 SA) pour le déclenchement ou l'antibioprophylaxie est discutée (1).

— *Ouverture prolongée de la poche des eaux*

La durée d'ouverture de la poche des eaux est un facteur associé à l'incidence de l'infection materno-fœtale (40). Le seuil de décision varie de 10 heures à 20 heures avec des seuils plus fréquents à 12 heures et 18 heures (57). La plupart des études (57) font état du seuil de 18 heures qui représentent de 10 % à 12,5 % des accouchements avec un OR de risque d'infection de 7,28 (4,42-12,0). Par ailleurs, dans une autre étude, avec un taux d'attaque global de 0,6/1000, en cas de RPM > 18 h, le taux était de 7,5/1000 (97).

Tableau 9. Ouverture prolongée de la poche des eaux et risque d'infection materno-fœtale.

Références	Seuil (h)	Prévalence	Taux d'attaque	OR (IC _{95%})
Boyer, 1998 (118) Modèles	> 12 h	15 %		
	> 18 h	10 %		
Yancey, 1996 (81) 823 naissances, 15 IMF	0-6 h	53,3 %	9 ‰	1,0
	6-12 h	20,0 %	24,2 ‰	1,33 (0,28-6,30)
	12-18 h	13,1 %	18,5 ‰	2,05 (0,43-9,73)
	> 18 h	13,5 %	63,0 ‰	7,32 (2,24-23,8)
Boyer, 1983 (31) 32 384 naissances, 61 IMF	0-6 h	60,7 %	0,7 ‰	1,0
	7-12 h	16,6 %	1,8 ‰	2,43 (1,12-5,32)
	13-18 h	10,1 %	1,5 ‰	2,00 (0,76-5,30)
	19-24 h	5,9 %	5,7 ‰	7,48 (3,48-16,0)
	25-48 h	3,9 %	8,6 ‰	11,4 (5,32-24,4)
	> 48 h	2,6 %	10,8 ‰	14,3 (6,39-32,1)
Stewardson-Krieger, 1978 (119) 11 000 naissances, 20 IMF	0-9 h	84,4 %	0,7 ‰	1,0
	10-19 h	8,8 %	1,0 ‰	1,60 (0,25-10,1)
	20-29 h	3,2 %	16,8 ‰	26,5 (8,95-78,2)
	≥ 30 h	3,5 %	18,3 ‰	28,8 (10,1-82,1)

Tableau 9 (suite). Ouverture prolongée de la poche des eaux et risque d'infection materno-fœtale.

Références	Seuil (h)	Prévalence	Taux d'attaque	OR (IC _{95%})
Escobar, 2000 (96) 18 300 naissances, 62 IMF	Inconnue		0	
	≤ 12 h		23 % [*] , 24 % ^{**}	
	12-<18 h		35 % [*] , 46 % ^{**}	
	≥ 18 h		8 % [*] , 29 % ^{**}	

* si mère traitée. ** si mère non traitée. h : heure. IMF : infection materno-fœtale.

Une étude cas-témoins (infectés/non infectés) au sein d'une étude de cohorte (niveau 2) (77) a montré une différence significative selon l'existence d'une ouverture prolongée de la poche des eaux : OR = 4,58 (2,49-8,40 ; p < 0,001) pour le seuil de 12 heures et OR = 4,64 (2,25-9,58 ; p < 0,001) pour le seuil de 18 heures.

Au total, l'ouverture prolongée de la poche des eaux est un facteur d'infection materno-fœtale selon deux mécanismes possibles : l'infection est la cause de l'ouverture et de la mise en travail, ou bien l'infection, ascendante, est la conséquence de l'ouverture. Dans ce dernier cas, il est probable que le risque d'infection est proportionnel à la durée d'ouverture. Une antibioprophylaxie est administrée (1) en cas d'absence de prélèvements vaginaux pour les ouvertures prolongées de la poche des eaux à partir de 12 heures.

— *Liquide amniotique teinté ou méconial*

La présence de méconium dans le liquide amniotique a été associée à un risque d'infection à SB, mais, pour Benitz (57), il ne s'agissait pas d'un facteur indépendant d'infection. Dans une analyse multivariée, la présence de méconium dans le LA n'était pas significative (120). *A contrario*, le risque en cas de liquide amniotique avec méconium était de 2,2 à 2,7 (indépendant d'autres facteurs) en analyse multivariée selon le modèle utilisé (voir tableau 9) (96). Il n'était pas fait de distinction entre liquide amniotique teinté et méconial.

Une étude avec tirage au sort (121) d'un traitement antibiotique n'a pas montré d'avantages dans le groupe traité (1995, niveau 3) sur 20 enfants par groupe (aucun infecté). La souffrance d'un fœtus *in utero*, entraînant une émission de méconium dans le liquide amniotique, pourrait résulter d'une infection *in utero* (121).

— *Mode du début de l'accouchement*

Il a été trouvé une seule étude où a été prise en compte l'administration d'ocytocine ; il s'agit d'une étude cas-témoins (infectés/non infectés) au sein d'une étude de cohorte (niveau 2) (77) avec une différence significative selon l'administration ou non d'ocytocine (modalités non précisées) : 67 % (66/99) dans le groupe infecté *versus* 39 % (95/253) dans le groupe témoin (OR = 4,0 (2,26-7,09) ; p < 0,0001). Cette variable n'était pas retenue en analyse multivariée. Il s'agit probablement d'un facteur de confusion et des études randomisées seraient nécessaires.

— *Menace d'accouchement prématuré*

La définition d'une menace d'accouchement prématuré est difficile. Une étude multicentrique, ORACLE II 1 (107, 108) sur 6 295 femmes hospitalisées pour MAP à membranes intactes avant 37 SA ne montrait pas de différences de sepsis néonatal. Dans le groupe placebo, le taux de sepsis était de 2,0 %.

— *Gestes endo-utérins et touchers vaginaux*

Deux études anciennes (122, 123) et une plus récente (98) ont fait état du lien entre infections materno-fœtales, appelées ici nosocomiales, et quatre facteurs obstétricaux *per partum* : naissance par césarienne ou instrumentale, durée de l'ouverture prolongée de la poche des eaux, durée du travail et nombre de touchers vaginaux. Les auteurs expliquent que l'augmentation d'incidence des infections materno-fœtales dans les années 1970 a coïncidé avec l'augmentation de la pratique des gestes obstétricaux à partir des mêmes années. Dans une étude prospective de 1996 (niveau 1), sur 823 femmes et 15 infections materno-fœtales certaines (81), il n'y avait pas de différences selon le nombre d'examen vaginaux en analyse univariée : ≤ 6 examens (59,5 %) avec 9 infections materno-fœtales et > 6 examens (41,5 %) avec 6 infections materno-fœtales (OR = 1,0 ; 0,3-2,8).

La durée d'utilisation du monitoring fœtal interne ou du cathéter de pression intra-utérine a été évoquée dans d'autres études, anciennes également (124, 125). Une différence a été trouvée pour une durée de monitoring de plus de 12 heures en analyse univariée et multivariée (OR = 7,2 ; 1,6-32,2) avec la chorio-amnionite, l'endométrite, la présence de SB et l'âge gestationnel. Une étude cas-témoins (infectés/non infectés) au sein d'une étude de cohorte (niveau 2) (77) a montré une différence significative selon l'existence d'un monitoring intra-utérin : 63 % (58/99) dans le groupe infecté *versus* 41 % (101/253) dans le groupe témoin (OR = 3,24 (1,85-5,68) ; $p < 0,0001$).

Dans des analyses plus récentes avec des méthodes statistiques multivariées, le risque des manœuvres endo-utérines n'est pas indépendant d'autres facteurs tels que la durée de rupture de la poche des eaux (40, 95) : les manœuvres seraient plus nombreuses en cas de travail plus long et d'ouverture prolongée de la poche des eaux. Cependant, la limitation des touchers vaginaux, des manœuvres endo-utérines et de la pose de matériel étranger restent des précautions de prévention.

— *Mode de naissance*

Il y a peu d'études concernant des taux d'infection selon que l'accouchement a eu lieu par voie basse ou par césarienne. Boyer en 1985 (97) faisait état sur 61 infections à SB de 49 naissances par voie basse et 12 naissances par césarienne avec un risque augmenté pour les césariennes. Pour Boyer (31), le taux d'attaque était de 3,3 ‰ en cas de césarienne et de 1,7 ‰ en cas de naissance par voie basse (RR = 1,96 (1,04 – 3,68) ; $p < 0,05$). Ce critère est probablement un facteur de confusion et l'indication de la césarienne, qui peut être faite pour raison infectieuse, est sans doute plus importante que la césarienne elle-même.

II.1.4. Anamnèse fœtale

— *Âge gestationnel et poids de naissance*

La prématurité et le petit poids de naissance sont des facteurs classiques d'infection materno-fœtale précoce. La question de savoir quel est du poids de naissance ou de l'âge gestationnel, le plus important, a été étudiée. Pour Spaans (120) la combinaison de l'âge gestationnel et du poids était plus volontiers associée à l'infection qu'un seul des deux facteurs : OR = 6,9 (4,7-10,1) pour prématurité et petit poids de naissance, *versus* OR = 5,0 (3,5-7,1) pour la prématurité et OR = 4,4 (3,0-6,4) pour le petit poids de naissance vis-à-vis du risque de pneumonie et sepsis. Au total, sur le plan opérationnel, l'âge gestationnel est le plus important et le groupe de travail n'a pas estimé qu'il faille étudier le poids de naissance en tant que tel, dans la mesure où, en France, l'âge gestationnel est toujours connu.

Le lien entre prématurité et infection materno-fœtale est de deux ordres : l'infection est la cause de la prématurité et provoque rupture prématurée des membranes et/ou mise en travail (40, 126) ou, à l'opposé, la mise en travail prématurée a pour conséquence une infection ovulaire.

Les nouveau-nés prématurés sont surreprésentés dans la population des nouveau-nés infectés : dans le *tableau 9*, les nouveau-nés d'âge gestationnel < 37 SA représentent 8/15 des infectés et d'âge gestationnel < 34 SA, 5/15. Pour Merenstein (127), les prématurés représentaient 10 % des 5 063 naissances tandis qu'ils constituaient 67 % (10/15) des sepsis. Le taux de prématurité dans une population donnée doit être pris en considération ; les taux aux États-Unis sont de l'ordre de 10 % (57) et même 17 % dans l'étude de Yancey (81), alors qu'en France, une enquête en population (128) sur un échantillon de 13 654 naissances, montrait un taux de prématurité < 37 SA de 6,8 % (et celui des moins de 35 SA était de 2,8 %).

Tableau 10. Âge gestationnel et risque d'infection materno-fœtale.

Références	Seuil (SA)	Prévalence	Taux d'attaque	OR
Yancey, 1996 (81) N=823 ; 15 infections	< 28	0,5 %	250 ‰	32,1 (4,19-265)
	28-30	1,8 %	133 ‰	14,8 (3,23-70,3)
	31-33	3,6 %	66,7 ‰	6,89 (1,56-30,8)
	34-36	11,1 %	32,6 ‰	3,25 (0,90-11,8)
	< 37	17,0 %	56,7 ‰	5,80 (2,15-15,7)
	≥ 37	82,8 %	10,3 ‰	1,00
Benitz, 1999 (80)	< 28	0,8 %		21,7
	28-30	0,9 %		10,0
	31-33	2,1 %		4,65
	34-36	6,5 %		2,19
	< 37	10,3 %		1,00
	≥ 37	89,7 %		
Via-Courmont, 2000 (48) (niveau 1)	< 37	16,2 %	109 ‰	RR = 4,9 ; OR = 5,4 1
	≥ 37	83,8 %	22 ‰	
Korbage de Araujo, 1999 (102) Prématurés niveau 1	< 30	4,5 %	400 ‰	
	30-33	45,9 %	300 ‰	
	≥ 34	49,5 %	90 ‰	

SA : semaine d'aménorrhée.

Dans l'étude de la région parisienne (48), le RR était de 4,9 en cas de prématurité et la flore associée à l'infection était moins souvent SB ($p < 0,0001$), mais plus volontiers des bacilles gram – non *E. coli* ($p < 0,0001$) ou anaérobies ($p < 0,0004$) en cas de prématurité. Dans l'ensemble, 30,3 % des germes étaient des streptocoques en cas de prématurité (*versus* 64,7 % pour un AG ≥ 37 SA ; $p < 0,0001$) et 39,4 % étaient des bacilles gram – (*versus* 24,7 % ; $p < 0,05$).

— *Anomalie du rythme cardiaque fœtal, asphyxie fœtale*

Il n'y a pas d'étude analysant le lien entre anomalie du RCF et le risque d'infection. Par ailleurs, l'asphyxie fœtale, dont les définitions sont variables, est considérée comme un facteur de risque d'infection, mais les études sont rares et ne tiennent pas compte de facteurs de confusion (57).

Une étude (129) a établi un lien significatif entre infection et le pH artériel fœtal : le pH < 7,18 avec une $\text{PaCO}_2 > 59$ mmHg ou $\text{HCO}_3 < 19$ mEq/L était retrouvé chez 4/11 nouveau-nés infectés par SB (36,4 %) pour 43/4920 chez les non infectés (1 %) (RR = 51,7 ; 13,1-224,9 ; $p < 0,008$). Il n'y avait pas de lien avec l'Apgar.

Une autre étude (102) (niveau 1) a mis en évidence un lien significatif chez des prématurés entre IMF et Apgar à 1 mn et 5 mn. Une autre étude (120) (rétrospective, cas-témoins ; niveau 4) faisait état du critère « tachycardie du nouveau-né » (non définie) comme facteur significatif d'IMF ($p < 0,001$), tandis que le score d'Apgar à 1 mn < 6 n'était pas significatif. Il n'a pas été trouvé d'étude concernant la seule tachycardie fœtale (hormis les études en lien avec la fièvre maternelle qui agit sur ce facteur).

— *Sexe du nouveau-né*

Peu d'études analysent le sexe du nouveau-né. Pour Korbage de Araujo (102) il n'y avait pas de différence entre garçons et filles chez des prématurés.

— *Épidémies d'IMF*

Des séries d'IMF ont été publiées surtout à SB (40), 3 cas groupés de méningites avec SB de type III en 6 jours (130), 4 cas de septicémie en 3 semaines avec un SB de type III (131), 5 cas de SB de type Ib/c en une semaine (132). Aucune cause n'a été identifiée. Une épidémie de 23 cas, de SB de différentes souches, a été publiée (95). Il s'agit de probables transmissions horizontales, sans doute nosocomiales, qui sortent des objectifs de ce document.

II.1.5. Conclusion sur les facteurs anamnestiques

Deux situations peuvent être observées : l'une dans le cadre d'une politique de prévention du SB, l'autre en fonction d'un ou des facteurs de risques anamnestiques.

— *Critères reconnus dans le cadre de la prévention des infections materno-fœtales à Streptocoque B*

Le tableau 11 montre le taux d'attaque d'infection en fonction de la colonisation maternelle et de l'existence de facteurs de risques. Le taux d'attaque global de l'infection materno-fœtale à Streptocoque B est de 3 ‰, alors qu'il est de 13,6 ‰ en cas de Streptocoque B + chez la mère et de 0,5 ‰ en cas de Streptocoque B négatif. D'autre part, en l'absence de facteurs de risques et de colonisations, persiste un risque d'infection de 0,3 ‰ (1 pour 5 292 naissances ou, par extension, 3 pour 10 000 naissances) qui représente 6,2 % des infections.

Tableau 11. Risque d'infection néonatale à Streptocoque B suivant les stratégies, d'après CDC, 1996 (3) et Boyer, 1985 (97).

STATUT VIS-A-VIS DU RISQUE	Nombre ISB**	Naissances	Taux d'attaque ISB** (‰)	Naissances concernées (%)	Taux sur les ISB** (%)
Population	16	5 292	3,0	100 %	100
Colonisation +	14	1 029	13,6	19,4 %	87,5 %
Colonisation -	2	4 263	0,5	80,7 %	12,5 %
Facteurs de risques +	11	1 311	8,4	24,7 %	68,8 %
Facteurs de risques -	5	3 981	1,3	75,2 %	31,3 %
Colonisation + et facteurs de risques +	10	245	40,8	4,6 %	62,5 %
Colonisation + et facteurs de risques -	4	784	5,1	14,8 %	25,0 %
Colonisation - et facteurs de risques +	1	1 066	0,9	20,0 %	6,2 %
Colonisation - et facteurs de risques -	1	3 197	0,3	60,0 %	6,2 %

* Facteurs de risques de l'étude : RPM > 12 h, prématurité < 37 SA, fièvre maternelle $> 37^{\circ}5$ C ; ** ISB : infection à Streptocoque B.

Les critères anamnestiques proposés par le CDC en 1996 (3) puis révisés en août 2002 (13) sont destinés à mettre en route une antibioprofylaxie *per partum* chez la parturiente. Ils sont basés sur deux stratégies possibles pour lesquelles une préférence a été faite en 2002 : l'une dite «de dépistage» qui repose sur la mise en évidence du Streptocoque B chez la mère et qui est la seule indiquée à l'heure actuelle, et l'autre, non recommandée désormais, dite «facteurs de risque» qui réunissait les facteurs d'exposition à l'infection du nouveau-né. Les recommandations du CDC ne s'appliquent à la conduite à tenir *post-partum* auprès du nouveau-né qu'en cas de traitement maternel pour le SB.

- Critères basés sur le dépistage maternel

Les indications et les conditions de réalisation du dépistage du Streptocoque B chez la mère ont été décrites et analysées en 2001 par l'ANAES (1). La recherche doit être réalisée en fin de grossesse entre 34 et 37 SA selon une méthode rigoureuse pour toutes les femmes enceintes. Le résultat doit être disponible au moment de l'accouchement. Les parturientes suivantes n'ont pas besoin de dépistage (traitement *per partum* indiqué de toute manière) : bactériurie à Streptocoque B pendant la grossesse, antécédents d'infection à Streptocoque B chez un enfant antérieur, accouchement prématuré.

Les femmes qui doivent recevoir un antibiotique *per partum* sont les suivantes :

- bactériurie à Streptocoque B pendant la grossesse, antécédents de Streptocoque B à une grossesse antérieure et accouchement avant 37 SA ;
- prélèvement vaginal positif à Streptocoque B ;
- prélèvement non fait ou résultat du prélèvement non connu avec température maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et/ou rupture des membranes ≥ 18 heures.

- Critères basés sur des facteurs de risque d'infection

Les facteurs retenus sont les suivants : bactériurie à Streptocoque B pendant la grossesse, antécédents de Streptocoque B à une grossesse antérieure, accouchement avant 37 SA, ouverture prolongée de la poche des eaux > 18 h, fièvre maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Un traitement antibiotique *per partum* est indiqué lorsqu'au moins un facteur est présent.

Le *tableau 12* montre les avantages des différentes stratégies en termes de taux de patientes traitées et de taux de patients prévenus par cas traités.

Tableau 12. Efficacité des différentes stratégies de prévention de l'infection à SB d'après Benitz, 1999 (80).

Critères	AAP, 1992 (60)	CDC-AAP- ACOG, 1996 (75)	CDC-AAP-ACOG, 1996 (3)	Gotoff et Boyer, 1997 (133)	Prophylaxie généralisée
Dépistage SB Grossesse	Culture recto- vaginale à 28 SA	Aucun	Culture recto-vaginale à 35-37 SA	Culture recto- vaginale à 35-37 SA	Aucun
ATB prophylaxie <i>per partum</i>	Dépistage + ET AG < 37 SA et facteurs de risques*	AG < 37 SA ET facteurs de risques*	Dépistage + OU AG < 37 SA OU facteurs de risques* OU facteurs inconnus	Dépistage + ET facteurs de risques* OU absence de dépistage	
ATB prophylaxie néonatale	---	---	---	Dépistage SB	---
Patientes traitées	3,7 %	17,1 %	30,7 %	32,3 %	100 %
Patientes traitées par cas prévenus	38	106	136	142	415
Taux de cas prévenus / cas ISB	32,9 %	53,8 %	75,1 %	75,6 %	80,2 %
Coût par cas prévenus	22 215 \$	3 067 \$	11 925 \$	9 720 \$	12 049 \$

* ouverture prolongée de la poche des eaux > 18 heures ou fièvre *per partum* $> 38^{\circ}\text{C}$. AG : âge gestationnel. ISB : infection à streptocoque du groupe B. ATB prophylaxie : antibioprofylaxie.

Le traitement maternel antibiotique *per partum* est administré selon les modalités suivantes : soit pénicilline G par voie IV (5 MU pour la première dose et 2,5 MU toutes les 4 heures), soit ampicilline (2 g pour la première dose et 1 g pour les doses suivantes toutes les 4 heures) jusqu'à la naissance. En cas d'allergie à la pénicilline, une alternative est basée sur clindamycine (900 mg IV toutes les 8 heures) ou érythromycine (500 mg IV toutes les 6 heures).

Les protocoles de traitement antibiotique *per partum* sont jugés efficaces à la suite d'études mises en route depuis 1996 (3, 6, 16, 19, 55, 80, 109, 118, 121, 134-136). Ce sont le plus souvent des études avant-après, de niveau 2 ou 3 de preuve (135, 137).

— *Critères en dehors d'une politique de prévention des infections à SB*

L'inventaire des signes anamnestiques maternels et néonataux montre le paradoxe suivant : les signes les plus volontiers associés à une infection néonatale sont assez rares tandis que les signes associés plus faiblement sont plus fréquents. Dans ces conditions, sur le plan pratique, une indication de traitement antibiotique, chez la mère et/ou le nouveau-né, ne se discute guère dans le premier cas, et le nombre de nouveau-nés infectés est faible en nombre absolu. Dans le deuxième cas, le traitement antibiotique pose problème en raison du risque faible, mais la prévalence de la prescription antibiotique peut être élevée.

- Critères à très haut risque d'infection

Certains auteurs ont établi des critères à très haut risque d'infection (*tableau suivant*) (57) de l'ordre de 80 ‰ à 500 ‰ (8 % à 50 %) mais les prévalences sont de l'ordre de 1 à 2,5 % ou moins.

Tableau 13. Facteurs associés à un très haut risque d'infection à SB, d'après Benitz, 1999 (57).

Critère	Prévalence	Taux d'attaque	Références
Jumeau avec ISB	< 0,1 %	400 ‰	
Rupture prématurée des membranes	< 0,5 %	330 – 500 ‰	
Chorio-amnionite	1-4 %	60 – 200 ‰	
Bactériurie pendant la grossesse en cours	2,5 %	80 ‰	
Antécédent d'un autre enfant avec ISB	< 1 %	?	

- Critères de haut risque d'infection

Les deux tableaux suivants font état de facteurs anamnestiques à prévalence souvent élevée (de 4 % à 20 %) avec des risques d'IMF évalués par des OR supérieurs à 5 (sauf pour la fièvre à 37°C et la prématurité < 37 SA, mais avec des OR de 4,0) : prélèvements vaginaux, âge gestationnel, ouverture prolongée de la poche des eaux, chorio-amnionite, fièvre maternelle. La prématurité, de manière générale, semble être une prématurité non induite. La bactériurie peut être assimilée aux prélèvements vaginaux positifs.

Tableau 14. Facteurs de risques d'IMF selon l'anamnèse maternelle, d'après Benitz, 1999 (57) sur la base d'un taux d'attaque d'ISB de 3 ‰ naissances vivantes (données modélisées).

Facteur	Catégorie	Prévalence (%)	OR
Culture vaginale à la naissance	SGB négatif	85,3	1
	SGB faible	4,1	97
	SGB fort	10,5	247
	SGB présent	14,7	204
Culture recto-vaginale à 28 SA	SGB négatif	76,6	1
	SGB positif	22,6	9,6
	Déjà né	0,8	51,7
Culture recto-vaginale à 36 SA	SGB négatif	69,3	1
	SGB positif	20,4	26,7
	Déjà né	10,3	32,9
SB à l'accouchement	SGB négatif	83,4	1
	SGB positif	16,6	15,4
Poids de naissance	> 2500 g	93,8	1
	500 – 1000 g	0,6	24,8
	1001 – 1500 g	0,8	7,4
	1501 – 2000 g	1,3	8,2
	2001 – 2500 g	3,4	3,9
	≤ 2500 g	6,2	7,4
Prématurité	≥ 37 SA	89,7	1
	< 37 SA	10,3	4,8
	< 28 SA	0,8	21,7
	28 – 30 SA	0,9	10,0
	31 – 33 SA	2,1	4,6
	34 – 36 SA	6,5	2,2
AG et poids de naissance	Terme ou > 2500 g	96,1	1
	< 37 SA et ≤ 2500 g	3,9	11,4
OPPDE	≤ 18 heures	87,5	1
	> 18 heures	12,5	7,3
Fièvre <i>per partum</i>	≤ 37°5 C	94,3	1
	> 37°5 C	5,7	4,0
Chorio-amnionite	Non	90,0	1
	Oui	10,0	6,4
Fièvre + OPPDE + prématurité	Non	82,9	1
	Un ou plusieurs	17,1	9,7
Fièvre + OPPDE + à terme	Non	82,9	1
	Un ou plusieurs	6,8	11,5

SA : semaine d'aménorrhée. AG : âge gestationnel. OPPDE : ouverture prolongée de la poche des eaux.

On peut ranger dans ce chapitre de haut risque d'infection, la notion de 2 ou plusieurs facteurs de risque chez la même parturiente : certains facteurs semblent multiplicatifs (31, 57, 97) (tableau 14). Enfin, une des rares analyses multivariées en population est rapportée au tableau 15 avec 62 enfants infectés sur 18 299 naissances (96).

Tableau 15. Facteurs d'infection néonatale tout germe*, d'après Escobar, 2000 (96).
Mère n'ayant pas reçu d'antibiotiques *per partum* (42 mères des 62 enfants infectés)

Premier modèle	OR	IC 95 %
Chorio-amnionite	2,40	1,15 – 5,00
Nombre de neutrophiles bas/âge	2,84	1,50 – 5,38
Enfant initialement asymptomatique	0,26	0,11 – 0,63
Liquide amniotique méconial	2,23	1,18 – 4,21

Deuxième modèle (sans la chorio-amnionite)	OR	IC 95 %
Température <i>antepartum</i> $\geq 38^{\circ}6$ C	5,78	1,57 – 21,29
OPPDE ≥ 12 heures	2,05	1,06 – 3,96
Nombre de neutrophiles bas/âge	2,82	1,50 – 5,34
Enfant initialement asymptomatique	0,27	0,11 – 0,65
Liquide amniotique méconial	2,24	1,19 – 4,22

Mère ayant reçu des antibiotiques *per partum* (20 mères des 62 enfants infectés)

Premier modèle	OR	IC 95 %
Nombre de neutrophiles bas/âge	3,55	1,43 – 8,84
Enfant initialement asymptomatique	0,36	0,14 – 0,96
Liquide amniotique méconial	2,73	1,08 – 6,94

Deuxième modèle (sans la chorio-amnionite)	OR	IC 95 %
Température <i>antepartum</i> $\geq 38^{\circ}6$ C	3,50	1,30 – 9,42
Nombre de neutrophiles bas/âge	3,60	1,45 – 8,96

* Facteurs introduits dans le modèle : « origine », âge maternel (≤ 20 , 21-30, ≥ 31 ans), chorio-amnionite, durée de l'ouverture prolongée de la poche des eaux (≤ 11 , 12-17, ≥ 18 heures), état clinique de l'enfant, anesthésie péridurale, diabète maternel, drogues illégales maternelles, pré-éclampsie, nombre de leucocytes pour l'âge chez l'enfant, âge gestationnel (< 37 SA, ≥ 37 SA), PN (< 2500 , ≥ 2500 g), parité (primipare, multipare), délai de l'antibiotique avant la naissance (≥ 4 , < 4 heures), liquide amniotique teinté (ou méconial), quantité de liquide amniotique (oligo-, hydramnios), anomalies obstétricales (placenta praevia, décollement placentaire, rupture utérine, procidence du cordon), mode de naissance (voie basse, césarienne).

- Critères de faible risque d'infection

Les autres signes suivants représentent des risques faibles ou non évalués, même si leur prévalence peut être élevée : jeune âge maternel ou problèmes sociaux/jeune âge, liquide amniotique teinté, anomalies du rythme cardiaque fœtal, durée du travail long, gestes et manœuvres endo-utérins...

Au total, le groupe de travail classe les facteurs anamnestiques selon deux catégories de risques d'IMF :

- **des critères « majeurs » :**
 - un tableau évocateur de chorio-amnionite (grade A) ;
 - un jumeau atteint d'une infection materno-fœtale (grade A) ;
 - la température maternelle avant ou en début de travail $\geq 38^{\circ}C$ (grade A) ;
 - la prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée (SA) ;
 - une durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures (grade A) ;
 - la rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA (grade A) ;
 - en dehors d'une antibioprofylaxie maternelle complète (grade A) :
 - un antécédent d'infection materno-fœtale à SB,

- un portage vaginal de SB chez la mère,
 - une bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse.
- **des critères « mineurs » :**
 - une durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux ≥ 12 h mais < 18 h ;
 - une prématurité spontanée < 37 SA et ≥ 35 SA ;
 - des anomalies du rythme cardiaque fœtal ou asphyxie fœtale non expliquée ;
 - un liquide amniotique teinté ou méconial.

Les critères suivants ne sont pas retenus en raison de l'absence de liens reconnus ou en raison de l'absence de preuves (facteurs de confusion probables) : origine sociale, âge maternel, niveau social, qualité du suivi de grossesse, antécédents de fausses couches ou d'avortements sans lien avec une infection, antécédents de MST, parité, corticoïdes maternels, grossesse multiple sans autre enfant infecté, durée du travail, déclenchement de travail sans infection, MAP, gestes endo-utérins et touchers vaginaux, anomalie du rythme cardiaque fœtal et « asphyxie fœtale » sans infection, sexe, retard de croissance intra-utérin. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser le rôle de certains critères, le plus souvent mal définis.

II.2. Signes cliniques chez le nouveau-né

II.2.1. Enjeux

Malgré une politique de prévention de l'infection materno-fœtale à SB ou à d'autres germes (3, 15, 16, 19, 103, 118, 133), des nouveau-nés peuvent présenter des signes cliniques d'infection bactérienne précoce. Les raisons principales sont l'absence de prélèvements, l'absence de transmission des résultats, l'absence de traitement en cas de positivité ou la durée trop courte du traitement prophylactique (103).

Pour les autres germes, le dépistage systématique n'est pas recommandé et la prise en compte de facteurs anamnestiques, entraînant un traitement préventif, n'empêche pas que des enfants présentent des signes cliniques.

II.2.2. Conditions pour le diagnostic clinique

Le dépistage de signes cliniques chez un nouveau-né doit être **le plus précoce possible** afin de mettre en route un traitement probabiliste après la pratique des examens complémentaires. Une attention toute particulière est à instaurer chez les nouveau-nés dont les mères présentaient des signes anamnestiques et qui sont gardés en maternité.

La surveillance des nouveau-nés en maternité repose sur deux principes généraux en rapport avec **l'organisation des soins** et **la compétence des professionnels**. Une formalisation de l'organisation doit être établie dans chaque maternité et chaque centre de soin conformément aux recommandations de l'Accréditation et selon les décrets de Périnatalité de 1998 (cf. V.4.1).

L'organisation est basée sur la rapidité de la transmission des informations des soignants (puéricultrices, sages-femmes, infirmières, auxiliaires de puériculture...) ou des parents, sur la disponibilité des soignants et des médecins leur permettant à toute heure et rapidement de mettre en place une stratégie de traitement ou de transfert. La perception de signes cliniques, souvent mineurs, nécessite une grande expérience des professionnels exerçant en maternité. La formation de nouveaux arrivants doit être organisée.

II.2.3. Valeur des signes cliniques

Les signes cliniques sont peu spécifiques et un traitement antibiotique est plus efficace s'il est prescrit tôt, prévenant ainsi l'apparition de signes graves ou des localisations associées à des décès ou des séquelles. L'enjeu des signes est ainsi le suivant :

- les cliniciens ont l'habitude de considérer que « *tout nouveau-né qui va mal, surtout sans raison apparente, est a priori suspect d'infection* » (54). Autrement dit, la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) des signes cliniques sont très faibles et le nombre d'enfants traités est sans doute trop important. Pour améliorer cette VPP, des scores ont été proposés permettant d'établir un risque d'infection, mais sans étude prospective valide (52, 138).

- l'absence de signes ne va pas contre une infection en cours ou à venir (sensibilité et VPN faible), mais un traitement précoce est efficace et évite l'apparition de formes graves.

- la valeur des signes dépend de la population sur laquelle est faite l'étude : si la population est représentée par des nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie ou en réanimation néonatale, la prévalence de l'infection est élevée et les VPP seront plus élevées. *A contrario*, s'il s'agit de populations plus larges avec des nouveau-nés en maternité, la prévalence des signes est plus faible de 0,5 à 3 % et les indices sont différents avec des VPP plus basses.

De manière générale, il existe peu de références pour la valeur diagnostique de chacun de ces signes. Une étude a été menée en 1999 (139) avec 83 nouveau-nés répartis en 49 % d'infections certaines et 11 % d'infections probables, et 40 % sans infection. Les signes ont été notés soit par les mères soit par les soignants. En régression logistique, les meilleurs signes pour l'infection bactérienne sévère ont été la fièvre et « nouveau-né pas bien ».

II.2.4. Signes cliniques évocateurs

Les signes cliniques chez les nouveau-nés pouvant évoquer une IMF sont les suivants (2, 24, 52, 54, 71, 140, 141) :

- fièvre (> 37°8) ou hypothermie (< 35°C), ou, en cas de réglage automatique d'un incubateur, modification de la température de régulation ;
- signes généraux : difficultés à téter, nouveau-né « n'allant pas bien » ;
- signes hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, cyanose des extrémités, augmentation du temps de recoloration capillaire, désaturation, choc (fréquence cardiaque > 180/mn), pression artérielle moyenne anormale ;
- signes respiratoires : geignements, difficultés respiratoires avec tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, apnées ;
- signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de conscience, convulsions ;
- signes cutanés : ictère précoce, purpura, éruption, cyanose ;
- signes digestifs : vomissements, météorisme abdominal, hépato-splénomégalie.

Tableau 16. Signes cliniques pour 83 nouveau-nés atteints d'IMF, d'après Töllner, 1982 (138).

Signes cliniques	Avant la maladie	Début de la maladie	% début
Coloration cutanée			
- normale	40	10	
- couleur « gris-vert »	1	36	78 %
Microcirculation			
- normale	22	14	
- marbrure, temps > 1 sec	0	12	46 %
Hypotonie musculaire			
- non	30	16	
- réduite, aucun mouvement	0	19	54 %
Bradycardie	46	38	
- non	0	12	24 %
- pouls < 80 avec signes cliniques			
Apnées	36	29	
- non	0	12	29 %
- durée > 20 secondes			
Palpation du foie	34	26	
- 0 – 2 cm	5	9	26 %
- plus de 2 cm			
Signes gastro-intestinaux	51	42	
- aucun	0	11	21 %
- vomissements, résidus, distension abdominale, diarrhée			

Une équipe (138) a établi une liste de signes avant la maladie et au début de la prise en charge, sans établir de validité des signes. Une autre étude fait état d'un score de signes cliniques et d'examens complémentaires avec un seuil à 5 et 10 (142), mais il n'y a pas d'indices de sensibilité et la validation concerne la même population d'étude. D'autres ont étudié d'autres signes cliniques : nouveau-nés de poids de naissance ≥ 2000 g (avec 18 299 nouveau-nés et 62 IMF) (96), prévalence de la fièvre (143) (niveau 1) sur 10 092 nouveau-nés à terme (Se : 91 % ; Sp : 99,1 % ; VPP : 10 %).

Tableau 17. Signes cliniques de nouveau-nés avec ISB selon l'âge gestationnel à l'admission en unités de soins intensifs d'après Weisman, 1992 (38).

Signes	Nouveau-nés à terme n = 149	Prématurés n = 96
Détresse respiratoire	40 %	43 %
Cyanose	28 %	39 %
Apnée et/ou bradycardie	19 %	36 %
Perfusion périphérique faible	22 %	44 %
Hypotension	22 %	33 %
TA moyenne	49,7 \pm 1,3	36,7 \pm 1,3
Trouble du tonus	33 %	48 %
Irritabilité	10 %	1,2 %
Fièvre > 37°2 C	12 %	1 %
Hypothermie < 36°C	3,4 %	13 %
Asymptomatique	22 %	0 %

II.2.5. Moment d'apparition des signes cliniques

Selon Lejeune (18), sur 96 243 naissances dans 10 maternités parisiennes de 1988 à 1992 (et de 1990 à 1992 pour une maternité), 42 cas : 14 de nouveau-nés décédés ou 28 survivants ventilés ont été analysés (incidence de 0,4 pour mille) : 71 % des nouveau-nés ont présenté des formes cliniques avant la 1^{re} heure et 21 % entre la 1^{re} et la 6^e heure; 100 % étaient symptomatiques avant la 12^e heure. Le taux de transfert des enfants prématurés ou de toute manière traités n'est pas connu.

La nécessité de reconnaître précocement les signes cliniques en cas d'infection materno-fœtale est bien établie. La surveillance, surtout dans les 12 premières heures, et, en général, au cours du séjour du nouveau-né en maternité ou en centre de soins, est impérative pour la reconnaissance précoce des signes cliniques.

II.2.6. Méningites

Les signes cliniques de méningites ne sont pas spécifiques : fièvre, irritabilité, troubles circulatoires périphériques, choc, somnolence, hypertension intracrânienne, hypotonie, pauses respiratoires, convulsions (37, 73, 144). À signaler qu'en cas de méningites (74), 38,8 % des cas avaient des signes anamnestiques à l'accouchement : césarienne, instrument, Streptocoque B vaginal, liquide amniotique méconial. Par ailleurs, 50 % avaient eu un antibiotique à la naissance.

II.2.7. Rôle d'un traitement *per partum*

En étude de population, les résultats d'un traitement antibiotique *per partum* ont été évalués aux États-Unis depuis 1996 et ont montré une baisse de l'incidence de l'infection materno-fœtale à SB (3, 15, 54).

Cependant, à un niveau individuel, des nouveau-nés peuvent présenter des IMF (45). Dans cette dernière étude, 31 nouveau-nés sur 319 (10 %), dont les mères ont reçu des antibiotiques pour facteurs de risques, sont infectés avec 84,9 % de signes dans les 6 heures et tous avant 24 heures. *A contrario*, 90 enfants nés de mères sans facteurs de risques et sans antibiotique *per partum* présentaient des signes cliniques dans un délai légèrement plus long.

Tableau 18. Caractéristiques des nouveau-nés infectés en fonction de facteurs de risques maternels et d'un traitement antibiotique *per partum*, sur 319 nouveau-nés dans une population de 277 912 naissances, d'après Bromberger, 2000 (45).

Signes cliniques	Facteurs de risque présents et ATB + n = 33	Facteurs de risque présents et ATB - n = 48	Facteurs de risque et ATB - n = 91	Total avec culture positive SB n = 172
Moment d'apparition				
0 - 6 h	28 (84,9 %)	37 (77,1 %)	73 (80,2 %)	138 (80,2 %)
> 6-24 h	3 (9,1 %)	2 (4,2 %)	13 (14,3 %)	18 (10,5 %)
> 24-48 h	0	3 (6,3 %)	3 (3,3 %)	6 (3,5 %)
> 48 h		1 (2,1 %)	1 (1,1 %)	2 (1,2 %)
Sans signes	2 (6,1%)	5 (10,4 %)	1 (1,1 %)	8 (4,7 %)
Temps médian (heures)	0,5 heures	0,4 heures	2,0 heures	1,2 heures
Étendue du temps	0 – 19,7	0 – 49,6	0 – 100,3	0 – 100,3

ATB : antibiotique.

Il n'y a pas d'autre étude valide sur les conséquences individuelles d'une ATB *per partum* sur le risque d'IMF du nouveau-né et le moment d'apparition des signes cliniques.

III. QUEL BILAN BIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?

III.1. Hémogramme : leucocytes, neutrophiles, rapport neutrophiles immatures / neutrophiles totaux

Si les trois lignées médullaires peuvent être touchées lors de l'infection néonatale, les anomalies les plus intéressantes pour le diagnostic de l'infection concernent la lignée granuleuse. Cependant en plus des variations liées à l'âge gestationnel, il existe d'importantes modifications physiologiques de cette lignée au cours des premiers jours de vie.

Une leucopénie ou leucocytose ($< 5\ 000/\text{mm}^3$ ou $\geq 25\ 000/\text{mm}^3$ à la naissance ou $\geq 30\ 000$ à 12-24 heures de vie ou $\geq 21\ 000/\text{mm}^3$ à 48 heures ou plus) présentent une sensibilité médiocre pour le diagnostic de l'infection, variant de 18 à 44 % selon les études. Des valeurs normales de référence ont été établies par Manroe (145) en ce qui concerne les neutrophiles totaux (T), les neutrophiles immatures (I) et leur rapport (I/T). Elles ont été affinées par Mouzinho (146) pour les prématurés et hypotrophes sévères. L'intérêt de valeurs de référence pour cette catégorie de nouveau-nés a été confirmé par l'étude de Engle (147).

Tableau 19. Valeur absolue des neutrophiles totaux et des neutrophiles immatures/mm³, chez les nouveau-nés à terme et chez les prématurés.

	Manroe, 1979 (145)	Mouzinho, 1994 (146) Valeurs minimales de référence pour les prématurés et hypotrophes sévères
valeur absolue des neutrophiles totaux/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - à la naissance : $\approx 1\ 800$ à $6\ 000$ - pic à 12-14 heures de vie $\approx 8\ 000$ à $14\ 000$ - à 60 heures de vie $\approx 3\ 000$ à $7\ 500$ - de 60 à 120 heures de vie $\approx 2\ 400$ et $7\ 000$ (avec un minimum de $1\ 750$ à 72 heures de vie et une valeur stable maximale de $5\ 400$ atteinte au bout de 120 heures de vie) 	<ul style="list-style-type: none"> - à la naissance : ≈ 500 - pic à 18-20 heures de vie : $\approx 2\ 200$ - diminution jusqu'à $1\ 100$ pendant les 40 heures suivantes
valeur absolue des neutrophiles immatures/mm ³	Pas de valeurs limites inférieures <ul style="list-style-type: none"> - à la naissance $\approx 1\ 100$ - à 12 heures de vie $\approx 1\ 500$ - à 60 heures de vie ≈ 600 - de 60 à 120 heures de vie diminution de 600 à 500 	Idem Manroe, 1979 (145)
I / T	Maximum durant les 24 premières heures $0,165$ puis diminution progressive à $0,13$ à 60 heures et reste stable jusqu'à 120 H	Idem Manroe, 1979 (145)

T : neutrophiles totaux. I : neutrophiles immatures.

Le nombre de neutrophiles dépend du moment du prélèvement sanguin par rapport au stade évolutif de l'infection et manque de sensibilité; d'où la nécessité de répéter les déterminations (148).

Une neutrophilie est presque aussi fréquente en cas d'infection (58 %) qu'en son absence (42 %) et elle est encore moins prédictive lorsqu'elle est associée à une maladie hémolytique (145). Si la neutropénie semble beaucoup plus intéressante que la neutrophilie pour le

diagnostic de l'infection, elle n'est pas spécifique à cette dernière et peut s'observer en cas de toxémie gravidique maternelle, de souffrance fœtale aiguë sévère, d'hypotrophie, et d'hémorragie intraventriculaire (145).

De même l'élévation du rapport I / T ($\geq 0,2$) n'est pas spécifique à l'infection et peut se retrouver en cas d'hypoxie, d'hyperthermie maternelle ou de travail prolongé (145). Le rapport I / T nécessite au préalable, un comptage microscopique sur frottis sanguin, des polynucléaires neutrophiles immatures dont les « *band cells* » (polynucléaires non segmentés ayant un noyau dont la partie la plus étroite n'est jamais inférieure au tiers des parties les plus larges). Ce comptage est consommateur de temps et Schelonka (149), dans une étude prospective faite sur une lecture microscopique de 100 frottis sanguins par 4 hématologues (≥ 17 ans d'expérience) met en évidence un manque de reproductibilité entre évaluateurs, entraînant des interprétations différentes du rapport I / T.

Certains auteurs ont élaboré des scores hématologiques de diagnostic combinant ces différentes analyses. Rodwell (150, 151) préconise l'utilisation d'un score hématologique qui prend en compte les leucocytes totaux, les neutrophiles totaux, les neutrophiles immatures, le rapport I / T, la présence ou l'absence de vacuoles de dégénérescence dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et l'éventualité d'une thrombopénie. Un score ≥ 3 identifierait la majorité des nouveau-nés avec infection certaine ou probable.

Tableau 20. Score hématologique identifiant une infection chez le nouveau-né selon Manroe, 1979 (145).

	Anomalie	Score
I / T	Augmentation	1
Polynucléaires neutrophiles totaux	Augmentation ou diminution	1 (si pas de polynucléaires neutrophiles matures sur le frottis alors score = 2)
I / M (polynucléaires neutrophiles immatures/ matures)	$\geq 0,3$	1
Polynucléaires neutrophiles immatures	Augmentation	1
Leucocytes totaux	Diminution ou augmentation ($< 5\ 000/\text{mm}^3$ ou $\geq 25\ 000 / \text{mm}^3$ à la naissance ou $\geq 30\ 000$ à 12-24 heures de vie ou $\geq 21\ 000 / \text{mm}^3$ à 48 heures ou plus)	1
Vacuoles de dégénérescence dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (quantifiées de 0 à 4 +)	$\geq 3+$	1
Plaquettes	$\leq 150\ 000 / \text{mm}^3$	1

T : neutrophiles totaux. I : neutrophiles immatures.

L'hémogramme et les valeurs des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux, des neutrophiles immatures, le rapport I / T sont très peu contributifs au diagnostic de l'infection néonatale.

Tableau 21. Performances diagnostiques de la numération des leucocytes, des neutrophiles totaux et rapport neutrophiles immatures/neutrophiles totaux dans l'infection bactérienne du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ contrôles	Anomalies hématologiques	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Squire, 1979 (152)	NN décédés dans les 72 H après leur naissance et classés après autopsie en infectés n = 39 et non infectés n = 50	Inflammation +/- extensive à l'autopsie et /ou cultures <i>post-mortem</i> positives	23/44	Neutrophiles totaux < 5000/mm ³ ou > 24000/mm ³	13	83	43	49	0,75	1,05
				« <i>bands cells</i> anormaux »	61	83	78	68	3,50	0,47
				PQ < 150 000/mm ³	61	78	74	67	2,80	0,50
Voorra, 1982 (143)	NN à terme admis en réanimation néonatale pour fièvre n = 100	Signes cliniques et hémoculture positive	9/50	leucocytes < 5000/mm ³	22	98	67	88	11	0,79
Krediet, 1992 (153)	NN < 48 H de vie admis en réanimation néonatale n = 107	Signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs et/ou pneumonie (AT + radio + signes cliniques positifs)	14/49	I/T ≥ 0,2	86	51	41	69	1,76	0,28
Seibert, 1990 (154)	NN de 23 à 31 sem avec syndrome de détresse respiratoire à la naissance	Signes cliniques et hémoculture positive n = 8 Signes cliniques et AT positive avec pneumonie mais hémoculture, LCR, et ECBU stériles n = 28	36/89	leucocytes < 5000/mm ³ ou > 20000/ mm ³ ou I/T ≥ 0,2	58	76	50	82	2,42	0,55
Misra, 1989 (155)	NN < 7 j n = 128	Signes cliniques et hémoculture positive	33/50	I/T ≥ 0,2	92	79	73	94	3,41	0,10
				Leucocytes < 5000	62	88	85	69	5,16	0,43
				PQ < 150 000	64	79	73	70	3,04	0,45
				leucopénie+thrombopénie	53	96	94	61	13	0,49
				I/T+leucopénie	62	96	94	69	15,5	0,39
I/T+ thrombopénie	61	83	79	68	3,58	0,47				
I/T+leucopénie+ thrombopénie	58	82	77	65	3,22	0,51				

Tableau 21 (suite). Performances diagnostiques de la numération des leucocytes, des neutrophiles totaux et rapport neutrophiles immatures/neutrophiles totaux dans l'infection bactérienne du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Anomalies hématologiques	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Peakman, 1992 (156)	NN de 25 à 40 sem admis en réanimation néonatale	hémoculture ou LCR ou ECBU positifs /ou > 1 prélèvement périphérique positif	17/14	Neutrophiles totaux < 2000 : mm ³ ou > 7500 / mm ³	29	64	36	57	0,82	1,10
				PQ < 150000/mm ³	6	84	20	57	0,39	1,1
				Leucocytes totaux < 5000 / mm ³ ou > 20000 / mm ³	18	76	33	58	0,74	1,08
Rodwell, 1993 (150)	NN n = 545 à terme n = 455 prématurés	hémoculture ou LCR positif ou autopsie mettant en évidence une infection n = 18 signes cliniques mais cultures négatives n = 10	28/142 évalués à un âge postnatal médian de 1 H	score ≥ 2	100	59	31	100	2,43	∞
				score ≥ 3	93	82	50	98	5,16	0,09
				score ≥ 4	50	93	58	90	7,14	0,54
				score ≥ 5	11	99	60	85	11	0,9
Philip, 1994 (157)	NN admis en réanimation néonatale	hémoculture ou LCR positifs ou pneumonie (radio + AT positives)	32/279	I/T ≥ 0,2	52	82	25	94	2,94	0,57

Tableau 21 (suite). Performances diagnostiques de la numération des leucocytes, des neutrophiles totaux et rapport neutrophiles immatures/neutrophiles totaux dans l'infection bactérienne du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Anomalies hématologiques	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Rodwell, 1988 (151)	NN admis pour suspicion d'infection n = 287 dont n = 243 < 24 H de vie et n = 55 ayant 2 à 30 j de vie	hémoculture positive ou autopsie mettant en évidence une infection n = 27 signes cliniques mais cultures négatives n = 23	27/248	I/T ↑	96	71	25	99	3,31	0,06
				Neutrophiles totaux ↑ ou ↓	96	61	20	99	2,46	0,06
				I/M ≥ 0,3	93	81	32	99	4,83	0,09
				↑ neutrophiles immatures	63	69	17	95	2,03	0,54
				Leucocytes ↑ ou ↓	44	92	36	94	5,5	0,61
				Dégénérescence des neutrophiles ≥ 3+	33	95	39	93	6,6	0,70
				PQ < 150000 / mm ³	22	99	60	93	22	0,79
				Score ≥ 1	100	41	14	100	1,69	∞
				Score ≥ 2	100	63	21	100	2,70	∞
				Score ≥ 3	96	78	31	99	4,36	0,05
Score ≥ 4	89	89	45	99	8,09	0,12				
Score ≥ 5	41	96	52	94	10,25	0,61				
Score ≥ 6	22	100	86	93	∞	0,88				
Guillois, 1994 (158)	NN admis en réanimation néonatale durant le 1 ^{er} mois de vie	hémoculture ou signes cliniques et prélèvements périphériques et maternels positifs	20/134	Neutropénie	21	99,2	70	92	21	0,79

Tableau 21 (suite). Performances diagnostiques de la numération des leucocytes, des neutrophiles totaux et rapport neutrophiles immatures/neutrophiles totaux dans l'infection bactérienne du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Anomalies hématologiques	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Berger, 1995 (148)	NN n = 195 prématurés et à terme suspects d'infection	Signes cliniques et hémoculture positive	33/106 anomalies relevées 1 à 3 j après la naissance	Leucocytes < 6000/mm ³ (ROC)	67	90	37	97	6,7	0,37
				Neutrophiles < 4000/mm ³ (ROC)	78	80	25	98	3,9	0,28
				« band cells » < 4000/mm ³ (ROC)	78	60	15	97	1,95	0,36
				I/T > 0,75 (ROC)	78	73	20	97	2,89	0,3
				« band cells » < 45 % (ROC)	67	36	8	93	1,04	0,92
				PQ < 220 000/mm ³ (ROC)	66	62	13	95	2,13	0,55

Tableau 21 (suite). Performances diagnostiques de la numération des leucocytes, des neutrophiles totaux et rapport neutrophiles immatures/neutrophiles totaux dans l'infection bactérienne du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Anomalies hématologiques	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Hachey, 1992 (159)	NN durant la 1 ^{re} semaine de vie n = 475	Hémoculture ou LCR positifs ou hémoculture négative et antigénurie SGB positive ou pneumonie confirmée ou signes cliniques et ATB en <i>intrapartum</i>	27 / 401	leucocytes totaux \geq 25000/mm ³	0	91	0	93		
				leucocytes totaux \leq 5000/mm ³	23	96	27	95	5,75	0,8
				neutrophiles totaux \leq 2000/mm ³	20	93	17	94	2,85	0,86
				neutrophiles immatures \geq 2500/mm ³	52	66	10	95	1,53	0,73
				PQ \leq 150000/mm ³	12	93	11	94	1,71	0,95
				score \geq 3	96	51	12	99	1,96	0,08
				score \geq 4	28	88	14	95	2,33	0,82
				I/T \geq 0,2	100	40	10	100	1,66	∞
				I/T \geq 0,3	92	60	14	99	2,3	0,13
				I/T \geq 0,4	72	76	17	98	3	0,37
				I/M \geq 0,3	100	40	10	99	1,66	∞
				I/M \geq 0,6	76	71	15	98	2,62	0,34
I/M \geq 1	60	84	21	97	3,75	0,48				

NN : nouveau-né. RV : Rapport de vraisemblance.

III.2. Marqueurs de l'inflammation

III.2.1. Protéine C-réactive

La protéine C-réactive (CRP) est le marqueur biologique le plus largement utilisé pour le diagnostic de l'infection bactérienne. C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui ne passe pas la barrière placentaire.

La synthèse hépatique de la CRP est déclenchée par l'IL6 après activation des macrophages. Son taux sérique s'élève entre 6 et 12 heures après le début de l'infection, d'où sa sensibilité insuffisante pour affirmer ou exclure l'infection lors d'une évaluation initiale dans les 12 premières heures de vie.

Plusieurs auteurs mettent en évidence la faible sensibilité d'un seul dosage initial de CRP par rapport à un deuxième dosage décalé de 12 à 24 heures (160-164) et montrent que des dosages séquentiels optimisent la performance diagnostique du test.

Benitz (165) dans la plus large étude publiée et évaluant, entre autre, 1 002 nouveau-nés suspects d'infection dans les 3 jours suivant leur naissance, met en évidence pour 1 seul dosage de CRP à l'évaluation initiale une sensibilité de 35 % pour les infections certaines et de 39,4 % pour les infections certaines et probables. Le calcul des rapports de vraisemblance montre qu'une seule CRP initiale normale est associée à une réduction du risque d'infection de seulement 28 % pour les infections certaines et de 34 % pour les infections certaines et probables. Une CRP 2 normale réalisée 8 à 24 heures après l'admission est associée à une réduction plus conséquente du risque d'infection : 73 % pour l'infection certaine et 90 % pour les infections certaines et probables.

Si la CRP 2 et/ou la CRP 3 sont normales, alors la réduction du risque d'infection est de 84 à 85 % pour l'infection certaine et de 97 % pour les infections certaines et probables.

Cependant des résultats anormaux de CRP sont associés à une augmentation du risque d'infection de 3 à 6 fois. Dans cette étude où 80 % des cas pour lesquels les taux de CRP ont été anormaux en l'absence d'infection (> 10 mg/l seuil établi à l'aide de la courbe ROC), les valeurs n'excédaient pas 50 mg/l, ce qui suggère que des taux élevés de façon marquée auraient une meilleure VPP. De l'avis de l'auteur, des nouveau-nés avec une élévation modérée de la CRP (autour de 20 mg/l) ne nécessiteraient pas d'emblée une antibiothérapie ; ceux avec une élévation franche devraient probablement être traités jusqu'à exclusion de l'infection sur d'autres arguments.

Benitz (165) montre également que l'omission de la CRP1 lors de l'évaluation initiale ne compromet pas l'utilité diagnostique des dosages séquentiels obtenus dans les 48 H suivantes. Cependant l'auteur souligne qu'un dosage précoce de CRP peut avoir une utilité en tant que composant d'un panel de *screening* multifactoriel. Il observe que le *timing* des dosages de CRP est important pour obtenir une performance diagnostique optimale et éviter les faux négatifs liés à un dosage trop précoce.

Par ailleurs il souligne que la variabilité des LR(+) et VPP entre les différentes études (tableau 22) pourrait être attribuée à des prévalences différentes de CRP élevées pour des causes non infectieuses (faux positifs) décrites dans la littérature: traumatismes périnataux, inhalation méconiale avec cultures négatives (148, 166, 167) et instillation de surfactant exogène naturel (168).

Essentiellement contributive au diagnostic de l'infection après les 12 premières heures de vie du fait de sa cinétique d'apparition tardive, la CRP grâce à un dosage répété dans les premières 72 heures, permet de différencier les faux négatifs (nouveau-nés

infectés avec culture négative) des vrais négatifs qui ne nécessitent pas une poursuite de l'antibiothérapie.

La surveillance de la CRP permet d'apprécier l'efficacité de l'antibiothérapie et d'en adapter individuellement la durée dans les infections probables (169-171).

Tableau 22. Performances diagnostiques de la CRP dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Technique et moment du prélèvement	Seuil en mg/l	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Magny, 1986 (172)	NN < 24 H de vie admis en réanimation néonatale n = 242	infection certaine non clairement définie	68/147	néphélométrie H < 12 H et/ou H ≤ 24	≥ 10	67,6	85,7	68	87	4,8	0,38
Mathers, 1987 (173)	NN admis en néonatalogie n = 249	signes cliniques et hémoculture positive n = 19 signes cliniques et I / T en faveur d'une infection n = 35 signes cliniques et pneumonie (AT et radio positives) n = 28	83/163	néphélométrie à l'admission H10-H14	≥ 10	22 44	97 94			7,3 7,3	0,8 0,6
				H22-H26		61	94		10,2	0,42	
Seibert, 1990 (154)	NN 23 à 31 sem avec syndrome de détresse respiratoire n = 125 admis à la naissance	signes cliniques et hémoculture positive n = 8 signes cliniques et AT positive avec pneumonie mais hémoculture, LCR, ECBU stériles n = 28	36/89	immunoturbidimétrie H < 12 H	> 10	67	82	60	86	3,7	0,4
Krediet, 1992 (153)	NN < 48H de vie admis en réanimation néonatale	signes cliniques et hémocultures ou LCR positifs et/ou pneumonie (AT+radio+signes cliniques positifs)	14/49	immunoturbidimétrie H12 et H24	> 7	43	71	36	76	1,5	0,8
Pourcyrous, 1993 (160)	NN symptomatiques à terme ou prématurés admis en réanimation néonatale n = 689	signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs et/ou pneumonie ou EUN	242/160 60 % des NN < 1 jour	Néphélométrie J1	> 9	57	8	72	79	4,7	0,49
				J1, J2 ou J3	> 9	77	76	63	85	3,17	0,30

Tableau 22 (suite). Performances diagnostiques de la CRP dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Technique et moment du prélèvement	Seuil en mg/l	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Edgar, 1994 (174)	NN suspects d'infection n = 60 dont n = 15 ≤ 48h n = 45 > 48h	signes cliniques et hémoculture positive ou anomalies des leucocytes ou des plaquettes	43/17	Néphélométrie à l'admission	> 6	35	97	83	76	11,7	0,67
Wagle, 1994 (161)	NN admis en réanimation néonatale n = 123	signes cliniques et hémoculture, LCR ou ECBU par ponction sus pubienne positifs	51/87	EIA J1	> 10	63	87	49	92	4,9	0,42
				J1 et/ou J2		90	81	48	98	4,8	0,12
Berger, 1995 (148)	NN n = 195 prématurés et à terme suspects d'infection	signes cliniques et hémoculture positive	33/106	EIA de J0 à J3 (2 à 3 dosages)	> 10	75	86	32	98	5,35	0,29
Messer, 1996 (163)	NN admis en réanimation néonatale n = 157	hémoculture ou LCR positifs/ou ≤ 3 signes cliniques et anomalies des leucocytes ou de la CRP	31/98	Néphélométrie J0	≥ 15	47	96				
				J1		83					
Kuhn, 1997 (164)	NN admis en néonatalogie ou en réanimation néonatale n = 480	hémoculture ou LCR positifs/ou signes cliniques associés à des anomalies biologiques	53/372	Néphélométrie CRP 1 < H 24	> 10	45,3	94,3	55,8	92,4	7,9	0,58
				CRP 2 > H 24		91,3	92,8	63,6	98,7	12,7	0,09

Tableau 22 (suite). Performances diagnostiques de la CRP dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Technique et moment du prélèvement	Seuil en mg/l	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Doellner, 1998 (175)	NN admis en réanimation néonatale pendant la 1 ^{re} semaine de vie n = 241	signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs/ou I/T et CRP élevés/ou radio mettant en évidence une pneumonie	24/98	immunoturbidimétrie dosage tous les jours	≥ 10	63	97	83	91	21	0,38
Berner, 1998 (176)	136 NN prématurés ou à terme suspects d'infection	signes cliniques et hémoculture positive ou ≤ 3 (I/T, CRP, pneumonie, fièvre maternelle ou ATB, ou OPDE ≥ 48H) ou / ECBU ou LG positifs	16/NS [(contrôle = non infectés (65) + contrôles (35)]?	néphélométrie sang de cordon	> 6	25	100	100	78	∞	0,75
Franz, 1999 (177)	NN < 11j de vie n = 162 dont n = 108 < 12H de vie	≥ 1 signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs n = 9 ≥ 1 signes cliniques et CRP élevé dans les 12 à 60H après le début de l'infection n = 37	46/116 infection certaine	néphélométrie	> 10	28	97	81	77	9,3	0,29

Tableau 22 (suite). Performances diagnostiques de la CRP dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Technique et Moment du prélèvement	Seuil en mg/l	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Benitz, 1998 (165)	N = 1 002 NN ≤ 3 j suspects d'infection (AG = 23-43)	signes cliniques et hémoculture LCR ou ECBU (ponction sus pubienne) positifs n = 20 signes cliniques et radio et biologie en faveur mais cultures négatives n = 74	20/928 infections certaines précoces 94/928 infection probables + certaines précoces	Néphélométrie CRP1	≥ 10	35	90	67	98,6	3,51	0,72
				CRP2		78,9	78,4	67	99,5	3,66	0,27
				la + élevée CRP 1 ou 2		88,9	73,8	60	99,7	3,4	0,15
				la + élevée CRP 1, 2 ou 3		88,9	70,5	52	99,7	3,02	0,16
				CRP1		39,4	92,5	35,2	93,6	5,26	0,66
				CRP2		92,9	83,9	35,4	99,2	5,72	0,10
				la + élevée CRP 1 ou 2		97,6	79,3	30,6	99,7	4,71	0,03
				la + élevée CRP 1, 2 ou 3		97,8	76,3	29,5	99,7	4,13	0,03
Maire, 1999 (178)	NN ≤ 24H de vie admis en néonatalogie ou en réanimation néonatale n = 102	≤ 1 : hémoculture positive - LCR ou ECBU positifs - pneumonie - signes cliniques ou anamnestiques et/ou 3 périphériques ou LG positifs et/ou 1 périphérique et PV ou ECBU maternels positifs	18/41	Néphélométrie J0	≥ 8	22	100			∞	0,78
				J1							
Heches, 2000 (179)	NN < 72 H de vie n = 246 dont 62 prématurés	non clairement défini sujets infectés sur des arguments cliniques, biologiques (CRP 48, 72H, élevée) et bactériologiques	25/211	immunoturbidimétrie H 24	≥ 10	76	96	58	95	19	0,25

Tableau 22 (suite). Performances diagnostiques de la CRP dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Technique et moment du prélèvement	Seuil en mg/l	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Døllner, 2001 (180)	NN < 1 semaine de vie n = 166	≤ 1 signe clinique et hémoculture positive	42/124	immunoturbidimétrie J1	≥ 10	53	93			7	0,51
		ou			≥ 5	70	91		7,64	0,33	
		≤ 1 signe clinique et I/T > 0,20 ou leucocytes < 0,5.10 ³ /mm ³ > 25.10 ³ /mm ³			≥ 20	28	96		6,6	0,76	
Mehr, 2001 (181)	NN < 72 H de vie n = 100	signes cliniques et cultures positives (hémoculture, LCR, ECBU)/ou pneumonie/ou EUN n = 11	11/26	immunoturbidimétrie	≥ 8	36	100	100	79	∞	0,64

J : jour. H : heure. RV : Rapport de vraisemblance.

III.2.2. Interleukines

Parmi les cytokines de l'inflammation étudiées dans l'infection précoce du nouveau-né (IL1 β , IL1 β ra, ICAM1, G-CSF, TNF α , sTNF α r, IL8, IL6), l'IL6 suivi de l'IL8 restent de loin les plus explorées.

Le premier intérêt de l'utilisation des cytokines comme marqueurs de l'infection précoce du nouveau-né est que, comme la CRP, elles ne passent pas la barrière placentaire.

Lehrnbecher, Messer et Berner (163, 176, 182) ont montré que les taux d'IL6 et d'IL8 dans le sang de cordon étaient très élevés par rapport aux taux sanguins et maternels correspondants. Ces données indiqueraient sans le prouver que la production de cytokines est d'origine fœtale.

Le deuxième intérêt est leur cinétique d'apparition rapide, avec une élévation franche de leurs taux (183), et une avance de 24 heures par rapport à la CRP pour le diagnostic de l'infection.

L'inconvénient est que leur élévation précoce est de brève durée, ce qui diminue leur sensibilité dans les 12 à 24 heures suivant le début du phénomène inflammatoire (163, 164, 175, 179, 181, 183, 184).

La sensibilité va donc varier en fonction du moment du prélèvement par rapport au stimulus infectieux.

Validité des études de la littérature :

Dans toutes les études la performance diagnostique de chaque cytokine a été comparée en aveugle avec la culture des liquides biologiques normalement stériles : hémocultures, LCR. Mais la majorité des études ont inclus dans les infections certaines les infections probables (critères cliniques et biologiques avec cultures négatives) ce qui ne correspond plus à la réalité pratique.

Les échantillons de population étudiés comprennent un éventail large d'âges gestationnels et de poids de naissance.

Shimoya (185) montre que l'administration anténatale de corticostéroïdes supprime la production fœtale d'IL8 pendant au moins 5 jours après la dernière dose. Des données telles que le prélèvement de sang de cordon veineux ou artériel, le mode de délivrance ou d'anesthésie devraient être fournies pour confirmer leur non-influence sur l'IL6 ou l'IL8 (164, 182, 186-188). L'influence de l'antibiothérapie sur le taux des cytokines a été très peu étudiée (189) : dans la plupart des études, les dosages sont effectués avant le début du traitement.

La majorité des études ont défini un seuil optimal à l'aide de la courbe ROC de façon à avoir une sensibilité et une VPN maximale. Mais certains (175, 176, 180, 184, 190, 191) n'ont pas clairement défini ce seuil.

Performance diagnostique de l'IL6 :

Les dosages de l'IL6 dans le sang du cordon montrent de façon homogène, que le taux de cette cytokine est élevé chez les nouveau-nés qui développeront une infection dans les 48 à 72 H.

L'IL6 dans le sang de cordon offrirait l'avantage d'avoir un diagnostic précoce en salle de naissance.

Ainsi Lehrnbecher, Messer, Berner, Smulian, Heches et Krueger (163, 176, 179, 182, 192-194) montrent une bonne sensibilité et VPN ainsi qu'un LR (-) bas permettant d'exclure l'infection.

Les études de Messer, Mehr et Kuhn (163, 164, 181) retrouvent des résultats similaires dans les 12 premières heures de vie et mettent en évidence une bonne sensibilité et VPN persistant jusqu'à 12 H après la naissance.

Certaines études n'ont pas réellement différencié l'infection précoce et l'infection tardive en étudiant un large échantillonnage d'âge postnatal, mais ont également retrouvé une bonne sensibilité et VPN (175, 180, 184, 190, 191, 195, 196).

Les études montrent également (cf. tableau 24) que les sensibilité et VPN sont améliorées (avec un LR(-) bas) par la combinaison de l'Il6 avec la CRP ce qui permet de diminuer les faux négatifs dus à la demi-vie courte de l'Il6.

Malgré la validité méthodologique de l'ensemble des études, la variabilité des seuils optimums obtenus et les petits échantillons de patients infectés étudiés (et donc des IC95 trop larges) ne permettent pas de réaliser une méta-analyse.

Performance diagnostique de l'IL8 :

Edgar, Lehrnbecher, Franz, Heches, Kruegger, Mehr (174, 177, 179, 181, 182, 194, 197) montrent pour l'IL8, de même que pour l'IL6, des bonnes sensibilités, VPN et LR (-) pour le diagnostic de l'infection chez le nouveau-né.

Les sensibilités et VPN sont améliorées pour la combinaison de l'IL8 et de la CRP (177).

Conclusion pour l'application du dosage sérique des interleukines en pratique clinique :

Une standardisation des techniques de dosage est nécessaire, et des études prospectives plus larges seraient souhaitables.

Actuellement l'Il6 est l'interleukine la mieux validée.

Le dosage sérique de l'Il6 dans les 12 premières heures de vie apparaît intéressant pour le diagnostic précoce de l'infection chez le nouveau-né (notamment en salle de naissance sur sang de cordon). Son élévation rapide et franche est plus performante pour différencier les nouveau-nés non infectés, des nouveau-nés qui développeront l'infection dans les 48 heures suivantes. La combinaison des dosages de l'Il6 et CRP après la 12^e heure est nécessaire pour éviter les faux négatifs liés à la demi-vie courte de l'Il6.

Tableau 23. Performances diagnostiques des interleukines dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/contrôles	Cytokines	Seuil pg / ml	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Buck, 1994 (184)	Tous les NN admis n = 222	Hémoculture positive avec anomalie des leucocytes et de la CRP dans les 24 H de l'admission	veineux périphérique	11/54	IL6 à l'admission	> 10 (non clairement défini)	73	85	50	94	4,86	0,31
Edgar, 1994 (174)	NN suspects d'infections n = 60 dont n = 15 ≤ 48H n = 45 > 48H	Signes cliniques et hémoculture positive ou anomalies des leucocytes ou des plaquettes	veineux périphérique ou artériel	43/17	IL6	ROC > 88	30	88	87	33	2,5	0,8
					IL8	ROC > 150	70	77	88	50	3	0,38
De Bont, 1994 (190)	NN suspects d'infections n = 33	Signes cliniques et hémoculture positive ou ≥ 1 anomalies des leucocytes, I/T ou CRP	veineux périphérique	15/18	IL6	(non clairement défini) > 500	80	78			3,64	0,26
					TNF α	(non clairement défini) > 70	73	94			12,2	0,29
Lehrnbecher, 1995 (192)	NN admis en néonatalogie ou en réanimation néonatale n = 46	au moins 3 signes cliniques et hémoculture ⊕ /ou anomalies des leucocytes /ou CRP élevée dans les 48 heures	sang de cordon	13/33	IL6	ROC > 150	69	91	67	100	7,7	0,34

Tableau 23 (suite). Performances diagnostiques des interleukines dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/contrôles	Cytokines	Seuil pg / ml	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Messer, 1996 (163)	131 NN prélevé systématiquement à la naissance et 157 NN admis en réanimation néonatale	Hémoculture ou LCR positifs /ou au moins 3 signes cliniques et anomalies des leucocytes ou de la CRP	sang de cordon ou prélèvement veineux périphérique	18/181	IL6	ROC ≥ 100	$\frac{100}{75}$	92	56	100	$\frac{12,5}{1,88}$	∞
				1 ^{re} heure de vie	TNF ∞	ROC > 6		69				0,36
				12 1 ^{re} heures de vie tous les infectés / contrôles 36/217	IL6	ROC ≥ 100	100	89			9,1	∞
Lehrnbecher, 1996 (182)	NN admis en néonatalogie ou réanimation néonatale n = 46	≤ 3 signes cliniques et hémoculture positive/ou anomalies des leucocytes/ou CRP élevée dans les 48H	sang de cordon	13/33	IL6	ROC > 150	69	91	75	88	7,7	0,34
					IL8	ROC > 150	69	91	75	88	7,7	0,34
Panero, 1997 (191)	NN n = 99 admis en réanimation néonatale	Signes cliniques et hémoculture positive	prélèvement veineux périphérique	≤ 48 H	IL6	ROC > 70	69	36	23	81	1,08	0,86
				> 48 H 17 / 51		ROC > 15	100	100	100	100	∞	∞

Tableau 23 (suite). Performances diagnostiques des interleukines dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/contrôles	Cytokines	Seuil r g / ml	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Kuhn, 1997 (164)	NN admis en réanimation néonatale N = 480 53/371	Prélèvements centraux positifs ou signes cliniques associés à anomalies biologiques	prélèvement veineux périphérique	H ₀ -H ₁₂ 31/308	IL6	ROC > 229	90,3	85,1	37,8	98,9	6	0,12
				H ₁₂ -H ₂₄ 16 / 33	IL6	ROC > 100	75	81,8	66,7	87,1	4,2	0,30
				H ₂₄ -H ₄₈ 11/31	IL6	ROC > 60	72,7	83,9	61,5	89,7	4,6	0,32
				admission 48/321	IL6	ROC > 150	75	81,9	38,3	95,6	1,20	0,65
Doellner, 1998 (175)	NN admis en réanimation néonatale durant la première semaine de vie n = 241	Signes cliniques et hémoculture ou LCR positif / ou I/T et CRP élevée/ou radiographie mettant en évidence une pneumonie	prélèvement veineux périphérique	24/98	IL6	≥ 20 (non clairement défini)	78	71	40	93	2,7	0,31
Berner, 1998 (176)	136 NN prématurés ou à terme	Signes cliniques et hémoculture positive ou/≤ 3 des anomalies suivantes : I/T, CRP élevés, pneumonie, fièvre maternelle ou ATB, ou OPDE > 48H ou/ECBU ou LA positifs	sang de cordon	16/NS	IL6	IL6 > 13 (non clairement défini)	87	93	76	97	12,43	0,14
				contrôle (non infectés = 66 + contrôles = 35 ?)	IL8	IL8 > 300 (non clairement défini)						
						TNF ∞	TNF ∞ > 13 (non clairement défini)	75	88	67	51	6,25

Tableau 23 (suite). Performances diagnostiques des interleukines dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/ contrôles	Cytokines	Seuil pg / ml	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Smulian, (193) 1999	NN de 28 mères avec suspicion de chorioamnionite	Hémoculture ou LCR ou cultures après autopsies positives ou signes cliniques et anomalies des leucocytes ou plaquettes/ou anomalies du LCR avec cultures négatives	sang de cordon	14/14	IL6	ROC ≥ 25	93	93	93	93	13,2	0,08
Silveira, (195) 1999	NN=117 < 5 jours de vie, admis en réanimation néonatale	Signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs (n = 13) Signes cliniques et cultures négatives (n = 53)	prélèvement veineux périphérique	66/51	IL6	ROC ≥ 32	90	43	67	79	1,88	0,23
					TNF ∞	ROC ≥ 12	88	43	68	73	1,54	0,28
Önal, 1999 (198)	NN n = 68 prématurés et à terme	Signes cliniques et hémoculture positive n = 14 Signes cliniques et I/M et CRP élevée n = 20	prélèvement veineux périphérique	34/34	IL6	≥ 20 (non clairement défini)	74	91	77	89	8,22	0,28
Franz, (177) 1999	NN < 11 jours de vie admis en réanimation néonatale n = 162 dont 108 > 12H de vie	≥ 1 signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs n = 9 ou ≥ 1 signes cliniques et CRP > 10 mg/l 12 à 60H après le début de l'infection n = 37	prélèvement veineux périphérique	46/116	IL8	ROC ≥ 70	83	76	58	92	3,45	0,22

Tableau 23 (suite). Performances diagnostiques des interleukines dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/contrôles	Cytokines	Seuil pg / ml	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Källman, 1999 (196)	NN n = 58 < 1 sem de vie admis en réanimation néonatale	≥ 3 signes cliniques, hémoculture positive et CRP > 20 n = 15 ≥ 3 signes cliniques, CRP > 20 mais culture négatives n = 15	prélèvement veineux périphérique	30/57	IL ₆	ROC > 135	97	70	63	98	3,23	0,04
Büscher, 2000 (199)	Femmes et leur NN N = 240 dont 195 documentés pour chorio amniotite 35 confirmées histologiquement	Signes cliniques et hémocultures positives/ou CRP > 2/ou leucocytes > 15000	sang de cordon	13/227	IL6	ROC > 15	54	62			1,42	0,13
Kruegger, 2001 (194)	NN admis < 48H de vie n = 171 (100 prématurés 71 à terme)	Signes cliniques et hémocultures positives ou ≤ 2 parmi : CRP > 2 (dans les 48H), I/T > 0,20 et LG, trachée, ECBU, positifs, histologie du placenta (+)	sang de cordon	Tous 39/68	IL6	ROC > 80	87	90			9	0,14
					IL8	ROC > 90	74	94			12	0,28
				Prématurés 22/37	IL6	ROC > 80	96	95			19	0,04
					IL8	ROC > 90	87	94			15	0,14

Tableau 23 (suite). Performances diagnostiques des interleukines dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/contrôles	Cytokines	Seuil pg / ml	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Mehr, 2001 (181)	NN admis en réanimation néonatale ou en néonatalogie < 72H de vie n = 100	n = 11 signes cliniques et cultures positives (hémoculture, LCR, urine) / ou pneumonie / ou EUN	prélèvement veineux périphériques	11 / 26	IL6	> 32 optimum/ ROC	90	64	53	93	2,5	0,16
					IL8	> 18 optimum / ROC	100	65	55	100	2,85	∞
Døllner, (180)	2001 NN admis en réanimation néonatale < 1 sem de vie n = 166	≤ 1 signe clinique et hémoculture positive ≤ 1 signe clinique et I/T>0,20 ou leucocytes <5.10 ³ / mm ³ ou 25.10 ³ /mm ³	prélèvement veineux périphériques	24 / 124	IL6	≥ 20 seuil non clairement défini	78	64			2,14	0,34
Heches, (179)	2000 NN < 72H de vie n = 246 dont 62 prématurés	non clairement définie « sujets infectés sur des arguments cliniques, biologiques (CRP 48-72H élevée) et bactériologiques »	Sang de cordon	25 / 211	IL6	ROC > 100	72	95	58	93	14,4	0,29
					IL8	ROC > 100	48	96	55	91	12	0,54

NN : nouveau-né. H : heure. LR : *likelihoodratio* (rapport de vraisemblance).

Tableau 24. Performances diagnostiques de la combinaison des dosages des marqueurs de l'inflammation dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/ Contrôles	Combinaison de marqueurs	Seuil	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Edgar, 1994 (174)	NN n = 60 suspects d'infection dont n = 15 ≤ 48 H et n = 45 > 48 H	Signes cliniques et hémoculture positive ou anomalies des leucocytes ou des plaquettes	veineux périphérique ou artériel	43/17	IL6	> 80 µg/ml	30	88				
					CRP	> 6 mg/l	35	97				
					IL6 + CRP		51	90			5,1	0,54
De Bont, 1994 (190)	NN suspects d'infection n = 33	Signes cliniques et hémoculture positive ou ≥ 1 anomalies des leucocytes, I/T ou CRP	veineux périphérique	33/18	IL6	> 500 µg/ml	80	78				
					TNFα	> 70 µg/ml	73	94				
					IL6 + TNFα		60	100			∞	0,4
Messer, 1996 (163)	131 NN prélevés systématiquement à la naissance et 157 NN admis en réanimation néonatale	Hémoculture ou LCR positifs ou ≤ 3 signes cliniques et anomalies des leucocytes ou de la CRP	sang de cordon ou prélèvement veineux périphérique	36/217	IL6	≥ 100 µg/ml	83	90	59	97		
					CRP	≥ 15 mg/l	47	96				
					IL6 + CRP		100			97		
Kuhn, 1997 (164)	NN admis en néonatalogie ou réanimation néonatale n = 480	Hémoculture ou LCR positifs/ou signes cliniques associés à anomalies biologiques	prélèvement veineux périphérique	H0 – H12 27/302	IL6	> 229 µg/ml	90,3	85,1	37,8	98,9		
					CRP	> 14 mg/l	45,3	94,3	55,8	92,4		
					IL6 + CRP		96,3	82,5	32,9	99,6	5,5	0,04
					IL6	> 229 µg/ml	90,3	85,1	37,8	98,9		
				H0 – H12 30 / 304	PCT	> 1 ng/ml	71	88	35,5	97		
					IL6 + PCT		93,3	78	29,5	92,2		

Tableau 24 (suite). Performances diagnostiques de la combinaison des dosages des marqueurs de l'inflammation dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/ Contrôles	Combinaison de marqueurs	Seuil	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Doellner, 1998 (175)	NN 1 ^{er} sem de vie admis en réanimation n = 241	Signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs/ou I/T et CRP élevés/ou radio mettant en évidence une pneumonie	prélèvement veineux périphérique	24/98	IL6	≥ 50 µg/ml	61	76	38	89		
					CRP	≥ 10 mg/l	63	97	83	91		
					IL6 + CRP		96	74	49	99	3,7	0,05
Silveira, 1999 (195)	NN n = 117 < 5 j admis en réanimation néonatale	Signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs n = 13 ou signes cliniques et cultures négatives n = 53	prélèvement veineux périphérique	66/51	IL6	≥ 32 µg/ml	90	43	67	79		
					TNFα	≥ 12 µg/ml	88	43	68	73		
					IL6 + TNFα		98	18	61	90	1,20	0,11
Franz, 1999 (177)	NN < 11 j n = 162 admis en réanimation néonatale dont n = 108 < 12 H de vie	≥ 1 signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs n = 9 ou ≥ 1 signes cliniques et CRP > 10 12 à 60 H après le début de l'infection n = 37	prélèvement veineux périphérique	46/116	IL8	≥ 70 µg/ml	83	76	58	92		
					CRP	> 10 mg/l	28	97	81	77		
					PCT	≥ 0,5 ng/ml	57	66	40	79		
					IL8 + CRP		91	73	59	96	3,4	0,12
Källman, 1999 (196)	NN n = 58 < 1 sem de vie admis en réanimation néonatale	≥ 3 signes cliniques, hémoculture positive et CRP > 20 n = 15 ≥ 3 signes cliniques et CRP > 20 et cultures négatives n = 15	prélèvement veineux périphérique	30/57	IL6	> 135 µg/ml	97	70	63	98		
					CRP	> 20 mg/l	33	90				
					IL6 + CRP		97	63			2,62	0,05

Tableau 24 (suite). Performances diagnostiques de la combinaison des dosages des marqueurs de l'inflammation dans le diagnostic de l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Type de prélèvement	Infectés/ Contrôles	Combinaison de marqueurs	Seuil	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Mehr, (181)	2001 NN admis en réanimation néonatale ou néonatalogie n = 100 < 72 H de vie	signes cliniques et cultures positives (hémoculture, LCR, ECBU)/ou pneumonie/ou EUN n = 11	prélèvement veineux périphérique	11/26	IL6	> 32 µg/ml	90	64	53	93		
					IL8	> 18 µg/ml	100	65	55	100		
					CRP	≥ 8 mg/l	36	100	100	79		
					IL6 + IL8		100	55	50	100	2,2	∞
					IL6 + CRP		90	64	53	93	2,5	0,16
					IL8 + CRP		100	65	55	100	2,8	∞
Døllner, (180)	2001 NN admis en réanimation néonatale n = 166 < 1 sem de vie	≤ 1 signe clinique et hémoculture positive / ou ≤ 1 signe clinique et I/T > Q2 ou leucocytes < 5000/mm3 ou > 25000/mm3	prélèvement veineux périphérique	24/124	IL6	≥ 20 µg/ml	78	64			2,14	0,34
					CRP	≥ 10 mg/l	63	89			5,67	0,42
					IL6 + CRP		96	58			2,30	0,07
Heches, (179)	2000 NN ayant des facteurs de risque maternels n = 246 dont 62 prématurés	signes non clairement définis « infectés sur des arguments cliniques, biologiques (CRP à 48-72 H ↑), bactériologiques	sang de cordon	25/211	IL6	> 100 µg/ml	72	95	58	93		
					IL8	> 100 µg/ml	48	96	55	91		
					CRP 24 H	≥ 10 mg/l	76	96	58	95		
					IL6 + CRP 24H		96	90	45	98	9,6	0,04

NN : nouveau-né. H : heure. LR : *likelihoodratio* (rapport de vraisemblance).

III.2.3. Procalcitonine

La procalcitonine (PCT), prohormone de la calcitonine, peut être synthétisée de façon certaine au niveau des cellules C de la thyroïde, de manière physiologique ou dans les cancers médullaires de la thyroïde. Dans les états septiques, on observe une libération de PCT sans formation de calcitonine. Dans ce contexte infectieux, les cellules productrices, dont la nature exacte est encore méconnue, sont probablement différentes. Une synthèse extrathyroïdienne est certaine puisque des taux élevés de PCT ont été retrouvés chez un patient septicémique ayant des antécédents de thyroïdectomie totale (200, 201). La place exacte de ce polypeptide dans la cascade inflammatoire reste à définir. Cependant dans l'étude de Dandonna (202) les auteurs ont observé une élévation retardée de la PCT, suivant celle du TNF α et de l'Il6 après injection d'endotoxine chez des sujets sains (détection 2 à 4 heures après l'injection, pic à 6 heures et plateau de 8 à 24 heures).

Gendrel (203) a signalé l'élévation sérique de la PCT dans les infections bactériennes du nouveau-né et par la suite quelques auteurs se sont intéressés à sa performance diagnostique dans l'infection néonatale (cf. *tableau 25*).

L'inconvénient de la PCT est la mise en évidence d'un pic physiologique postnatal à 24 heures de vie, observé chez des nouveau-nés sains, et pouvant atteindre jusqu'à 20 $\mu\text{g/ml}$ (164, 204-206). Cela a été confirmé par les études de Franz (177) et Maire (178). Cette élévation transitoire est suivie d'un retour progressif aux valeurs normales entre le deuxième et le cinquième jour de vie.

De plus, la PCT semble s'élever dans d'autres circonstances non infectieuses : Labaune (207) a mis en évidence des taux élevés de PCT dans une étude prospective chez des nouveau-nés sains en cas de syndrome de détresse respiratoire ; ces données sont confirmées par Gendrel, Kuhn, Monneret et Lapillonne (164, 203, 204, 208). En dehors de toute infection du nouveau-né, Chiesa (206) note son élévation significative chez les nouveau-nés de mère diabétique, Laporte (209) son élévation en cas de RPM ou d'instillation de surfactant exogène naturel.

Cependant Lapillonne et Chiesa (206, 208) soulignent que le taux de production de la PCT n'est pas modifié par le poids de naissance ou l'âge gestationnel.

Les données de Kuhn, Monneret, Maire et Franz (164, 177, 178, 204) montrent que la cinétique de PCT ressemble à celle de la CRP. Par contre Gendrel, Kuhn, Monneret (164, 203, 204) observent en accord avec l'étude de Dandonna (202) une élévation plus précoce que la CRP, avec une plus grande amplitude d'augmentation des taux et une diminution plus rapide avec une normalisation en cas de traitement antibiotique adéquat (164, 204, 210). Cependant cette élévation précoce ne pourrait être détectée qu'avec des dosages répétés toutes les 4 à 6 heures.

Franz (177) ne met pas en évidence une excellente sensibilité à moins de 12 heures de vie. C'est dans la tranche horaire de 12 à 24 heures de vie que Kuhn (164) souligne la meilleure performance de la PCT. Cette performance est améliorée par la combinaison PCT et CRP.

Les performances diagnostiques de la PCT semblent intéressantes mais les variations horaires du taux de la PCT durant les 48 premières heures de vie, le manque d'évaluation large de sa spécificité, les cas de faux négatifs décrits (204, 206) font que ce paramètre ne peut être utilisé actuellement et doit être évalué dans des études prospectives plus larges.

Tableau 25. Performances diagnostiques du dosage de procalcitonine (PCT) dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Heure de prélèvement	Infectés/contrôles	Seuil PCT	Se	Spé	VPP	VPN	RV +	RV -
Gendrel, 1995 (211)	NN admis en néonatalogie n = 177 De 1 à 15 jours de vie avec AG non spécifié	Signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs n = 13 Signes cliniques et biologiques avec cultures négatives n = 5	à l'admission	18 / 86	9 ηg/ml non clairement défini	100	100				
Kuhn, 1997 (164)	NN admis en néonatalogie ou réanimation néonatale n = 480	Prélèvements centraux positifs ou signes cliniques associés aux anomalies biologiques	H ₀ – H ₁₂	31 / 334	1 ηg/ml (ROC)	71	88	35,5	97	6	0,3
			H ₁₂ – H ₂₄	17 / 38	10 ηg/ml (ROC)	82,4	94,7	87,5	92,3	16,1	0,18
			H ₂₄ – H ₄₈	13 / 43	8 ηg/ml (ROC)	76,9	90,7	71,4	93	8,27	0,25
			Quelle que soit l'heure d'admission	51 / 369	1 ηg/ml (ROC)	76,5	82,7	37,9	96,2	4,42	0,28
Chiesa, 1998 (206)	NN admis en réanimation néonatale n = 120 ≤ 48H	Signes cliniques et hémoculture positive n = 14 ou signes cliniques ou pneumonie et ≤ 2 (CRP ≥ 10 mg/ml anomalies des leucocytes et I/T) n = 14	1 ^{re} détermination	28 / 75	variable (tient compte des variations physiologiques horaires)	85,7	97,5	94,5	96,8	34	0,15
			Toutes les PCT	28 / 75		92,6	97,5	94,3	96,8	37	0,03

Tableau 25 (suite). Performances diagnostiques du dosage de procalcitonine (PCT) dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Heure de prélèvement	Infectés/contrôles	Seuil PCT	Se	Spé	VPP	VPN	RV +	RV -
Lapillonne, 1998 (208)	NN <10 jours de vie (m = 2,3j) N = 150 AG = 25-41 sem	signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs/ou signes cliniques et biologiques en faveur d'une infection mais cultures négatives	à l'admission	19/131	5 ηg/ml	84	50			1,68	0,32
Maire, 1999 (178)	NN ≤ 24H de vie admis en néonatalogie ou réanimation néonatale n = 102	≤ 1 : - hémoculture positive - LCR ou ECBU positifs - pneumonie - signes cliniques ou anamnestiques et /ou 3 périphériques ou LG positifs et/ou PV ou ECBU maternels positifs	J0	18/41	1,5 ηg/ml (ROC)	72	73	54	86	2,7	0,38
			J1		10 ηg/ml (ROC)	78	83	67	89	4,6	0,26
Franz, 1999 (177)	NN < 11 j de vie n = 162 admis en réanimation néonatale dont n = 108 < 12 H de vie	≥ 1 signes cliniques et hémoculture positive ou LCR positifs n = 9 ≥ 1 signes cliniques et CRP ≥ 10 12 à 60 H après le début de l'infection n = 37	toutes les PCT	46/116	0,5 ηg/ml (ROC)	57	66	40	79	1,3	0,65
			PCT < 12 H de vie			61	71			2,1	0,55

NN : nouveau-né. H : heure. LR : *likelihoodratio* (rapport de vraisemblance).

IV. QUEL BILAN BACTERIOLOGIQUE FAUT-IL PRATIQUER CHEZ UN NOUVEAU-NE SUSPECT D'INFECTION BACTERIENNE ?

La cavité amniotique du nouveau-né peut êtreensemencée au cours des infections maternelles par deux voies : la voie hématogène transplacentaire (listériose et pyélonéphrite) et la voie ascendante à partir de la flore génitale (vaginite, endocervicite et portage génital). Les bactéries à risque infectieux néonatal ont été répertoriées dans les recommandations chez la femme enceinte (1).

La difficulté de décider des prélèvements à réaliser au cours des infections néonatales ne réside pas dans la nature des prélèvements à pratiquer mais dans leur signification. En effet, l'interprétation de certains d'entre eux est difficile en raison de l'abondante flore bactérienne vaginale et fécale qui colonise naturellement le nouveau-né à sa naissance. En outre, les pratiques varient d'un centre à un autre.

IV.1. Le prélèvement de liquide gastrique et les prélèvements périphériques

IV.1.1. Objectifs de ces prélèvements

Ces prélèvements permettent de connaître le contenu bactérien - souvent très partiellement en raison de l'utilisation de milieux de culture et/ou d'atmosphères d'incubation limitatifs - du liquide amniotique à la naissance auquel s'ajoutent les bactéries acquises au passage de la filière génitale voire celles de la flore fécale maternelle.

Il n'y a pas actuellement de standardisation des méthodes d'analyse de ces prélèvements ni de critères bactériologiques reconnus qui permettent : i) de différencier la colonisation normale et physiologique du nouveau-né d'une contamination à risque infectieux et ii) d'évaluer précisément le risque infectieux en fonction de la quantité de bactéries observées et de la nature de la bactérie colonisatrice.

L'absence de travaux biocliniques visant à définir la nature des techniques à utiliser pour analyser ces prélèvements et les critères de positivité explique sans doute en partie la grande variabilité des performances attribuées à ces prélèvements (tableau 26) (212). Les performances rapportées de ces tests varient énormément, indiquant qu'ils ont une valeur limitée pour diagnostiquer une infection dans cette population. C'est dire que l'on ne peut laisser croire au pédiatre et à l'obstétricien que l'on possède là une technique qui a la rigueur d'une analyse biochimique ou même celle d'une hémoculture ou de l'analyse bactériologique d'un LCR.

Le sens à donner aux résultats de ces prélèvements est très discuté :

- En l'absence de signes cliniques et biologiques d'infection néonatale (enfant né dans une situation à risque infectieux : RPM, MAP voire fièvre maternelle), ils sont utilisés pour porter le diagnostic de «contamination bactérienne » du nouveau-né. La difficulté est de différencier la colonisation normale et physiologique du nouveau-né (à risque infectieux faible ou nul), de la contamination à risque infectieux. Dans ces circonstances, quel est le sens d'un résultat positif ? Faut-il considérer qu'il s'agit d'un facteur de risque majeur ou simplement d'un facteur supplémentaire ? Il n'y a pratiquement pas d'étude qui permette actuellement de répondre et d'évaluer l'impact décisionnel des résultats de ce bilan dans ces circonstances cliniques.
- En présence de signes cliniques et biologiques d'infection néonatale, s'ils sont positifs, permettent-ils une orientation étiologique pertinente ?
- Devant une évolution favorable, la négativité de ce bilan permet-elle d'arrêter une antibiothérapie qui aurait été initiée à la naissance chez un enfant suspect d'infection ?

Quelques travaux et évaluations des performances de ces tests (*tableau 26*), réalisés en présence de signes de suspicion d'infection, permettent d'apporter partiellement des éléments de réponse à ces deux dernières questions.

Tableau 26. Performances des prélèvements périphériques et du liquide gastrique pour le diagnostic d'infection bactérienne au cours des 3 premiers mois de vie d'après Fowlie et Schmidt, 1998 (212).

Étude	Année	Nature du test	Incidence de l'infection	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Rapport de vraisemblance positif (IC 95 %)	Rapport de vraisemblance négatif (IC 95 %)
Scanlon	1972	culture sur prélèvement d'oreille	8/67	100	40	18	100	1,56 (1,19 à 2,03)	0,15 (0,01 à 2,23)
Scanlon	1972	prélèvement d'oreille à l'examen direct	8/67	88	95	70	98	17,21 (5,54 à 53,44)	0,13 (0,02 à 0,83)
Scanlon	1972	culture d'aspiration gastrique	8/67	88	61	23	97	2,25 (1,49 à 3,39)	0,21 (0,03 à 1,30)
Scanlon	1972	aspiration gastrique à l'examen direct	8/67	88	85	44	98	5,74 (2,98 à 11,05)	0,15 (0,02 à 0,93)
Scanlon	1971	culture sur prélèvement d'oreille	6/28	100	47	43	100	1,79 (1,05 à 3,04)	0,16 (0,01 à 2,40)
Scanlon	1971	prélèvement d'oreille à l'examen direct	6/21	100	93	86	100	14,32 (2,21 à 96,49)	0,08 (0,006 à 1,12)
Scanlon	1971	prélèvement d'oreille à l'examen direct	6/21	83	67	50	91	2,50 (1,12 à 5,57)	0,25 (0,04 à 1,55)
El-Radhi	1983	culture d'aspiration gastrique (4-28 jours)	44/67	71	100	100	64	33,65 (2,13 à 519,75)	0,30 (0,19 à 0,47)
El-Radhi	1983	culture d'aspiration gastrique (< 4 jours)	2/21	50	90	33	94	4,75 (0,71 à 32)	0,56 (0,14 à 2,25)
El-Radhi	1983	aspiration gastrique à l'examen direct (4-28 jours)	44/67	82	87	92	71	6,27 (2,16 à 18,19)	0,21 (0,11 à 0,40)
El-Radhi	1983	aspiration gastrique à l'examen direct (< 4 jours)	2/21	100	90	50	100	7,80 (1,83 à 33,32)	0,22 (0,02 à 2,67)
Boyle	1978	aspiration gastrique à l'examen direct : plusieurs bactéries	7/90	71	78	28	97	3,29 (1,77 à 6,13)	0,37 (0,11 à 1,18)
Boyle	1978	aspiration gastrique à l'examen direct : plusieurs bactéries PMN	7/90	71	72	18	97	2,58 (1,44 à 4,62)	0,40 (0,12 à 1,29)
Rigal	1990	culture d'aspiration de trachée	2/11	50	22	13	67	0,64 (1,05 à 2,68)	2,25 (0,36 à 14,28)
Evanst	1988		ND	53	86	9		3,7*	0,55*
Evanst	1988	culture sur prélèvement de canal auditif	ND	50	87	9		3,7*	0,58*

Tableau 26 (suite). Performances des prélèvements périphériques et du liquide gastrique pour le diagnostic d'infection bactérienne au cours des 3 premiers mois de vie d'après Fowlie et Schmidt, 1998 (212).

Étude	Année	Nature du test	Incidence de l'infection	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Rapport de vraisemblance positif (IC 95 %)	Rapport de vraisemblance négatif (IC 95 %)
Evanst	1988		ND	59	74	7		2,3*	0,56*
Evanst	1988	culture d'aspiration gastrique	ND	48	77	5		2,1*	0,68*
Evanst	1988	culture sur prélèvement naso-pharyngé	ND	59	87	12		4,6*	0,47*
Evanst	1988	culture sur prélèvement rectal	ND	69	31	5		1*	1,01*
Evanst	1988		ND	0	84	0		0*	1,19*
Evanst	1988	culture sur prélèvement ombilical	ND	80	77	4		3,5*	0,26*
Leibovich	1987	aspiration gastrique à l'examen direct	8/140	75	68	13	98	2,36(1,47 à 3,78)	0,37 (0,11 à 1,23)
Thompson	1992	culture sur prélèvement d'oreille	9/134	78	90	35	98	7,48 (4,02 à 13,93)	0,2 (0,07 à 0,84)
Thompson	1992	culture sur aspiration gastrique	9/127	67	85	25	97	4,37 (2,33 à 8,19)	0,39 (0,15 à 0,99)
Thompson	1992	aspiration gastrique à l'examen direct	9/127	89	49	12	98	1,75 (1,31 à 2,34)	0,2 (0,04 à 1,45)
Thompson	1992	aspiration gastrique à l'examen direct	9/127	89	80	24	99	4,37 (2,86 à 6,69)	0,14 (0,02 à 0,89)
Thompson	1992	culture sur prélèvement nasal	9/130	56	95	46	97	11,20 (4,23 à 26,69)	0,4 (0,23 à 0,97)
Thompson	1992	culture sur prélèvement ombilical	9/136	78	92	41	98	9,89 (4,96 à 19,69)	0,2 (0,07 à 0,82)

ND : non déterminé.

IV.1.2. Indication des prélèvements

En France, les indications de ces prélèvements sont relativement larges. Ils sont réalisés lorsqu'il existe un problème infectieux maternel ou si l'accouchement a eu lieu dans un contexte à risque infectieux ou si l'examen du nouveau-né laisse suspecter une infection néonatale (voir les chapitres précédents) (49, 50, 213).

Hormis ces indications classiques, se pose actuellement la question de l'indication de ces prélèvements chez les nouveau-nés de femmes porteuses de SGB ayant eu une antibioprofylaxie en raison des recommandations récentes chez la femme enceinte (1). Le service rendu par ce bilan, s'il était effectué chez les nouveau-nés de toutes les femmes porteuses de SGB, n'a pas été évalué. En outre, son coût serait important (B180 X au moins 75 000 femmes soit au moins 3 700 000 €).

Compte tenu que ces nouveau-nés auraient été ignorés jusqu'à l'avènement du dépistage et que le risque pour eux est nettement diminué lorsque la prophylaxie a été correctement appliquée, il n'y a actuellement pas d'arguments pour que le portage isolé de SGB constitue une indication à effectuer ce bilan de façon systématique dès lors que l'antibioprofylaxie *intrapartum* a été complète, que l'accouchement s'est déroulé normalement et que l'enfant est indemne de signes infectieux à la naissance (avis d'expert). À noter que dans l'algorithme proposé en 1996-1997 par l'APP, l'ACOG et le CDC (3, 15, 214), ce bilan bactériologique n'est pas préconisé et ce, même lorsque l'antibioprofylaxie n'a pas été complète (≤ 4 heures ou $<$ à 2 doses). Néanmoins, dans cette dernière circonstance, une hémoculture et un bilan biologique sont pratiqués (15, 215).

Ce choix peut être renforcé par les résultats de l'étude rétrospective de Hertz et al. (216) qui ont effectué des hémocultures chez 102 nouveau-nés à terme asymptomatiques, nés de mères traitées par les antibiotiques quelle qu'en fut l'indication. Leurs résultats suggèrent que le risque de sepsis dans cette population est extrêmement faible dès lors que le nouveau-né est asymptomatique à la naissance.

Au total, les prélèvements de liquide gastrique et les prélèvements périphériques sont indiqués chez les nouveau-nés suspects d'infections et dans les situations à risque infectieux à savoir RPM, MAP, fièvre maternelle (grade B). Ils ne sont pas indiqués chez le nouveau-né normal né à terme dans des circonstances obstétricales normales dont la mère a reçu une antibioprofylaxie complète (> 4 heures et $>$ à 2 doses) pour portage asymptomatique de *S. agalactiae* (avis d'expert).

IV.1.3. Réalisation des prélèvements

Dans les travaux publiés, les conditions techniques de réalisation des prélèvements (matériel utilisé, moment par rapport à la naissance, conditions de transport) sont généralement rapportées de façon très succincte. Il est généralement dit que ceux-ci doivent être faits le plus près possible de l'accouchement en salle de travail.

- Prélèvement de liquide gastrique (qui est à la naissance du liquide amniotique).
Ce prélèvement est loin d'être réalisé de façon systématique dans les études anglo-saxonnes. Comme le rapporte Gerdes dans une revue non systématique, les auteurs américains effectuent parfois des aspirations trachéales dans les 12 premières heures de vie en particulier chez le nouveau-né atteint de pneumonie (217).
Recueillis par sondage gastrique, quelques millilitres de liquide sont aspirés et mis dans un récipient stérile. La conservation s'effectue à 4°C.
- Prélèvements périphériques
Ils sont effectués par écouvillonnage des cavités naturelles du nouveau-né ou de la peau. Ils concernent des sites multiples tels que le conduit auditif externe, les narines, la bouche, les yeux, l'ombilic, l'anus.

Parmi les points qui font débat quant à ce bilan (gastrique + périphériques), figure le nombre de prélèvements à réaliser. Il est assez couramment admis en France que 2 prélèvements suffisent. En réalité, cette réduction du nombre de prélèvement paraît avoir été motivée plus par des préoccupations financières que par des arguments scientifiques. À noter que la cotation actuelle est identique quel que soit le nombre de prélèvements (B180). Cela correspond à une réalité financière car le temps passé et les consommables utilisés sont peu différents qu'il y ait un ou plusieurs prélèvements périphériques. En effet, seul l'examen direct est consommateur de temps, et celui-ci n'est réalisé que sur le liquide gastrique.

Il y a peu d'auteurs qui ont estimé le service rendu par ces prélèvements en fonction du nombre et de la nature des sites prélevés. Hall et Kurth (218) ont estimé que la VPN et le taux de faux négatif sont acceptables avec 2 prélèvements (nez et oreille) (99 % et 7 % respectivement) pour la recherche de streptocoque du groupe B (SGB) à partir d'une revue de dossiers de 2 221 enfants de moins de 2 jours prélevés à l'admission avec ou sans facteurs de risque. Dans une étude prospective, Dobson et al. (219) ont montré que la réduction de 6 sites (incluant l'aspiration endotrachéale et non le gastrique) à 2 sites (conduit auditif externe et gorge) n'affectait pas les décisions thérapeutiques. Dans cette étude, la plupart des infections concernées étaient à SGB (25 cas), et *L. monocytogenes* (10 cas) et plus rarement les Gram (-) (seulement 9 cas). Ces deux premières bactéries ne posent pas de gros problèmes de différenciation avec la colonisation naturelle à l'inverse des entérobactéries, des anaérobies, des corynébactéries, des streptocoques alpha-hémolytiques et des staphylocoques. L'expérience montre en effet que l'homogénéité du résultat des cultures sur plusieurs prélèvements périphériques peut aider le bactériologiste à différencier les colonisations naturelles par la flore génito-fécale maternelle sans risque, d'une contamination à risque infectieux éventuel (voir ci-après).

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

IV.1.4. Mise en culture

Dans la littérature, la nature des milieux de cultures utilisés n'est pas toujours indiquée ou est diverse. De toute façon, les performances des divers milieux et atmosphères d'incubation n'ont pas fait l'objet d'évaluation particulière sur ce type de prélèvement.

L'ensemencement d'une gélose au sang incubée en aérobie est quasiment toujours utilisé (50, 70, 218, 220-227).

Compte tenu de la grande diversité des bactéries à identifier, l'utilisation de ce seul milieu ne paraît pas totalement satisfaisant. Certains ajoutent une gélose au sang cuit incubée sous 5 à 8 % de CO₂ (50, 221, 224-226).

Parfois, une gélose au sang incubée en anaérobiose additionnée ou non d'antibiotique est ensemencée (50, 220, 221, 225, 227).

Rarement des milieux sélectifs ou spécifiques à certaines espèces ou des milieux liquides sont utilisés (70, 220, 223-226). C'est dire l'absence de standardisation de ces techniques et les difficultés de comparer les résultats des différentes études.

Pour être pragmatique et compte tenu de la nature des bactéries colonisatrices à risque infectieux que l'on doit pouvoir isoler (1), la gélose au sang incubée à 37°C en aérobie s'impose.

L'obligation de pouvoir mettre en évidence les bactéries capnophiles en particulier *Haemophilus influenzae* qui apparaît maintenant - et en particulier depuis que certains laboratoires utilisent une gélose chocolat adaptée - comme une cause non négligeable d'infections néonatales d'origine maternelle, impose l'utilisation de la gélose au sang cuit

supplémentée incubée sous 5 à 8 % de CO₂ (228-230). En outre, ce milieu et ce système d'incubation permettent la mise en évidence des bactéries déficientes comme certains streptocoques ou entérobactéries et ont l'avantage de favoriser ou permettre aussi la croissance des *Neisseria* comme *Neisseria gonorrhoeae* qui est parfois isolée de ce type de prélèvement (231) ou plus rarement d'autres bactéries capnophiles comme *Neisseria meningitidis* ou les *Capnocytophaga*.

Les infections néonatales à bactéries anaérobies ont été suggérées bien que sans doute peu nombreuses (7, 227). L'ensemencement d'une gélose au sang incubée en anaérobiose paraît indispensable si l'on ne veut pas passer à côté de cette possible étiologie. En outre, l'examen du liquide gastrique en particulier est un bon indicateur du contenu bactérien du liquide amniotique au moment de l'accouchement. Aussi, les résultats de ce prélèvement peuvent aider à documenter l'étiologie d'une chorioamniotite ou d'une endométrite du *post-partum* au cours desquels les anaérobies constituent une étiologie consécutive.

Le liquide gastrique et les prélèvements périphériques sont ensemencés 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 fera après une durée d'incubation de 24 à 48 heures. L'examen direct est réalisé sur un frottis du liquide gastrique.

IV.1.5. Interprétation des résultats des prélèvements du liquide gastrique et des prélèvements périphériques.

La contribution de ces prélèvements pour aider au diagnostic d'infection bactérienne est extrêmement discutée dans la littérature. Certains, qui ont estimé l'impact réel des cultures superficielles sur la décision thérapeutique, concluent que leur intérêt est non évident et qu'ils conduisent à exposer à des antibiothérapies inutiles. De même, Allen en 1997 (11), dans une revue de la littérature, indique que les cultures des prélèvements superficiels et l'examen direct de l'aspiration gastrique ont une faible valeur pour aider au diagnostic de sepsis néonatal.

La pratique de l'amniocentèse a permis de démontrer qu'au cours de l'accouchement normal, il existait une colonisation physiologique de la cavité amniotique (232). Dès l'ouverture de l'œuf, le liquide amniotique est rapidement colonisé par la flore bactérienne génito-fécale et ce, même en l'absence de signe d'infection amniotique. Les résultats des cultures de liquides amniotiques obtenus par amniocentèse chez des patientes « contrôles » en travail ont montré que les cultures n'étaient négatives que dans 25 % des cas. Lorsque les cultures sont positives, les quantités de bactéries sont même parfois > 10⁵ cfu/mL (4 % des cas) et comprennent des anaérobies dans 25 % des cas et des bactéries « hautement virulentes » dans 23 % des cas. Dans la mesure où le liquide gastrique est à la naissance du liquide amniotique éventuellement « surcolonisé » au passage de la filière génitale et sur le périnée, on comprend bien les difficultés que l'on peut rencontrer pour interpréter les résultats de ces prélèvements. Cette situation est sans doute en partie à l'origine de la variabilité des résultats obtenus dans les diverses études (tableau 26) en ce qui concerne la sensibilité, la spécificité et la VPP de ces examens bactériologiques. Inversement, la VPN de la culture paraît bonne pour la plupart des auteurs (tableau 26). Cette bonne VPN suggère que les résultats de ce bilan peuvent aider à décider : i) de ne pas prescrire un traitement chez un nouveau-né en situation à risque infectieux ou ii) d'interrompre le traitement lorsque l'état infectieux ne se confirme pas cliniquement et biologiquement.

En France, les avis sont moins partagés et la prescription de ce bilan est très répandue mais les travaux évaluant le service rendu restent malgré tout assez parcellaires. Blond et al. (49, 50) ont estimé dans un travail rétrospectif confirmé par un travail prospectif que, parmi les 3 situations qui comportent un risque élevé d'infection par rapport au risque de colonisation, la positivité de l'examen direct du liquide gastrique constituait l'une d'entre elles (RR = 10). À noter cependant que dans ces études, les examens directs étaient réalisés par un bactériologiste « spécialisé » qui interprétait chaque examen de façon très restrictive en fonction du contexte clinique et des résultats bactériologiques antérieurs de la mère. Ainsi, un même aspect à la coloration de Gram pouvait être considéré comme positif (ayant un sens clinique) ou négatif (sans sens clinique).

Pour Trivier et al (226), les performances (tableau 27) en tant qu'élément de diagnostic de l'infection néonatale sont assez proches de celles rapportées par les travaux anglo-saxons (tableau 26) avec une assez bonne VPN et une modeste spécificité et VPP. Pour eux, la sensibilité de l'examen direct du liquide gastrique est faible.

Tableau 27. Valeurs diagnostiques des prélèvements périphériques materno-fœtaux évaluées sur la population des enfants prélevés, d'après Trivier et al, 1999 (226).

Prélèvement	Liquide amniotique n = 983	Liquide gastrique n = 991	Écouvillon anal n = 983	Écouvillon auriculaire n = 851	Placenta n = 250
Examens directs			non réalisé	non réalisé	non réalisé
Sensibilité %	92,8	27,5	-	-	-
Spécificité %	55	94,8	-	-	-
Valeur Prédictive Positive %	11,5	17,8	-	-	-
Valeur Prédictive Négative %	80,1	99,8	-	-	-
Cultures					
Sensibilité %	95	91,1	77,7	88,3	84
Spécificité %	13	20,8	74,3	50	56
Valeur Prédictive Positive %	8,7	5,1	12,5	7,4	9,4
Valeur Prédictive Négative %	96,7	97,5	98,5	98,9	98,4

Bien que leur VPP soit faible, ces auteurs concluent que l'examen direct du liquide gastrique dans les 6 premières heures suivant la naissance est le plus informatif pour le clinicien en raison de sa bonne VPN. Notons cependant que, dans cette étude, seulement 2 des 45 enfants considérés comme infectés avaient une hémoculture positive (2 SGB) et que 74,4 % des enfants « possiblement infectés » avaient du SGB. Les performances des tests en fonction des bactéries isolées ne sont pas rapportées. C'est dire là encore que, comme dans la revue de la littérature (tableau 26), les résultats et conclusions des auteurs concernent majoritairement les problèmes infectieux à SGB et qu'il serait sans doute prématuré et dangereux d'extrapoler ces résultats aux infections dues aux autres bactéries en particulier aux bacilles à Gram (-) comme *E. coli*.

À notre connaissance, le seul travail original bactériologique conséquent effectué dans un contexte français d'utilisation du liquide gastrique a été le travail prospectif sur 3 989 nouveau-nés de Borderon et al (221) mené à Orléans. Ce travail, motivé par une lettre de Nelson (233) qui admonestait les cliniciens, leur demandant de ne plus pratiquer les prélèvements superficiels et le liquide gastrique, a tenté de déterminer la composition bactérienne du liquide gastrique de la situation clinique normale jusqu'au stade d'infection en passant par les situations à risque infectieux. Ce travail est intéressant pour le bactériologiste car tous les enfants d'une maternité ont été prélevés et la présence des bactéries a été étudiée en fonction : i) du fait que le prélèvement aurait été ou non prescrit selon les critères usuellement utilisés en France (1 222 auraient été prescrits) et ii) de la mise au traitement ou non du nouveau-né (326 N.Nés ont été traités, 74 avec une infection

documentée, évidente, suspectée ou possible). En outre, la quantité de bactéries observées est notée et les dossiers ont été revus à distance pour s'assurer de l'absence d'infection tardive en rapport avec un germe mis en évidence lors de l'accouchement.

Les résultats de l'examen direct (bactéries et polynucléaires) sont rapportés *tableau 28*.

Tableau 28. Résultats de l'examen direct (bactéries et polynucléaires) du liquide gastrique selon que le prélèvement gastrique aurait été prescrit (P) ou non (NP) et que le nouveau-né a été mis au traitement (T) ou non (NT), d'après Borderon et al, 1994 (221).

Bactéries						
Circonstances du prélèvement	Nombre de bactéries/champ microscopique					
	0	1-10	11-50	50-100	> 100	ND
P et T	154	14	16	18	44	11
P et NT	747	120	90	36	25	27
NP et T	47	5	7	3	2	2
NP et T	1975	300	193	82	31	40
Polynucléaires						
Circonstances du prélèvement	Nombre de polynucléaires/champ microscopique					
	0	≤ 1/10	1/2	1-3	>3	ND
P et T	130	19	18	56	23	11
P et NT	676	71	80	159	32	27
NP et T	50	4	4	4	2	2
NP et T	1891	168	184	280	58	40

Globalement ces résultats montrent :

i) Qu'à l'examen direct du liquide gastrique (recherche de bactéries), il existe une proportion d'examens directs positifs non négligeable en l'absence de circonstances usuelles de prescription de ce bilan et de critères de mise au traitement des nouveau-nés (examens directs positifs : 623 (NP) *vs* 363 (P) et 877 (NT) *vs* 109 (T)). Néanmoins, les auteurs (221) ont calculé que le gastrique était effectivement un peu plus souvent positif à l'examen direct lorsque le prélèvement était réalisé selon les critères usuels retenus en France (P) que sans critères (NP) (RR = 1,14) et lorsque le nouveau-né était mis au traitement antibiotique quelle qu'en soit la raison (T) que non traité (NT) (RR = 1,39).

En outre, un nombre important de bactéries (plus de 10 bactéries par champ microscopique) n'est pas du tout exceptionnel chez les enfants non traités (NT) (*tableau 28*) sans que cela ait eu des conséquences ultérieures funestes pour le nouveau-né.

ii) Que la présence de polynucléaires à l'examen direct du liquide gastrique est souvent positive en l'absence de circonstances cliniques qui justifient habituellement la prescription de cet examen (NP) et en l'absence de critères cliniques qui conduit usuellement à l'instauration d'un traitement des nouveau-nés (présence polynucléaires : 704 (NP) *vs* 458 (P) et 1032 (NT) *vs* 130 (T)). Néanmoins, les auteurs (221) ont calculé que les polynucléaires étaient effectivement un peu plus souvent présents à l'examen direct lorsque le prélèvement était réalisé selon les critères usuels retenus en France (P) que sans critères (NP) (RR = 1,22) et lorsque le nouveau-né était mis au traitement antibiotique quelle qu'en soit la raison (T) que non traité (NT) (RR = 1,41). En outre, un nombre notable de polynucléaires (plus de 3 polynucléaires par champ microscopique) n'est pas du tout exceptionnel chez les enfants non traités (NT) (*tableau 28*) sans que cela ait eu des conséquences ultérieures néfastes pour le nouveau-né.

Les résultats des examens directs du liquide gastrique concernant non plus les nouveau-nés traités mais les 74 enfants pour lesquels le diagnostic d'infection précoce a été retenu au final (*tableau 29*) indiquent que l'absence de bactéries et de polynucléaires n'est pas exceptionnelle en cas d'infection. Ce fut notamment le cas pour 2 enfants qui ont développé une méningite à SGB à H24 et H39, ces 2 méningites représentant les 2/5 des infections

confirmées car documentées par une hémoculture et/ou LCR positif. Dans un travail de Blond (50), les résultats sont sensiblement différents puisque les examens directs ont été positifs dans les 3 cas d'infections confirmées par une hémoculture positive (1 SGB, 1 *E.coli*, 1 *L. monocytogenes*) mais avec des conditions particulières d'interprétation du Gram comme indiqué ci-avant.

iii) Que les performances des examens directs varient en fonction de la nature de la bactérie. En effet, dans ce conséquent travail :

- les cultures ont montré dans 446 cas des diplocoques à Gram (+) (SGB, SGD, streptocoques alpha-hémolytiques, pneumocoques, peptococcus). L'examen direct a été positif dans 269 cas (environ 60 % des cas) ;
- les cultures ont montré dans 443 cas des bacilles à Gram (-) (entérobactéries, *Haemophilus*, Bacilles à Gram (-) anaérobies). L'examen direct a été positif dans 95 cas (environ 20 % des cas) ;
- les cultures ont identifié 3 *L. monocytogenes*. L'examen direct avait montré des *Listeria*-like bacilli dans 37 cas en raison de l'aspect de « listeria » de certains lactobacilles ou corynébactéries vaginales. En outre, dans un cas de culture positive à *Listeria*, l'examen direct avait été négatif bien que la culture fut abondante le lendemain.

Au total, les performances de l'examen direct en termes de sensibilité, de spécificité et de VPP sont modestes. En effet, elles paraissent extrêmement variables en fonction des groupes bactériens concernés. Les meilleures performances sont obtenues avec les diplocoques à Gram (+). Pour les bacilles à Gram (-) les performances sont modestes. Et pour *L. monocytogenes*, la flore vaginale peut gêner fortement l'interprétation. Les données de ce travail sont tout à fait en accord avec notre expérience quotidienne de laboratoire. La réalisation des examens directs du liquide gastrique nécessite une grande expérience de la part de l'examineur afin de réaliser une interprétation « restrictive » qui tiennent compte du contexte clinico-bactériologique du couple mère-enfant.

Tableau 29. Résultats de l'examen direct (bactéries et polynucléaires) du liquide gastrique chez les nouveau-nés infectés, d'après Borderon et al, 1994 (221).

Bactéries								
Nature de l'infection	Nombre	Jour Maladie	Nombre de bactéries/champ microscopique					ND
			0	1-10	11-50	50-100	> 100	
Documentée	5	H0			2			
		H2					1	
		H24	1					
		H39	1					
Évidente	6	H0	2				4	
Suspectée	3	H0					2	1
Possible	60	H0	26	3	5	6	18	2
Polynucléaires								
Nature de l'infection	Nombre	Jour Maladie	Nombre de polynucléaires/champ microscopique					ND
			0	≤ 1/10	1/2	1-3	> 3	
Documentée	5	H0	1		1			
		H2					1	
		H24	1					
		H39	1					
Évidente	6	H0	2	2		1	1	
Suspectée	3	H0				1	1	1
Possible	60	H0	24	5	5	14	10	2

Documentée : hémoculture et/ou LCR positif ; *évidente* : signes cliniques incontestables de sepsis néonatal + bactériémie documentée chez la mère ; *suspectée* : signes cliniques et biologiques d'infection ; *possible* : signes cliniques et/ou biologiques mais pas tous présents.

iv) Que les résultats des cultures du liquide gastrique varient en fonction de la nature des bactéries (tableau 30 et 31).

Tableau 30. Nombre de bactéries isolées par culture du liquide gastrique en fonction de la nature des bactéries et selon que le prélèvement gastrique aurait été prescrit ou non (P ou NP) et que le nouveau-né a été mis au traitement (T ou NT), d'après Borderon et al, 1994 (221).

Bactéries	Circonstances de prescription		Nombre de bactéries			
			1	2	3	4
Enterobacteriaceae	P	T	14	3	6	3
	P	NT	94	18	16	3
	NP	T	2	2	3	0
	NP	NT	125	22	10	3
GBS	P	T	12	7	8	29
	P	NT	8	5	12	8
	NP	T	0	1	1	2
	NP	NT	17	11	17	29
Group D	P	T	3	0	2	7
Streptococci	P	NT	32	10	20	5
	NP	T	0	0	0	0
	NP	NT	26	8	7	2
α-Hemolytic streptococci	P	T	5	1	5	3
	P	NT	21	0	4	1
	NP	T	1	2	1	0
	NP	NT	26	9	4	5

Tableau 30 (suite). Nombre de bactéries isolées par culture du liquide gastrique en fonction de la nature des bactéries et selon que le prélèvement gastrique aurait été prescrit ou non (P ou NP) et que le nouveau-né a été mis au traitement (T ou NT) d'après Borderon et al, 1994 (221).

Bactéries	Circonstances de prescription		Nombre de bactéries			
Anaérobies	P	T	3	2	0	4
	P	NT	16	8	9	5
	NP	T	2	0	1	0
	NP	NT	228	67	56	13
Listeria	P	T	0	0	0	3
	P	NT	0	0	0	0
	NP	T	0	0	0	0
	NP	NT	0	0	0	0
Pneumocoque	P	T	0	0	1	1
	P	NT	0	2	0	0
	NP	T	0	0	0	0
	NP	NT	0	0	0	0
H. influenzae	P	T	0	0	0	0
	P	NT	0	0	0	0
	NP	T	0	0	0	0
	NP	NT	0	0	1	0
H. parainfluenzae	P	T	1	0	0	3
	P	NT	0	1	0	0
	NP	T	0	0	0	0
	NP	NT	2	0	0	0
S. aureus	P	T	3	1	0	0
	P	NT	5	0	0	0
	NP	T	0	0	1	0
	NP	NT	2	0	0	0
Staphylocoque	P	T	12	1	0	2
Coagulase négative	P	NT	103	18	6	1
	NP	T	8	0	2	0
	NP	NT	179	16	10	2

Nombre de bactéries : 1 : 1-10 CFU/boîte ; 2 : 11-50 CFU/boîte ; 3 : 51-100 CFU/boîte ; 4 : > 100 CFU/boîte.

Tableau 31. Positivité de la culture du liquide gastrique selon le contexte dans lequel il est prescrit (P : habituellement prescrit sur des critères anamnestiques et cliniques et NP : usuellement non prescrit) et selon la mise au traitement du nouveau-né quelle qu'en soit l'indication (T) ou non (NT) d'après Borderon et al, 1994 (221).

Bactéries	RR (P/NP)	RR (T/NT)
<i>S. agalactiae</i>	1,7	4
<i>S. agalactiae</i> > 100CFU/boîte	NS	1,3
<i>Enterobacteriaceae</i> (pas de différence entre K1 et nonK1)	1,5	1,4
<i>Enterobacteriaceae</i> > 100CFU/boîte	NS	NS
Streptocoques du groupe D	2	NS
Streptocoques du groupe D > 100CFU/boîte	NS	5

Tableau 31 (suite). Positivité de la culture du liquide gastrique selon le contexte dans lequel il est prescrit (P : habituellement prescrit sur des critères anamnestiques et cliniques et NP : usuellement non prescrit) et selon la mise au traitement du nouveau-né quelle qu'en soit l'indication (T) ou non (NT) d'après Borderon et al, 1994 (221).

Bactéries	RR (P/NP)	RR (T/NT)
Streptocoques α - hémolytiques >100CFU/boîte	NS	NS
Bactéries anaérobies	0,34	0,38
Bactéries anaérobies > 100CFU/boîte	3,6	6,2
Staphylocoques coagulase (-)	1,27	NS
Staphylocoques coagulase (-) > 100CFU/ml	NS	NS
Lactobacillus	0,7	0,62
Lactobacillus > 100CFU/ml	0,9	NS
Corynébactéries	0,5	NS
Corynébactéries > 100CFU/ml	NS	NS

NS : Non significatif.

Ces résultats (*tableaux 30 et 31*) sont intéressants à plusieurs titres :

i) Ils indiquent qu'en l'absence de critères cliniques de prescription du liquide gastrique et de mise au traitement du nouveau-né (absence de situation à risque infectieux et/ou de signes cliniques d'infections), le nouveau-né est statistiquement plus fréquemment normalement colonisé par la flore naturelle vaginale de bonne qualité de sa mère (voir les RR pour les lactobacilles et corynébactéries, (*tableau 31*). Ceci est logique et valide en quelque sorte la « qualité du travail » réalisé.

ii) Ils confirment que l'examen du liquide gastrique par culture est probablement assez informatif au cours des circonstances cliniques qui conduisent à prescrire l'examen et à traiter le nouveau-né dès lors qu'il s'agit de SGB (RR = 4). Pour cette bactérie, la densité de la culture ne semble pas constituer une information d'intérêt.

iii) Ils indiquent que pour *les entérobactéries*, la corrélation avec la clinique (situations à risque qui conduisent à prélever et signes infectieux qui conduisent à prélever et à traiter) est nettement moins évidente que pour *S. agalactiae* (RR = 1,5 - 1,4) et ce, quelle que soit la quantité de bactéries. À notre sens et par expérience, cet état de fait est essentiellement dû aux difficultés qu'a le bactériologiste pour différencier une colonisation naturelle très fréquente par les entérobactéries maternelles lors de l'accouchement, d'une colonisation à risque infectieux. En effet, aucun critère bactériologique n'a été validé et publié pour ce faire. En ce qui nous concerne et pour tenter d'améliorer cet état de fait, nous retenons les critères de bon sens suivants pour retenir le diagnostic de colonisation à risque infectieux par les entérobactéries (avis d'expert) :

- la présence d'une seule et unique espèce d'entérobactérie sur plusieurs sites incluant le liquide gastrique car la colonisation naturelle du liquide amniotique est rarement monobactérienne. Ceci oblige à conserver 2 prélèvements superficiels associés au liquide gastrique (Coût identique : B180) ;

- l'aspect pur de la culture du liquide gastrique aussi bien sur la gélose non sélective incubée en aérobiose que sur celles incubées en anaérobiose et sous CO₂. En revanche, lorsque les géloses anaérobies ou sous CO₂ révèlent une entérobactérie au sein d'une flore polybactérienne (ce qui peut se traduire par une culture pure sur la gélose aérobie), nous considérons qu'il s'agit d'une colonisation naturelle normale par la flore génito-fécale maternelle.

iv) Ils indiquent que la présence d'une bactérie anaérobie est bien corrélée avec une indication à prélever et /ou à prescrire une antibiothérapie chez le nouveau-né uniquement lorsque la quantité de colonies est importante (> 100/boîte).

IV.1.6. Cas particulier des frottis placentaires et de la placentoculture.

Les frottis placentaires sont réalisés en salle de travail. L'excès de sang est éliminé avec une compresse stérile aussi bien sur la face maternelle que fœtale du placenta. Avec le petit bord d'une lame, on racle la face amniotique du placenta de l'insertion du cordon vers les membranes et on étale le produit de raclage grossièrement et en couche épaisse sur une seconde lame. On pratique de la même façon sur la face maternelle. Les deux étalements sont séchés à l'air libre et déposés dans un porte-lame. Les lames sont examinées au microscope en même temps que le frottis de liquide gastrique après fixation dans un fixateur hémolytique (liquide de Carnoy) qui permet d'obtenir des lames assez faciles à lire.

Pour la culture de placenta, une biopsie d'environ 1 cm² de surface portant sur toute l'épaisseur du placenta, en plein centre des lésions si des abcès sont visibles (listériose par exemple) ou près de l'insertion du cordon si le placenta est apparemment normal, est réalisée. Le morceau de placenta recueilli est déposé dans un flacon stérile et conservé si nécessaire à 4°C. Comme pour le liquide gastrique, et compte tenu des bactéries que l'on doit pouvoir mettre en évidence, les milieux minimum à ensemercer comportent une gélose au sang de cheval incubée en aérobiose, une gélose au sang cuit + polyvitex incubée sous 5 à 8 % de CO₂ et une gélose au sang de mouton base Columbia, incubée en anaérobiose.

Ces examens avaient été préconisés dans les années 1970 pour permettre un diagnostic rapide de l'infection hématogène à *L. monocytogenes*, au cours de laquelle l'examen direct des frottis placentaires s'était révélé efficace (234). Depuis lors, cet examen est toujours préconisé pour aider au diagnostic de listériose néonatale précoce (70). Certains couplent systématiquement cet examen avec celui du liquide gastrique (49, 50). Ils ont estimé que la positivité de l'examen direct des frottis placentaires effectué chez le nouveau-né dans un contexte à risque infectieux ou suspect d'infection était l'une des 3 situations comportant un risque élevé d'infection par rapport à la colonisation simple (RR = 4,71) quel que soit le germe en cause.

L'aide au diagnostic bactériologique, représentée par la concordance des résultats des examens directs et des cultures entre celles effectuées sur le placenta et celles effectuées sur le liquide gastrique dans les cas où les bactéries mises en évidence sont à la fois des colonisatrices usuelles mais aussi des bactéries à risque (ex : *E. coli*), mériterait d'être évaluée.

Recommandations

Les examens directs du liquide gastrique et des frottis placentaires sont considérés comme positifs dès lors que l'on observe un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques (grade A). Bien que l'intérêt de la quantification pour déterminer le risque néonatal n'ait pas été évalué, le résultat exprimé de façon semi-quantitative (nombre moyen de bactéries par champ microscopique calculé sur au moins 5 champs microscopiques) est recommandé pour permettre dans l'avenir une meilleure comparaison des résultats publiés.

L'absence de polynucléaires n'exclut pas une situation pathologique (grade A) mais pour les mêmes raisons, la présence de polynucléaires sera également exprimée de manière semi-quantitative.

La valeur prédictive négative de l'examen du liquide gastrique est bonne (grade A).

Le caractère monomorphe ou polymorphe des cultures doit être mentionné en particulier après examen des géloses incubées en anaérobiose. Une culture monomorphe est à considérer comme à haut risque d'infection tandis qu'une culture qui met en

évidence une flore polymorphe composée de bactéries commensales périnéo-vaginales est plus en faveur d'une colonisation physiologique (grade B).

La culture des prélèvements gastriques et périphériques permet de mettre en évidence la colonisation du nouveau-né. Sa positivité n'implique pas une infection mais constitue un facteur de risque d'infection qui ne nécessite pas obligatoirement un traitement.

Les résultats de ce bilan revêtent une importance toute particulière dans 2 situations cliniques :

i) lorsque le nouveau-né est cliniquement et/ou biologiquement infecté, la bactérie isolée constitue l'étiologie de l'infection avec une très forte probabilité en particulier si cette bactérie est reconnue comme étant habituellement une bactérie à haut risque infectieux pour le nouveau-né (grade A).

ii) en l'absence d'antibiothérapie maternelle, la négativité de ce bilan constitue un élément important pour éliminer une infection bactérienne. De ce fait, cette négativité constitue un facteur déterminant lorsque l'arrêt d'une antibiothérapie est envisagé (grade A).

IV.2. Les hémocultures

Les hémocultures sont réalisées chez les nouveau-nés suspects d'infection dès lors que le diagnostic de bactériémie est évoqué. En effet, ce moyen diagnostique est le *gold standard* pour documenter la diffusion hématogène des bactéries à risque infectieux d'origine maternelle bien que des estimations soupçonnent une faible sensibilité des hémocultures (maximum 60 %) qui reste difficile à prouver en l'absence de méthode de référence apte à reconnaître 100 % des cas (235). Quoiqu'il en soit, ces performances indiquent qu'il faut tenter d'améliorer la qualité de ce prélèvement en particulier lors de la ponction. Celles-ci sont réalisées si possible avant tout traitement antibiotique.

IV.2.1. Mode de prélèvement

Les hémocultures sont effectuées à partir du cathéter ombilical les 2 ou 3 premiers jours ou sur une veine périphérique après désinfection avec un antiseptique que l'on laisse agir une ou mieux deux minutes : ce mode de prélèvement a été utilisé dans diverses études dont l'objectif n'était pas l'évaluation du mode de prélèvement (236-241). La désinfection cutanée est d'importance chez ces nouveau-nés qui peuvent être fortement colonisés en surface avec des bactéries comme *S. agalactiae* et *E. coli* qui peuvent alors jouer le rôle de contaminateur au même titre que les staphylocoques coagulase (-) chez l'enfant plus âgé.

Dans une étude incluant 40 nouveau-nés malades, Knudson et Alden (242) avaient montré que les hémocultures réalisées avec 0,2 mL de sang capillaire avaient des performances aussi bonnes que 0,5 à 1 mL de sang veineux. Non seulement ils retrouvaient dans le sang capillaire les 8 bactéries isolées dans le sang périphérique, mais ils isolaient un agent infectieux ne correspondant pas à des contaminateurs dans 3 cas supplémentaires avec l'utilisation du sang capillaire. Depuis, les avantages de cette méthode n'ont pas été confirmés (243) et cette méthode ne pourrait être recommandée qu'en dernier ressort (244).

Au total, chez le nouveau-né, les hémocultures sont réalisées soit sur le cathéter ombilical (2 à 3 premiers jours) soit sur une veine périphérique. Le sang capillaire ne peut être utilisé qu'en dernier ressort.

IV.2.2. Volume optimal à prélever

L'effet important du volume de sangensemencé sur les performances des hémocultures a surtout été montré chez l'adulte qui n'a probablement pas des concentrations de bactéries dans le sang comparables à celle du nouveau-né, en raison d'une hémodynamique et de moyens de défenses différents.

Avec les 2 principales bactéries responsables des infections néonatales, la probabilité d'avoir une hémoculture positive en fonction de l'inoculum et de la quantité de sang a été calculée expérimentalement avec des automates de culture (*tableaux 32 et 33*).

Tableau 32. Probabilité d'avoir une hémoculture positive en fonction de l'inoculum bactérien et du volume sanguin utilisé (système BACTEC) , d'après Brown, 1995 (245).

	Volume du prélèvement sanguin			Test Chi ²
	0,25 ml	0,5 ml	1 ml	Effet du volume
<i>E. coli (cfu/ml)</i>				
< 1	28,6 % (2/7)	14,3 % (1/7)	42,9 % (3/7)	1,4
1-10	92,3 % (12/13)	100 % (13/13)	100 % (13/13)	2,05
11-100	100 % (14/14)	100 % (14/14)	100 % (14/14)	-
> 100	100 % (9/9)	100 % (9/9)	100 % (9)	-
<i>Chi 2 - Effet de la concentration bactérienne</i>				
Toutes concentrations (ddl3)	18,28	34,81	21,93	
Concentrations > 1 (ddl2)	0,69	-	-	
<i>GBS (cfu/ml)</i>				
<1	22,2 % (2/9)	33,3 % (3/9)	33,3 % (3/9)	0,36
1-10	66,7 % (10/15)	86,7 % (13/15)	100 % (15/15)	6,43
11-100	94,1 % (16/17)	100 % (17/17)	100 % (17/17)	2,04
> 100	100 % (4/4)	100 % (4/4)	100 % (4/4)	-
<i>Chi 2 - Effet de la concentration bactérienne</i>				
Toutes concentrations (ddl3)	14,71	18,9	27,24	
Df : degré de liberté				
Concentrations > 1 (ddl 2)	4,64	2,96	-	

GBS : streptocoque du groupe B. ddl : degré de liberté.

Tableau 33. Effet du volume de l'échantillon et de la densité de l'agent infectieux sur la probabilité (distribution de Poisson) d'avoir un organisme ou plus dans les flacons de culture (système BactT/Alert), d'après Schelonka, 1996 (246).

Nombre cfu/MI	Volume de l'échantillon			
	0,5 ml	1 ml	2 ml	4 ml
1	0,39	0,63	0,87	0,98
2	0,63	0,87	0,98	0,99
3	0,78	0,95	0,99	0,99
4	0,87	0,98	0,99	0,99
5	0,92	0,99	0,99	0,99
10	0,97	0,99	0,99	0,99
100	1,00	1,00	1,00	1,00

Ces résultats expérimentaux suggèrent qu'avec les automates actuels d'hémoculture, 1 mL de sang est un minimum nécessaire pour détecter des inocula bactériens faibles.

In vivo, les résultats sont moins cohérents voire contradictoires. La quantité de bactéries observée chez les nouveau-nés infectés est variable. Lors des infections à *E. coli* chez le nouveau-né, la densité bactérienne serait inférieure à 50 cfu/mL dans 54 % des cas (247), inférieure à 5 cfu/mL dans 23 % des cas et la concentration varie de moins de 5 cfu/mL à plus de 1000 cfu/mL (248).

En prélevant 1,5 mL de sang chez des nouveau-nés et en inoculant 0,5 mL dans 3 flacons différents, Weisse et al. (249) ont montré que 32 % des *S. pneumoniae*, 30 % de *S. agalactiae*, 21 % des *Candida*, 41 % de *S. aureus*, 17 % des entérobactéries et 12 % de *H. influenzae* n'étaient détectés que dans un seul flacon. Ce résultat laisse penser qu'avec 0,5 mL voire 1 mL, la proportion de bactéries non détectées serait relativement conséquente. Certains, qui ont évalué leurs pratiques, ont montré que les quantités prélevées étaient variables. Jawaheer (240) a observé que la quantité moyenne de sang inoculée dans les flacons a été de 0,63 ml et que 39,7 % des flacons contenaient moins de 0,5 ml de sang mais que cet état de fait n'affectait pas de façon notable le résultat ni le délai de culture. Les résultats de l'étude prospective de Neal et al. (250) obtenus chez des prématurés et rapportés dans le tableau XI suggèrent les mêmes conclusions. En outre, ils indiquent aussi que 2,7 % des flacons contiennent $\leq 0,1$ mL de sang, 16 % contiennent $\leq 0,3$ mL, 33 % contiennent $\leq 0,4$ mL, et 58 % contiennent $\leq 0,5$ mL (avec distribution cumulative).

Tableau 34. Comparaison des cultures positives et négatives : volume de sang cultivé et paramètres cliniques, d'après Neal, 1986 (250).

Type de culture ou paramètres cliniques	Culture négative		Culture positive		P ^a
	N°	Moyenne ± S.D.	N°	Moyenne ± S.D.	
Aérobic (ml) ^b	260	0,52 ± 0,26	38	0,55 ± 0,34	NS
Anaérobic (ml) ^c	267	0,53 ± 0,26	32	0,41 ± 0,20	0,005
Résine (ml) ^d	48	0,68 ± 0,37	25	0,60 ± 0,27	NS
Volume total de sang aérobic et anaérobic (ml)	260	1,06 ± 0,44	37	0,96 ± 0,49	NS
Volume total de sang résine aérobic et anaérobic (ml) ^f	43	1,74 ± 0,63	22	1,63 ± 0,62	NS
Âge gestationnel (semaines)	264	33 ± 6	41	30 ± 5	0,002
Âge (jours)	264	20 ± 26	41	43 ± 32	< 0,001
Poids	264	2120 ± 1162	38	1584 ± 872	0,001

^a P > 0,05 non significatif (NS) ;

^b Volume de sang dans un flacon d'hémoculture aérobic ;

^c Volume de sang dans un flacon d'hémoculture anaérobic ;

^d Volume de sang dans un flacon résine aérobic ;

^e Volume total de sang dans des flacons d'hémocultures aérobic et anaérobic ;

^f Volume total de sang dans des flacons résines aérobic, anaérobic.

Les données expérimentales invitent à recommander de prélever au moins un volume de 1 mL de sang voire 2 mL lorsque le nouveau-né a reçu des antibiotiques (*in utero* inclus), lorsque l'on réalise des hémocultures chez le nouveau-né suspect d'infection (grade A). Au dessous de 0,5 mL, l'examen est considéré comme non conforme (note : le terme de non-conformité fait référence au GBEA du JO de décembre 1999).

IV.2.3. Durée d'incubation

Dans un laboratoire, les hémocultures sont incubées en général au moins 5 jours. Cette durée paraît raisonnable pour Kurlat et al. (251), qui ont montré, grâce à l'étude rétrospective de 1 248 prélèvements qu'une incubation de 4 jours avec l'utilisation d'un automate, permettait de documenter toutes les infections des nouveau-nés qui pouvaient l'être par une hémoculture.

En outre, il est d'importance de connaître le délai maximal au-delà duquel il y a peu de risque que les hémocultures soient détectées comme positives chez le nouveau-né « asymptomatique » ou « suspect » de manière à avoir un élément biologique pertinent qui permette d'aider à décider l'arrêt d'une éventuelle antibiothérapie. Pichichero et Todd (252) ont évalué, chez des enfants nés entre 24 et 41 semaines de gestation pesant entre 700 et 4 420 g, que les hémocultures réalisées avant l'antibiothérapie et contenant entre 1 et 1,5 mL de sang étaient positives avant 48 heures d'incubation dans 96 % des cas (101/105) et dans 98 % avant 72 heures. Lorsque les enfants ont reçu des antibiotiques avant la réalisation de l'hémoculture, 67 % ne sont néanmoins pas positives à 48 heures. Ces auteurs concluent qu'un délai de 48 à 72 heures est raisonnable avant de décider de stopper les antibiothérapies chez les sujets pour lesquels l'évolution clinique et les autres tests de laboratoire ne sont pas en faveur d'une bactériémie. Cet avis est partagé par Kurlat et al. (251) qui ont montré que *S. agalactiae*, les entérobactéries et *S. aureus* étaient toujours détectés en 2 jours maximum.

Plus récemment et en utilisant un système automatique de détection des flacons positifs, Garcia-Prats et al. (253) ont estimé sur une période de 43 mois (23 078 naissances), le délai de détection des hémocultures positives en fonction des bactéries isolées chez les nouveau-nés (Tableau 35).

Tableau 35. Micro-organismes identifiés dans 455 hémocultures dans une étude observationnelle prospective d'après Garcia-Prats et al, 2000 (253).

Micro-organismes	Nbre d'isolats	Durée d'incubation avant positivité					
		0-12 h	>12-24h	>24-36 h	>36-48h	>48-72h	>72h
Bactérie gram+							
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	232	7(6)	92(66)	25(14)	4(6)	4(3)	3(2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	56	10(10)	15(17)	1(2)	0	0(1)	0
<i>Enterococcus</i> sp.	37	13(9)	3(6)	0(3)	0(1)	0	0(2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	24	21	3	0	0	0	0
α -Streptococcus	7	2	3	1	0	0	1
<i>Bacillus cereus</i>	5	2(3)	0	0	0	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	1	1	1	0	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	1	1	0	0	0	0
	366	57(28)	118(83)	28(19)	4(7)	4(4)	4(4)
Bactérie Gram-							
<i>Escherichia coli</i>	24	18(6)	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	5	1(1)	1	0	0	0	0(2)
<i>Corynebacterium</i> sp.	5	0	0	0	1	2(1)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	2(1)	0	0	0	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	4	1	0(1)	0	0	0	0(2)
<i>Pseudomonas cepacia</i>	3	0(1)	2(0)	0	0	0	0
<i>Propionibacterium</i> sp.	1	0	0	0	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	0	0	0	0
	48	24(9)	3(1)	0	1	2(1)	3(4)
Champignon							
<i>Candida albicans</i>	31	1	4(12)	4(3)	0(2)	0(2)	1(2)
<i>Candida parapsilosis</i>	10	1(1)	1(1)	1(2)	0(3)	0	0
	41	2(1)	5(13)	5(5)	0(5)	0(2)	1(2)
Total	455	83(38)	126(103)	33(24)	5(12)	6(7)	8(10)

Sans parenthèses : hémocultures avant antibiothérapie ; Entre parenthèses : hémocultures sous antibiothérapie.

Ces résultats indiquent que les systèmes automatisés accélèrent la détection puisque l'ensemble des principales causes de bactériémies néonatales d'origine maternelle (*S. agalactiae* et *E. coli*) est détecté en moins de 24 heures. Un délai de 48 heures pour réévaluer l'attitude thérapeutique paraît donc effectivement raisonnable. Très récemment, Kumar et al. (238) ont étudié le délai de positivité des hémocultures avec un automate pour l'ensemble des hospitalisés suspects d'infection dans leur centre de néonatalogie (infections materno-foetale ou nosocomiale) (tableau 36).

Tableau 36. Délai de positivité de 451 hémocultures en néonatalogie dans une étude rétrospective, d'après Kumar et al, 2001 (238).

	0-12 h	12-24 h	24-36h	36-48 h	48-60 h	60-72 h	> 72h
Nbre de Positives	10 (2,4)	184 (44)	154 (37)	41 (9,9)	10 (2,4)	6 (1,4)	12(2,9)
Avec pathogène certain	5 (11,6)	28 (65,1)	6 (14)	1 (2,3)	2 (4,3)	1 (2,3)	0
CoNS	3 (1,1)	118 (44,4)	110 (41,3)	25 (9,4)	3 (1,2)	4 (1,5)	3(1,1)
Avec pathogènes possibles (incluant staph coag négative)	4(1,25)	153(47,4)	127(39,3)	27(8,3)	4(1,25)	4(1,25)	4(1,25)
Contaminants Fongique	0 1(3)	0 2(6,1)	2(11,8) 19(57,6)	6(35,3) 7(21,2)	1(5,9) 3(9,1)	0 1(3)	8(47) 0

Les valeurs entre parenthèses sont en pourcentages.
Staph coag négative : staphylocoque coagulase négative.

Compte tenu de ces résultats, ces auteurs proposent de raccourcir ce délai à 36 H car ils ont montré que la probabilité pour qu'une hémoculture négative à 36 H soit toujours négative à 72 H est de 99,8 % et que l'incubation de 48 H n'améliore pas ce résultat. Ces résultats concordent avec ceux de Pauli et al. (254) qui, avec l'utilisation d'un automate de lecture, constatent que 54 % des hémocultures d'une unité de soins intensifs de néonatalogie sont positives en au maximum 18 heures, 71 % en au maximum 24 heures et 100 % en au maximum 30 heures.

Au total, il est recommandé d'attendre 48 heures d'incubation pour que la négativité des hémocultures soit un argument pertinent pour exclure le diagnostic de sepsis chez un nouveau-né « asymptotique » (grade B). Lorsque l'on utilise des automates de lecture des flacons, ce délai pourrait être ramené à 36 heures (grade B).

IV.2.4. Les hémocultures quantitatives

Dans un travail ancien, Dietzman et al (248) avaient montré chez des nouveau-nés âgés de 2 à 8 jours atteints de sepsis à *E. coli* que les enfants avec plus de 1000 cfu/mL avaient une incidence de méningites 12 fois plus importante (5% vs 60%) et une mortalité deux fois plus importante (37% vs 73%) (tableau 37).

Tableau 37. Influence de la concentration bactérienne au cours des bactériémies sur la fréquence des méningites et la mortalité néonatale à *E. coli*, d'après Dietzman et al, 1974 (248).

UFC/mL	Fréquence des cas sur 100 bactériémies	Méningites	Mortalité
0-4	16 %		
5-49	34 %	0 %	45 %
50-100	16 %		
Plus de 1000	34 %	55 %	73 %

À notre connaissance, il n'y a pas eu d'autres travaux depuis cette publication qui fait référence ni sur *E. coli* ni sur d'autres responsables d'infections néonatales précoces. L'utilisation d'hémocultures quantitatives pourrait donc se justifier pour juger du pronostic. Il n'y a pas d'évidence qu'une meilleure capacité à juger de l'évolution influence ou améliore la qualité des soins qui peuvent être appliqués. Il pourrait s'agir là d'une des explications au fait que la pratique des hémocultures quantitatives ne se généralise pas. En outre, la mise sur le marché des automates d'hémocultures qui permettent une croissance

souvent inférieure à 24 heures lors des infections en néonatalogie (cf. supra) - en particulier pour les bactéries d'origine maternelle - permet un service rendu plus rapide que l'utilisation de la quantification qui retarderait en la circonstance le diagnostic. Sans doute que dans l'avenir, l'utilisation des automates de lecture qui effectuent un repérage de la croissance bactérienne plusieurs fois par heure pourront permettre d'établir une corrélation entre le délai de positivité et la densité de l'inoculum de départ.

Les tentatives d'utilisation de la quantification en néonatalogie pour fixer une valeur seuil qui permette de différencier « contamination » et « infection » ont donné des résultats divergents et les études, souvent anciennes, étaient d'une qualité assez constamment discutée (255-257). Le travail prospectif plus récent de Sabui et al. (258) indique que 21 % des hémocultures contaminées ont ≥ 1000 CFU/ mL et qu'il est impossible de déterminer une valeur seuil pertinente qui délimiterait la population des bactéries contaminatrices et celle des bactéries infectantes (tableau 38).

Tableau 38. Valeurs statistiques de différents seuils quantitatifs utilisés comme indicateurs d'infection lorsqu'une hémoculture est positive chez les nouveau-nés, d'après Sabui et al, 1999 (258).

CFU/ mL	Sensibilité	spécificité	VPP	VPN
≥ 10	89	46	64	79
≥ 20	85	54	67	78
≥ 30	83	60	69	76
≥ 50	81	62	69	75
≥ 100	76	65	70	71

La meilleure valeur située à 30 CFU/ mL n'a une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN que de 83 %, 60 %, 69 % et 76 % respectivement. Les performances du test à 30 CFU/mL sont peu améliorées si on ne l'utilise que pour les staphylocoques coagulase (-) qui sont les contamineurs les plus fréquents avec une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de seulement 86 %, 61 %, 60 % et 86 % respectivement.

Au total, les hémocultures quantitatives ne permettent pas de fixer une valeur seuil qui aide au diagnostic de contamination. Si la quantification permet de fournir un facteur pronostique « statistique », le service rendu par cette technique à un patient donné n'est pas déterminé.

IV.2.5. Nombre de flacons

Le nombre de flacons à réaliser se discute pour 2 raisons : i) chercher à détecter les rares bactéries anaérobies impliquées dans ces circonstances cliniques en couplant avec chaque flacon aérobie, un flacon anaérobie et ii) multiplier le nombre de ponctions pour augmenter les chances de documenter l'infection.

Chez le nouveau-né, il est admis de longue date que la réalisation d'une seule hémoculture est suffisante (259). Le rationnel de cette attitude est : i) débiter le plus rapidement possible le traitement antibiotique, ii) éviter d'avoir à transfuser en raison de ponctions veineuses répétées et iii) un besoin moins important de multiplier les prélèvements car chez le nouveau-né la densité bactérienne est souvent plus élevée et la bactériémie plus permanente que chez l'enfant plus âgé ou l'adulte.

Wiswell et Hachey (237) ont tenté d'évaluer le gain apporté par la réalisation de 2 flacons d'hémoculture (1 aérobie et 1 anaérobie) en 2 sites différents. Ils ont inoculé 0,5 à 1 mL de sang par flacon. Quatre cent soixante nouveau-nés suspects d'infections ont été explorés par cette méthode. Un pathogène certain a été isolé chez 26 enfants (5,5 %) (15 *S. agalactiae*, 3 *E. coli*, 2 *H. influenzae*, 2 streptocoques viridans, 2 *S. aureus*, 1 *E. cloacae*, 1 *B. fragilis*).

Chez 18 enfants (4 %), la réalisation de 2 prélèvements a été informative. Chez 6 d'entre eux, la bactérie n'a été identifiée que dans 1 seul flacon (4 enfants avec 2 *S. agalactiae*, 1 *H. influenzae*, 1 *E. cloacae*) ou dans 1 seule série de flacons (2 enfants avec 1 *S. agalactiae* et 1 *H. influenzae*). Chez 2 d'entre eux, la croissance de streptocoques viridans dans les 4 flacons a permis de retenir cette étiologie et chez 10 nouveau-nés, le prélèvement de 2 séries a aidé à retenir le diagnostic de contamination en raison d'une croissance dans une seule série (7 *S. epidermidis*, 1 *S. simulans*, 1 *Propionibacterium*, 1 Streptocoque du groupe D). Ce travail rétrospectif ne semble pas avoir engagé à modifier les pratiques.

La nécessité d'inclure systématiquement un flacon anaérobie chez les nouveau-nés suspects d'infection d'origine maternelle reste aussi un sujet de discussion. Les bactéries décrites par Meadow et Schwartz (260) comme s'étant mieux développées dans les flacons anaérobies (1 salmonella, 1 streptocoque du groupe D, des corynébactéries et *Propionibacterium*) en pédiatrie ne sont pas des agents classiquement responsables d'infections néonatales précoces. De plus, la plupart de ces bactéries croît généralement aussi en aérobiose. Leur croissance dans le flacon anaérobie est plus liée à la multiplication des flacons qu'à l'atmosphère d'incubation. En réalité, les infections pédiatriques à anaérobies stricts semblent assez rares (0 à 3 %) (236, 244, 261-263). Plus rarement sont rapportés des incidences plus élevées atteignant 20 % (7). L'utilisation peu fréquente de flacons adaptés ne pourrait-elle pas jouer un rôle dans cette faible prévalence des anaérobies ? Dans certaines régions du monde, les infections néonatales par transmission verticale mère - enfant des anaérobies ne paraissent pas une exception. Elles représentent par exemple 26 % des infections prouvées dans un travail effectué à Chandigar (Inde) (264).

Recommandations

L'hémoculture est l'examen de référence pour confirmer l'infection néonatale. Elle est réalisée sur une veine périphérique ou par l'intermédiaire du cathéter ombilical après désinfection selon les recommandations du CLIN de l'établissement.

Il est recommandé dans la mesure du possible de prélever au moins un volume de 1 mL de sang voire 2 mL en particulier lorsque le nouveau-né a reçu des antibiotiques (par exemple *in utero*) (grade A).

Le recueil d'un volume \leq 0,5 mL doit faire considérer l'examen comme non conforme (grade B) mais il ne sera pas refusé par le laboratoire.

L'hémoculture est incubée au moins 5 jours. Néanmoins, la grande majorité des bactéries causes de sepsis néonatal est détectée en moins de 48 heures. En conséquence, il est recommandé d'attendre 48 heures d'incubation pour que la négativité des hémocultures soit un argument pertinent pour exclure le diagnostic d'infection chez un nouveau-né « asymptotique » (grade A).

En raison du neurotropisme de *E. coli* K1 et de *S. agalactiae* de sérotype III, avec ses conséquences diagnostiques et thérapeutiques (plus haut risque de méningite associée), le sérotypage du colibacille et de *S. agalactiae* des souches isolées d'hémoculture est recommandé (grade B).

IV.3. L'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien

Cet examen permet de confirmer le diagnostic de méningite dont l'incidence dans les 72 premières heures de vie est de 0,25 cas/1 000 naissances vivantes dans l'étude la plus conséquente aux États-Unis (43/169 849 naissances vivantes) (142). Les méningites chez le nouveau-né de moins de 3 jours sont donc à considérer actuellement comme rares (265). Dans la mesure où cet examen invasif peut-être traumatique ou difficile à réaliser pour obtenir un prélèvement de qualité, se discute l'indication de la ponction lombaire (PL) chez le nouveau-né suspect d'infection.

IV.3.1. Indications de la ponction lombaire

Les rares études qui évaluent les pratiques des néonatalogistes au regard des circonstances qui les conduisent à réaliser une ponction lombaire (PL) indiquent une assez grande variabilité des comportements (266). Le souci de limiter la PL chez le nouveau-né est lié aux possibles complications de cet acte. Celle-ci se révèle traumatique dans 22,9 % des cas et la quantité de LCR recueillie est inadéquate dans 26,3 % des cas pour Kumar et al (267) soit au total des résultats ininterprétables dans 37 % des cas. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études plus anciennes qui indiquent qu'au moins 28 % des PL sont inutilisables pour exécuter un examen bactériologique correct (268, 269). Inversement, différer la PL se traduit généralement dans les méningites par une diminution des performances de la culture lorsque l'enfant a été mis sous antibiotique avant la PL. Kanegaye et al. (270) observent 44 % de cultures négatives dans les méningites (toutes méningites de l'enfant confondues) après antibiothérapie parentérale vs 8 % seulement sans antibiothérapie parentérale préalable et 3 % en l'absence d'antibiothérapie orale et parentérale préalable. Plus spécifiquement pour les méningites à *S. agalactiae*, ils montrent que sous antibiothérapie, la négativité des cultures est obtenue en 24 à 72 heures.

Dans la littérature, plusieurs populations de nouveau-nés ont été étudiées : i) les nouveau-nés suspects d'infection en raison de facteurs de risque maternels, ii) les nouveau-nés suspects d'infections ayant des hémocultures positives (10 à 25 % des nouveau-nés ayant un sepsis précoce, ont des cultures positives du LCR), iii) les nouveau-nés suspects d'infections ayant des troubles neurologiques, et iv) les nouveau-nés ayant une détresse respiratoire. Les résultats de ces études en majorité rétrospectives sont rapportés dans le *tableau 39*.

Tableau 39. Évaluation de la ponction lombaire (PL) dans le bilan d'un sepsis pour les infections néonatales précoces, d'après Kaftan et Kinney, 1998 (265).

Source	Nombre de sujets	Indication pour évaluer le sepsis	Nombre de cas de méningites	Patients avec hémocultures négatives et absence de signes neurologiques	Ponction lombaire / Nombre de cas de méningites
Études non en faveur de la PL systématique					
Eldadah et al, 1987 (271) étude rétrospective	238	Syndrome de détresse respiratoire	0	0	
Weiss et al, 1991 (272)	1 495 prématurés	Syndrome de détresse respiratoire	4	1 (<i>S. viridans</i>)	1 495/4
Schwarsenski et al, 1991 (273)	712	Facteurs de risque maternels ou signes néonataux	1	0	728/1
Fielkow et al, 1991 étude rétrospective (274)	284	Facteurs de risque maternels	0	0	284/0
Johnson et al, 1997 (275)	3 423	Facteurs de risque maternels	0	0	3 423/0
//	1 712	Signes de sepsis	11	1	1 712/11
Étude en faveur de la PL systématique					
Wiswell et al, 1995 étude rétrospective (142)	169 849	Facteurs de risque maternels ou signes de sepsis	43	12*	169 849/43

* Incluant 7 des 8 nouveau-nés ayant une méningite et dont les mères avaient reçu une antibiothérapie *intrapartum*.

La fréquence des hémocultures négatives chez les nouveau-nés atteints de méningites est extrêmement variable : 9 % dans l'étude la plus conséquente (169 849 nouveau-nés) jusqu'à 55 % (276-281). Néanmoins, les auteurs de la plupart des études (tableau 39) concluent que la PL peut être réservée aux nouveau-nés suspects d'infections qui ont des signes cliniques et/ou une hémoculture positive.

Les résultats de l'étude conséquente mais rétrospective de Wiswell (tableau 39) chez les enfants de moins de 72 heures (142) alertent sur la possibilité de ne pas diagnostiquer ou de retarder le diagnostic d'une proportion non négligeable de méningites (12/43) avec cette attitude en particulier lorsque la parturiente a reçu une antibiothérapie. Cette dernière situation risque dorénavant d'être assez fréquente en France avec l'instauration de la prophylaxie dirigée contre *S. agalactiae*.

L'étude de dossiers de Fielkow et al (274) confirme qu'en l'absence de signes cliniques chez les nouveau-nés nés dans des circonstances à risque obstétrical, le rendement de la PL est faible (tableau 40).

Tableau 40. Résultats des cultures du LCR chez les nouveau-nés avant l'âge de 7 jours par indications cliniques de la ponction lombaire, d'après Fielkow et al, 1991 (274).

	Groupes		
	I	II	III
Signes cliniques chez l'enfant	Présents	Présents	Absents
Facteurs de risque obstétrical	Présents	Absents	Présents
Nombre de nourrissons	644	145	284
Nombre avec méningites (%)	10 (1,6)	3 (2,1)	0 (0)
Nombre de contaminations (%)	16 (2,5)	4 (2,8)	5 (1,8)
Nombre d'indéterminés	2	2	0

L'intérêt de la PL chez les nouveau-nés ayant une détresse respiratoire précoce isolée a aussi été évalué (271, 272) (tableau 39) (282) ; annotation McIntyre and Isaacs (283). Les auteurs concluent qu'en raison des résultats obtenus par la PL chez les enfants ayant des hémocultures négatives dans cette situation clinique comparés aux complications possibles de cet acte, les risques excèdent les bénéfices dans cette population d'enfants.

Recommandations

Au total, la ponction lombaire chez les enfants de moins de 72 heures est indiquée en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de signes de sepsis (dès que l'état de l'enfant le permet), et secondairement en cas d'hémoculture positive (grade B). En cas de méningite, une PL de contrôle sera faite 48 heures plus tard (grade B). La recherche dans le LCR d'antigènes solubles de *S. agalactiae* et de *E.coli K1* est un appoint diagnostique qui est utile en cas d'antibiothérapie maternelle ou néonatale préalable.

Paramètres caractérisant le LCR normal chez le nouveau-né

Les caractéristiques cytologiques et biochimiques du LCR normal du nouveau-né ont été déterminées par plusieurs études (tableau 41). Les travaux les plus récents ont utilisé la PCR (284) pour confirmer l'absence totale d'agent infectieux en particulier viral.

Tableau 41. Résultats des études du liquide céphalo-rachidien chez le nouveau-né non infecté, d'après Ahmed et al, 1996 (284).

Référence	Nbre de patients	Âge	Globules blancs (mm ³)	Neutrophiles (mm ³)	Glucose (mg/dl)	Protéines mg/dl)
Stewart, 1928 (285)	6	< 8 semaines	21 (18-34)	NR	NR	33,5 (15-45)
Naidoo, 1968 (286)	135	1 jour	12 (0-42)	7 (0-26)	48 (38-64)	73 (40-148)
	20	7 jours	3 (0-9)	2 (0-5)	55 (48-62)	47 (27-65)
Sarff et al, 1976 (287)	87	En majorité < 7 jours	8,2 ± 7,1 Médiane 5 (0-32)	Moyenne 61%	52 (34-119)	90 (20-170)
Pappu et al, 1982 (288)	24	0-32 jours	11 (1-38)	Moyenne 21% (0-100)	NR	NR
Portnoy et Olson, 1985 (289)	64	< 6 semaines	3,73 ± 3,4	1,87 ± 2,98	NR	NR
Bonadio et al, 1992 (290)	35	0-4 semaines	11,0 ± 10,4 Médiane 8,5	0,4 ± 1,4 Médiane 0,15	46 ± 10,3	84 ± 45,1
	40	4-8 semaines	7,1 ± 9,2 Médiane 4,5	0,2 ± 0,4 Médiane 0	46 ± 10,0	59 ± 25,3
Ahmed et al, 1996* (284) étude prospective	108	0-30 jours	7,3 ± 13,9 Médiane 4	0,8 ± 6,2 Médiane 0	51,2 ± 12,9	64,2 ± 24,2

* Utilisation de la PCR pour éliminer toute infection : 88% des nouveau-nés n'ont pas de polynucléaires neutrophiles dans le LCR. NR : non rapporté.

Dans une lettre à l'éditeur au sujet de leur travail numériquement important, Wiswell et al. (276) font remarquer qu'un certain nombre de nouveau-nés atteints de méningites (6 sur 43 dans leur série) avait moins de 30 cellules/mm³ de LCR. Ils éliminent la possibilité de contamination lors de la ponction par la flore cutanée de ces enfants, souvent fortement colonisés en surface par la bactérie potentiellement infectante, sur le fait que la 2^e PL montrait plus de 150 éléments/mm³. Ces résultats pourraient aussi nous inviter à nous interroger sur le caractère iatrogène possible de cet acte compte tenu des conditions d'environnement très particulières de ces enfants (forte concentration de bactéries sur la peau + vernix par exemple).

Le LCR normal du nouveau-né comprend 0 à 50 globules blancs/mm³. Le pourcentage de polynucléaires est très variable mais les travaux les plus récents qui ont exclu toute infection par PCR montrent que 88 % des nouveau-nés n'ont pas de polynucléaires neutrophiles dans le LCR. La glycorachie se situe en moyenne à 50 mg/dl (34 à 119 mg/dl) soit 2,77 mmol/l (1,89 mmol/l à 6,60 mmol/l) et la protéinorachie à 0,64 g/l (0,15 à 1,7 g/l).

IV.4. L'analyse bactériologique des urines

IV.4.1. L'examen cytot bactériologique des urines (ECBU).

Chez le nouveau-né le prélèvement d'urine a deux objectifs : i) diagnostiquer une infection urinaire éventuellement responsable de bactériémie et ii) rechercher des antigènes urinaires bactériens au cours des bactériémies.

Les revues de la littérature indiquent que l'incidence de l'infection du tractus urinaire chez le nouveau-né varie de 0,1 à 1 % et peut atteindre 10 % chez les enfants de très petit poids (291). En réalité, l'incidence est difficile à déterminer car les études rapportées comportent des populations extrêmement hétérogènes en termes d'âge, de date de prélèvement par rapport à la naissance, mélangeant ainsi les infections d'origine maternelle et les infections nosocomiales (292).

Chez le nouveau-né de moins de 3 jours, l'infection du tractus urinaire est une éventualité rare. Au regard d'une revue de la littérature publiée en 1998 (265), la vieille publication de

Visser et al (293) fait toujours référence pour avancer que « l'incidence des cultures positives à partir des urines de nouveau-né de moins de 72 heures suspects d'infection est inférieure à 1,6 % ». En fait, ces auteurs ont déterminé cette donnée sur seulement 188 cultures qui ont permis d'observer 3 urines positives seulement (1 *S. agalactiae* (avec hémoculture (+)), 1 *S. epidermidis* et 1 *E. coli* avec hémoculture (-)). Dans aucun de ces cas, la cytologie urinaire n'est rapportée. En conséquence, nous ne pouvons pas exclure que les bactéries isolées dans ce travail soient simplement des contaminateurs exogènes en raison de la forte colonisation cutanéomuqueuse observée chez les nouveau-nés suspects d'infection. Le travail plus récent de DiGeronimo (292) a porté sur 280 nouveau-nés suspects d'infection. Le bilan a comporté un ECBU, une hémoculture et chez 270 enfants, une PL. Une infection néonatale a été confirmée par une hémoculture positive chez 11 patients (3,9 %). Aucun n'a eu de méningites. Un seul ECBU était positif (0,5 %). Il s'agissait de *S. agalactiae* isolé parallèlement dans l'hémoculture. Chez ce nouveau-né, les prélèvements de surface étaient eux aussi positifs à *S. agalactiae*. À noter que 7 autres enfants ont eu des hémocultures positives à *S. agalactiae* et des ECBU négatifs témoignant de la mauvaise sensibilité du test comme aide au diagnostic de sepsis. Dans 2 autres cas, un ECBU a été positif à *E. coli* à des concentrations inférieures au seuil de 5×10^4 bactéries/ml avec des hémocultures négatives. Dans ces deux cas, le diagnostic de contamination a été retenu. Les auteurs concluent que ces résultats ne sont pas étonnants compte tenu de la physiopathologie de l'infection néonatale précoce d'origine maternelle. En effet, il est difficile d'imaginer qu'un pathogène acquis lors du passage de la filière génitale soit cause d'une infection urinaire ascendante dans les premiers jours de vie. Plus probablement, les bactéries isolées dans l'urine sont des contaminateurs liés à la colonisation de surface ou le témoin d'une bactériémie.

L'ECBU chez le nouveau-né de moins de 72 heures suspect d'infection précoce d'origine maternelle n'est pas recommandé (grade A).

IV.4.2. La recherche d'antigènes urinaires

Le service rendu par la recherche d'antigènes urinaires a été évalué à notre connaissance uniquement pour *S. agalactiae* (SGB) qui représente actuellement au maximum 50 % des infections materno-fœtales.

Chez les enfants qui ont une hémoculture et/ou un LCR positif à SGB les résultats sont bons (tableau 42).

Tableau 42. Résultats résumés des études sur l'évaluation de la sensibilité des tests d'agglutination de particules de latex sensibilisées avec des anticorps anti-SGB utilisés sur les urines de nouveau-nés ayant une infection invasive à SGB prouvée, d'après Becker et al, 1993 (294).

Études	n ^a	Patients avec méningites (n)	Concentration de l'urine ?	Test APL ^b	Sensibilité %
Ingram et al, 1982 (295)	17	3	Oui	W	88
Baker et al, 1983 (296)	10	10	Oui	W	100
	9	0	Oui		89
Hamoudi et al, 1983 (297)	11	0	Oui	W	100
Friedman et al, 1984 (298)	21	7	Oui	W	100
Rench et al, 1984 (299)	7	4	Oui	D	100
	18	14	Non		78
Rabalais et al, 1987 (300)	7	7	Non	W	100
	7	0	Non		71
Blecker et al, 1989 (301)	4	0	Non	D	100
Harris et al, 1986 (302)	4	1	Non	W	100

n^a : nombre d'enfants dans chaque étude avec une bactériémie à SGB ou une méningite prouvée par la culture dont l'urine a été testée ;
b APL = agglutination de particules de latex ; W = Wellcogen ; D = Directigen.

Inversement, lorsque les prélèvements centraux sont négatifs et en l'absence de signes cliniques d'infection, les résultats indiquent que le taux de faux positif varie de 0 à 16,9% (tableau 43).

Tableau 43. Étude de la spécificité [latex (+) et hémoculture (-)] des tests d'agglutination de particules de latex SGB (Latex) utilisés sur les urines, d'après Sánchez et al, 1990 (303).

Investigateur, année	Réactifs	Nombre des sujets testés	Âge	Latex (+) et Hémoculture (-)	
				Nombre	%
Bromberger, 1980 (304)	Research	125	« Nourrissons »	0	0
Ingram, 1982 (295)	Wellcogen*	38	« Nourrissons »	1	5,5
Baker, 1983 (296)	Wellcogen	75	« Nourrissons »	2	3,6
Hamoudi, 1983 (297)	Wellcogen	176	<72 heures	4	2,4
	Phaedebact**	176		3	1,8
Friedman, 1984 (298)	Wellcogen	96	« Nourrissons »	13	16,9
Morales, 1986 (305)	Commercial	135 §	≤ 48 heures	0	0
		128		7	5,6
Harris, 1986 (302)	Wellcogen	134	≤ 24 heures	20	15,6
Pyati, 1987 (306)	Commercial	153 §§	≤ 72 heures	18	12,8
		84 &		5	6,0
Rabalais, 1987 (300)	Wellcogen	251	≤ 12 semaines	3	1,3
Davis, 1988 (307)	Commercial	260	Nouveau-nés	17	7,0
Sánchez, 1990 (303)	Wellcogen	367	≤ 7 jours	25	6,9
		98 &	≤ 5 jours	8	8,2
		52 & £	≤ 5 jours	8	15,4

* Wellcogen Strepto B test (Wellcome Diagnostics, Research Triangle Park, N.C.);

** Phadedebact Strepto B test (Pharmacia Diagnostic, Piscataway, N. J.);

§ Les mères avaient reçu de l'ampicilline intrapartum ;

§§ Les enfants étaient symptomatiques ;

& Les enfants n'avaient pas de symptômes ;

£ Les enfants étaient colonisés par le SGB.

Thore et al (308) ont étudié les performances d'un test de détection d'antigène urinaire (Wellcogen Strep B latex). Ils ont montré que ce test urinaire avait une sensibilité de 78 % chez les sujets bactériémiques à SGB, de 50 % au cours des infections à GBS non bactériémiques. Après concentration des urines (20-25 fois), les performances s'améliorent. La sensibilité passe à 100 % chez les sujets bactériémiques à SGB, et à 67 % au cours des infections à GBS non bactériémiques. La spécificité est de 93 % avec les urines concentrées et la valeur prédictive d'un test positif de 68 %. Ils démontrent aussi qu'un test positif est en fait hautement prédictif d'une culture positive à SGB sur les prélèvements de surface (83 % après concentration des urines).

Greenberg et al (309) ont eux aussi démontré que la concentration des urines améliorait la sensibilité des tests mais ils observent d'assez grandes variations de sensibilité selon la nature du test utilisé (sensibilité de 43 à 84 % sur les urines non concentrées et 68 à 98% sur les urines concentrées).

Williamson et al. (310) ont étudié les performances d'un test latex SGB chez 236 nouveau-nés. Neuf avaient un test positif et du SGB en culture (2 avec une hémoculture positive, 4 avec des signes cliniques et des prélèvements superficiels positifs et 3 avec uniquement des prélèvements superficiels positifs). Un seul enfant avait un test négatif alors qu'il avait des signes d'infection avec des cultures superficielles positives (hémoculture négative). Ces résultats indiquent une sensibilité de 90 %, une spécificité de 70 %, un taux de faux positif de 31 %, une VPP de 12 %, une VPN de 99 %. Ils concluent que ce latex SGB est incapable d'aider à prédire un sepsis à SGB chez les enfants à risque d'infection mais qu'un test négatif peut être utile pour exclure une pathologie à SGB. Le taux de faux positif rapporté dans ce travail correspond à ceux qui sont régulièrement avancés (309, 311).

Becker et al. (294) retrouvent des sensibilités plus faibles que celles rapportées dans le tableau 43 et ils démontrent que la sensibilité des recherches d'antigène SGB dans les urines

varie avec la gravité de l'infection : 38,9 % pour les atteintes légères, 48,7 % pour les atteintes modérées et 85,7 % pour les atteintes sévères. Ils insistent aussi sur la nécessité de concentrer les urines.

Les incertitudes rapportées dans la littérature sur ces tests a conduit en 1997, la *Food and Drug Administration* à publier une *safety alert* (312) recommandant que l'urine des enfants ne soit pas testée pour les antigènes de SGB.

Au total, la détection d'antigènes de *S. agalactiae* dans les urines a une sensibilité diversement appréciée dans la littérature qui varie beaucoup en fonction du contexte clinique et la nature du test utilisé. Elle est souvent faussement positive (30 % de faux positifs) et un test positif ne permet pas de différencier colonisation et infection à *S. agalactiae*. Un test négatif peut être un des éléments à prendre en compte pour aider à éliminer une infection à *S. agalactiae*. Si ces tests sont utilisés, les urines doivent être concentrées.

Recommandation

La recherche d'antigènes de *S. agalactiae* dans les urines n'est pas recommandée systématiquement car le service rendu par ce test est très limité (grade B). Seul un test négatif peut être un des éléments à prendre en compte pour aider à éliminer une infection à *S. agalactiae*. Lorsque ces tests sont utilisés, les urines doivent être concentrées.

V. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

V.1. Les antibiotiques

V.1.1. Molécules et posologie

— Pénicilline

La pénicilline G est efficace sur les streptocoques. Elle n'est pas active sur les entérobactéries. Sa demi-vie est courte, de l'ordre de 20 minutes chez l'adulte. La pénicilline a été proposée (29, 313) en prophylactique pour tous les nouveau-nés à la dose de 50 000 unités IV pour les nouveau-nés de poids de naissance ≥ 2000 g et à la dose de 25 000 unités IV pour les nouveau-nés de poids de naissance < 2000 g. Cette stratégie a été jugée efficace sur l'incidence des ISB (0,6 versus 1,7 pour mille naissances ; $p=0,004$). Le traitement *per partum* doit amener à revoir cette attitude et Boyer et Gotoff (118) proposent l'utilisation de pénicilline pour tous les enfants nés de mère porteuse de Streptocoque B ou de statut inconnu à la dose de 50 000 IM à la naissance. Le groupe de travail ne recommande pas le traitement systématique des nouveau-nés ni de certains groupes de nouveau-nés.

La pénicilline peut être utilisée comme traitement curatif, sur les bactéries sensibles, à la dose de 30 000 à 50 000 UI/kg 2 à 4 fois/jour (140) jusqu'à 100 000 UI/kg 2 à 4 fois/jour (314) : son utilisation aurait l'avantage, par son spectre étroit, de limiter les résistances bactériennes (voir infra (140, 315)).

— Ampicilline, pivampicilline, amoxicilline

Ces antibiotiques de la classe des β -lactamines sont « temps-dépendants » et sont efficaces sur les streptocoques B et les *Listeria sp.* Ils sont administrés à la dose de 50 mg/kg 2 fois/jour en IV (316) chez le nouveau-né à terme. Il n'existe pas d'effets allergisants connus chez le nouveau-né. Cependant, la flore fécale est modifiée avec sélection de *Klebsiella sp.* par exemple, en raison de l'élimination biliaire de l'antibiotique et d'un cycle entéro-hépatique. Des infections secondaires pour l'enfant traité ou pour d'autres enfants peuvent alors survenir (317-320).

La pharmacocinétique d'un traitement *per os* est documentée sur 21 nouveau-nés à terme et non symptomatiques (321) à la dose de 40 mg/kg 2 fois/j. Les pics sériques sont satisfaisants de 10,5 à 51 µg/mL à H6, dosages supérieurs aux CMI des germes les plus fréquemment rencontrés dans les IMF. D'autres posologies ont été proposées (322). En l'absence de données suffisantes (pas d'études sur nouveau-nés malades par exemple, ni, en particulier, d'études d'efficacité comparées), le groupe de travail ne recommande pas l'administration *per os* de l'ampicilline ou de l'amoxicilline.

— *Association amoxicilline-acide clavulanique*

L'adjonction de l'acide clavulanique à l'amoxicilline n'ajoute rien à l'efficacité de l'ampicilline IV sur les germes des IMF et présente des risques de toxicité (cutanée et digestive).

— *Céphalosporines : céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime*

Le céfotaxime (314, 323) est actif sur les streptocoques B et les entérobactéries des IMF, mais non sur les *Listeria sp.* ni les anaérobies ni les Streptocoques D. La dose préconisée est de 30 à 50 mg/kg 2 à 3 fois/jour (314, 324). Des doses de l'ordre de 100 mg/kg 2 à 3 fois par jour ont été proposées dans les méningites (140). Les études pharmacocinétiques, sur cet antibiotique « temps-dépendant », suggèrent que l'augmentation du nombre de doses par jour (4 à 6 fois par jour), voire une perfusion continue, pourraient en augmenter l'efficacité. Cependant, il n'y a pas d'études chez le nouveau-né. Il n'y a pas d'effets toxiques directs connus et l'élimination biliaire est faible.

La ceftriaxone a été utilisée en raison de sa facilité d'administration avec une dose unique par 24 heures (51 enfants pour Bradley et Young) (314, 325). Des effets toxiques ont été décrits à type d'hémolyse avec ictère (326), de précipitations biliaires transitoires (140, 326), et de dépôts vasculaires pulmonaires. Du fait d'une forte liaison à l'albumine, elle pourrait déplacer la bilirubine non conjuguée en cas d'ictère. L'indication pourrait être réservée aux nouveau-nés à terme, asymptomatiques, restant en maternité, ne présentant pas d'ictère, pour un traitement court, ou pour un relais IV après un traitement associant deux antibiotiques (140). La dose préconisée est de 50 mg/kg 1 fois/jour en IV direct avec rinçage du dispositif d'injection, avec éventuellement une première dose à 100 mg/kg (326).

Le ceftazidime n'a pas de place dans le cadre des IMF (2, 5, 314, 327, 328).

— *Vancomycine*

Cet antibiotique aurait une seule indication concernant les infections à *Staphylococcus aureus*.

— *Aminosides*

Les aminosides sont « concentration-dépendants » et sont actifs sur les entérobactéries responsables d'IMF. Pour les SB, ils agissent en synergie avec les β -lactamines. Ils ne pénètrent que faiblement le LCR (328, 329). Les aminosides suivants ont été étudiés dans les IMF : gentamicine, netilmicine, tobramycine, amikacine. Les données relatives à l'isépamicine sont très limitées en néonatalogie.

• Rythme d'administration

L'administration continue des aminosides est peu efficace et toxique. Une administration unique IV toutes les 24 heures pour les nouveau-nés à terme, et plus espacée pour les prématurés (36 heures à 48 heures), est désormais la règle du fait de leur activité concentration-dépendante et de leur effet postantibiotique (314, 315, 330-334). Les concentrations maximales (c_{max}) sont plus élevées (efficacité) et les concentrations minimales (c_{min}) plus basses (diminution de la toxicité rénale et/ou auditive) avec une seule dose par 24 heures (ou plus espacée) avec deux administrations par 24 h. Ces études ont été faites pour l'amikacine : étude comparative entre une dose et deux doses quotidiennes sur 40 nouveau-nés (335), et sur 22 nouveau-nés (333); pour la netilmicine étude avant-après à propos de 103

et 132 administrations chez des nouveau-nés à terme (336, 337) ; pour la gentamicine (338, 339).

L'intervalle entre deux doses peut être supérieur à 24 heures chez les prématurés ou en cas d'altération de la fonction rénale dans certaines situations : hypoTA, choc, déshydratation, hémorragie périventriculaire, défaillance cardiaque, constitution d'un 3^e secteur, asphyxie périnatale, administration de médicaments néphrotoxiques anté- et postnatals (indométacine, ibuprofène, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, amphotéricine B), et utilisation de produits de contraste (314, 315, 330-334, 336, 338, 340).

- Doses unitaires

Les doses unitaires recommandées sont les suivantes : gentamicine (2,5 à 5 mg/kg), tobramycine (3 à 5 mg/kg), netilmicine (6 à 7,5 mg/kg); amikacine (15 à 22,5 mg/kg).

- Les posologies

- Pour l'amikacine

Pour les enfants sans pathologie susceptible d'altérer l'élimination rénale : < 28 SA = dose unitaire de 20 mg/kg toutes les 42 à 48 heures (ce dernier intervalle est souvent préférable en raison de troubles hémodynamiques et d'administration de médicaments néphrotoxiques) (334, 341); 28 à < 31 SA = dose unitaire de 20 mg/kg toutes les 36 heures ; 31 SA à < 34 SA = dose unitaire de 18,5 mg/kg toutes les 30 heures ; 34 SA à < 37 SA = dose unitaire de 17 mg/kg toutes les 24 heures ; ≥ 37 SA = dose unitaire de 15,5 mg/kg toutes les 24 heures (333, 334, 341).

Pour les enfants avec pathologies susceptibles d'altérer la fonction rénale, les auteurs recommandent une augmentation systématique de l'intervalle (de 6 heures) pour les nouveau-nés avec asphyxie (Apgar à 1 mn < 4), avec hypoxie prolongée ($P_{\text{cut}}\text{O}_2 < 50$ mm Hg pendant > 30 mn), avec instabilité hémodynamique, ou avec un traitement simultané néphrotoxique (AINS, indométacine) (334, 341).

Pour Young (314) : < 27 SA = dose unitaire de 18 mg/kg toutes les 42 heures ; 28 SA à < 31 SA = dose unitaire de 18 mg/kg toutes les 36 heures ; 31 SA à < 34 SA = dose unitaire de 16 mg/kg toutes les 36 heures ; ≥ 34 SA à < 37 SA = dose unitaire de 15 mg/kg toutes les 24 heures. Une augmentation est proposée de manière analogue aux références précédentes.

- Pour la gentamicine : (336, 342) 5 mg/kg la première dose puis 4 mg/kg en dose unitaire par 24 heures pour les nouveau-nés à terme. Pour Young, (314) : AG ≤ 29 SA (ou pour les nouveau-nés avec asphyxie « significative », ou persistance du canal artériel ou traitement avec indométacine) = 5 mg/kg toutes les 48 heures ; 30 à 33 SA = 4,5 mg/kg toutes les 48 heures ; 34 à 37 SA = 4 mg/kg toutes les 36 heures ; > 37 SA : 4 mg/kg toutes les 24 heures. Pour la gentamicine ou la tobramycine (343) : 5 mg/kg toutes les 24 heures pour > 35 SA sans altération de la fonction cardiaque ou rénale (sinon toutes les 36 heures) ; 5 mg/kg toutes les 36 heures pour ≤ 35 SA sans altération de la fonction cardiaque ou rénale (sinon toutes les 48 heures).

- Pour la tobramycine Young (314) : < 32 SA = 4,5 mg/kg toutes les 48 heures ; < 37 SA = 4 mg/kg toutes les 36 heures ; ≥ 37 SA : 4 mg/kg toutes les 24 heures. De Hoog (344) : 30 à 33 SA = 4,5 mg/kg toutes les 48 heures ; 34 à 37 SA = 4 mg/kg toutes les 36 heures ; > 37 SA : 4 mg/kg toutes les 24 heures. Nahata (345) 2,5 mg/kg.

- Pour la netilmicine (337) : 6 mg/kg en perfusion de 30 min ou 7,5 mg/kg en perfusion de 60 min.

- Mode d'administration

Les références font état d'une administration en 20 à 30 min dans une dilution de sérum glucosé ou physiologique (314, 315, 334, 336, 341) ou même 60 min (338, 345). La « purge » des tubulures est essentielle pour que le produit délivré soit conforme aux doses prescrites en un temps donné.

Certains auteurs utilisent une dilution de la dose dans du sérum glucosé à 5 % en injection intra-veineuse directe, en 2 min (330, 331) ou en 10 min sans prolongateur. Une étude fait état, pour l'amikacine, d'une administration en bolus sur 30 secondes avec rinçage de 0,5 mL (335). Un effet *curare like* a été observé chez l'animal en IV rapide (314, 315, 346).

- Dosages plasmatiques

Les dosages plasmatiques d'antibiotiques ne doivent pas être systématiques et sont indiqués dans les situations susceptibles d'altérer la fonction rénale, chez le prématuré de ≤ 32 SA, en cas d'asphyxie périnatale ou en cas de traitement prolongé de plus de 48 heures. Le rôle de l'infection a été signalé (337) en augmentant la demi-vie et la clairance ou en diminuant la c_{\max} .

Le dosage correspondant à la c_{\min} se pratique juste avant l'injection et le dosage correspondant à la c_{\max} se pratique à la fin de l'injection (après la fin de la purge du dispositif).

Les dosages espérés sont les suivants pour la tobramycine, la gentamicine et la nétilmicine : $c_{\max} \geq 10 \mu\text{g/mL}$, $c_{\min} < 2 \mu\text{g/mL}$, et pour l'amikacine : c_{\max} entre 30-60 $\mu\text{g/mL}$, $c_{\min} < 5 \mu\text{g/mL}$ (315, 331, 333).

- Toxicité

Les études de toxicité chez le nouveau-né sont rares et utilisent des arguments indirects tels que l'augmentation de la clairance de la créatinine (347), ou l'augmentation de la N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (338). Certaines études font état de tests auditifs (343) (pour des fréquences de 1000 à 4000 Hz et 35 dB) : c'est ainsi qu'est signalé 1 cas d'altération pour un nouveau-né (sous gentamicine ou tobramycine), sur 32 enfants avec des facteurs de risques. Les facteurs retenus pour pratiquer des tests auditifs étaient les suivants : plus de 5 jours de gentamicine ou tobramicine, furosémide, PN < 1500 g, méningite, réanimation de plus de 5 min en salle de naissance, Apgar à 1 min < 3 et Apgar à 5 min < 5, ventilation mécanique de plus de 10 jours, malformation céphalique ou du cou, bilirubine élevée, parents consanguins.

- Choix de l'aminoside

Le choix de l'aminoside repose sur plusieurs arguments : la toxicité sur le rein et la cochlée, les références en matière de posologie, de rythme d'administration (anciennes ou nouvelles méthodes), ou de dosages plasmatiques, ainsi que les coûts du produit. Pour le groupe de travail, la gentamicine est l'aminoside probablement le plus toxique et dont l'administration ne peut être recommandée. Les aminosides les plus utilisés en France dans la prise en charge de l'infection materno-fœtale sont l'amikacine et la nétilmicine. L'amikacine est la plus étudiée, mais 10 % des SB présenteraient contre cet aminoside un haut niveau de résistance (kana-R). La netilmicine aurait une meilleure synergie avec les β -lactamines pour les SB, mais son efficacité serait peut-être moindre sur les bactéries gram négatif que celle de l'amikacine.

Aucun argument ne permet de conseiller formellement l'utilisation de l'un ou l'autre dans la prise en charge des infections précoces du nouveau-né. Dans tous les cas, il convient de s'assurer de l'absence d'évolution des profils de résistance des germes à ces aminosides et de l'absence de diminution de la sensibilité des germes responsables d'infections nosocomiales dans les unités de néonatalogie et de réanimation néonatale. Des études de toxicité et de tolérance doivent être développées.

- *Métronidazole*

Cet antibiotique est actif sur les germes anaérobies. Il s'administre en IV à 0,5 % à la dose de 15 mg/kg en 2 fois par 24 heures.

- *Fluoroquinolones*

Cette classe d'antibiotique n'a pas d'AMM en néonatalogie. La ciprofloxacine pourrait être indiquée dans les localisations infectieuses parenchymateuses intracérébrales à BGN (10 à 20 mg/kg 2 fois/jour) (140).

- *Autres antibiotiques*

Les antibiotiques suivants ont été proposés : la pipéracilline (348), l'association ticarcilline + acide clavulanique (349), et l'aztréonam (350).

V.1.2. Voie d'administration des antibiotiques et précautions

- La voie IV est la seule voie recommandée. Elle doit être réalisée de manière rigoureuse (5, 351, 352). Elle peut se faire, selon le type d'antibiotique, à l'aide d'une perfusion ou en IVD sur un cathéter court éventuellement laissé en place ou sur une aiguille épicroténienne à chaque injection.
L'administration de deux ou plusieurs antibiotiques doit être séparée par une purge compte tenu des incompatibilités physico-chimiques. En effet, les β -lactamines et les aminosides peuvent s'inactiver mutuellement. Cette inactivation touche surtout gentamicine et carbénicilline, et dans une moindre mesure amikacine et isepamicine (353).
- La voie IM est fortement déconseillée pour ses effets locaux toxiques et pour la douleur, même si des auteurs comme Boyer et Gotoff la proposent pour la pénicilline (118). Elle n'est acceptable que dans des cas exceptionnels en cas d'impossibilité (temporaire) de la voie IV.
- Bien que la voie *per os* présente un intérêt pharmaco-cinétique certain pour l'amoxicilline, avec des concentrations suffisantes vis-à-vis du Streptocoque B (321), il n'y a pas d'études d'efficacité clinique ou bactériologique publiées. Des études spécifiques (efficacité, doses, tolérance générale et digestive, modification de la flore intestinale...) sont indispensables avant d'envisager de recommander cette pratique.

V.1.3. Les antibiotiques selon les germes

L'indication d'antibiotiques dans les infections bactériennes précoces du nouveau-né repose sur les constats suivants (17, 24, 54, 71, 140, 328) :

- trois germes sont dominants (SB, *E coli* et autres Streptocoques) ;
- les SB sont sensibles à la pénicilline G, à l'ampi/amoxicilline et aux céphalosporines (céfotaxime et ceftriaxone) ;
- 40 à 50 % des *E coli* sont résistants à l'ampi/amoxicilline ;
- les *Listeria sp.* sont rares actuellement en France avec 66 cas néonataux en 2001 (69) et sont sensibles à l'ampi/amoxicilline et résistants aux céphalosporines.

V.1.4. Risque de résistance aux antibiotiques

La modification de la flore individuelle du nouveau-né receveur (par exemple apparition d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines) et/ou de la flore des autres nouveau-nés d'un service (354) doit faire envisager une utilisation raisonnée des antibiotiques (5) et revenir à des antibiotiques à spectre plus étroit tels que la pénicilline vis-à-vis du SB par exemple (140, 315).

De manière générale, l'utilisation systématique d'antibiotiques chez les mères ou chez les nouveau-nés pourrait induire des résistances aux antibiotiques. Si les streptocoques B restent sensibles à la pénicilline ou l'ampicilline (55), depuis l'instauration de l'administration de pénicilline ou d'ampicilline en per partum dans la prévention du Streptocoque B, des germes autres que les Streptocoques B développent des résistances et leur incidence augmente (136, 355). Dans une étude récente (46), l'incidence des IMF chez les nouveau-nés de moins de 1500 g a diminué entre la période 1991-1993 et 1998-2000 de 19,3 ‰ à 15,4 ‰ correspondant à une diminution de l'incidence des IMF à SB (5,9 ‰ à 1,7 ‰) compensée par une plus faible augmentation des IMF à *E coli* (3,2 ‰ à 6,8 ‰).

D'autres études font état d'avis divergents sur l'augmentation des résistances et l'augmentation d'incidence pour les autres germes que les SB (29, 55, 136, 137, 354, 356, 357). Cependant, une enquête prospective (358), sur 6 hôpitaux en 1997 et 1998, avec 96 nouveau-nés infectés sur 8474 naissances vivantes, a permis de montrer que les facteurs de résistance de tous les germes à l'ampicilline (45 % de germes résistants) étaient les suivants : la prématurité (50 % *versus* 26 % ; $p = 0,04$), l'antibiothérapie pendant la grossesse (57 % *vs* 34 % ; $p = 0,03$), l'antibiothérapie *per partum* (55 % *vs* 28 % ; $p < 0,01$). Le rôle respectif de l'ATB pendant la grossesse ou *per partum* est discuté. Enfin, dans une enquête prospective, il a été montré que l'incidence des colonisations de germes résistants à l'antibiotique empirique prescrit initialement était 18 fois plus élevée en cas d'utilisation d'amoxicilline-céfotaxime qu'en cas d'utilisation de pénicilline - tobramycine (355).

Au total, l'instauration de recommandations de traitement par pénicilline ou ampicilline à 20 ou 30 % des parturientes et à 10 % à 20 % des nouveau-nés devra être associée à la surveillance de l'incidence des IMF en particulier aux autres germes que les streptocoques ainsi qu'à l'évolution des résistances des Streptocoques B et surtout des autres germes (47).

V.1.5. Les niveaux de preuve

Les études thérapeutiques « basées sur les preuves » sont rares pour plusieurs raisons :

- il existe des obstacles éthiques évidents à l'absence de traitement ; le critère de jugement est le plus souvent le décès d'un enfant, les séquelles étant peu colligées (19). Dans ces conditions, il s'agit le plus souvent d'avis d'experts (11, 118), qui sont souvent différents ;
- la définitions des IMF varie avec le temps et les auteurs ;
- l'apparition des recommandations de traitement de la mère *per partum* pour le SB, dès 1996 aux États-Unis et en 2001 en France, pourrait conduire à modifier les indications d'antibiotique et/ou de surveillance pour un nouveau-né ;
- les IMF sont finalement rares en incidence (de 1 à 5 ‰), et, pour montrer des différences, en fonction de deux stratégies (comme celles en *per partum* pour la mère), il faudrait 100 000 individus par groupe (359) ou en d'autres termes, pour un clinicien prenant en charge 4 000 nouveau-nés par an, avec une incidence de 2 ‰ et un taux de 6 % de mortalité chez les IMF, il faudrait 14 ans pour prévenir un décès....

Dans ces conditions, les études larges sont souvent descriptives. Les avis cliniques ne concernent que des cas particuliers sans rapport avec le vrai problème (12, 20). JC Glantz et KE Kedley (20) pensent ainsi que la mise en œuvre d'un protocole ou un autre n'a pas grande importance, et que, en l'absence de données plus scientifiques, il n'y a pas de risque médico-légal.

De manière générale, les recommandations sont basées sur des avis d'experts (360) et les 6 recommandations récentes, avec, pour certaines, des logigrammes, n'échappent pas à la règle (3, 13-15, 24, 121). Des études ultérieures devraient préciser les indications de traitement antibiotique

V.2. Antibiothérapie chez les nouveau-nés

V.2.1. Traitement systématique des nouveau-nés

Le groupe de travail déconseille fortement de traiter systématiquement les nouveau-nés à la naissance en raison de l'impact délétère sur l'écologie bactérienne et de l'absence de bénéfice direct pour le nouveau-né.

V.2.2. Critères de décision

Les critères de décision sont les critères anamnestiques et les signes cliniques. En cas de signes cliniques (nouveau-nés symptomatiques), une revue de littérature (11) fait état de l'indication d'antibiothérapie reconnue par tous les experts.

Le problème se situe pour les nouveau-nés asymptomatiques. Les avis sont très divers et basés sur des avis d'experts. Par exemple, une indication de traitement antibiotique est proposée selon l'existence d'une chorio-amnionite, d'un traitement ATB chez la mère, de la durée de l'antibioprophylaxie *per partum* / 4 heures et/ou du nombre de doses reçues par la mère (3, 13-15, 24, 121). Une seule étude de type *evidence-based* (96) indique les facteurs de traitement suivants : fièvre maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$, chorio-amnionite si la mère n'est pas traitée, examen clinique néonatal initial anormal, valeur des neutrophiles $< 10^{\circ}$ percentile selon l'âge en heures, liquide amniotique avec méconium.

Deux situations sont à étudier à part : le rôle de l'antibiotique donné à la mère en prophylaxie ou en thérapie :

— *Influence de l'antibioprophylaxie maternelle sur les indications d'ATB du nouveau-né*

Dans une étude concernant 277 912 nouveau-nés (45) (étude rétrospective), dont 319 nouveau-nés avec ISB, les auteurs concluent qu'une ATPpro pour SB ne change pas le cours de la maladie infectieuse du nouveau-né et signalent l'absence de formes retardées au-delà de 24 heures. Les 15 enfants réadmis après leur sortie pour IMF avaient une méningite [3], un sepsis [5], une bactériémie [6] et une infection probable [1], mais 12 avaient des signes cliniques légers avant leur sortie ; aucun n'avait été exposé à une ATBpro maternelle.

Dans une étude de niveau 1 (361), le traitement de la mère dans un délai < 1 heure est associé à 46 % de nouveau-nés colonisés (11/24), entre 1 heure et 2 heures 29 % (6/21), plus de 2 heures à 4 heures 2,9 % (2/70) et plus de 4 heures : 1,2 % (1/86). Les auteurs concluent au très faible risque infectieux vis-à-vis du SB pour les nouveau-nés dont les mères ont reçu une ATBpro depuis plus de 2 heures.

L'algorithme proposé par les CDC tient compte de l'ATBpro maternelle (13). Le traitement systématique des nouveau-nés exposés à une ATBpro de leur mère n'est pas recommandé (avis d'experts). Le traitement antibiotique du nouveau-né est proposé s'il existe des symptômes cliniques, si l'âge gestationnel est de moins de 35 SA, et si l'exposition à l'ATB est de moins de 4 heures avec des signes complémentaires. Dans tous les autres cas, aucun traitement n'est proposé, mais une surveillance est recommandée.

Selon deux autres avis d'experts (14, 15), deux doses d'ATBpro chez la mère ou plus dont la première datant de plus de 4 heures suffisent pour ne pas proposer de traitement au bébé sous condition d'une surveillance pendant 48 heures. Pour l'AAP (60), la prise en charge des nouveau-nés de mère ayant reçu une ATBpro repose sur les signes cliniques et l'âge gestationnel.

Le groupe de travail considère qu'une antibioprophylaxie maternelle suffisante vis-à-vis du SB (depuis plus de 4 heures avec 2 doses) ne justifie pas le traitement systématique du nouveau-né, mais rend nécessaire une surveillance clinique, biologique et microbiologique.

— *Influence d'une antibiothérapie maternelle prolongée récente sur les indications d'ATB du nouveau-né*

Une antibiothérapie maternelle peut être prescrite dans deux situations : antibiothérapie prolongée en cas de RPM ou d'OPPDE et antibiothérapie *per partum* en cas de fièvre maternelle ou de chorio-amnionite (hors antibioprofylaxie) (362).

Pour le groupe de travail, en cas de traitement prolongé de la mère (RPM, OPPDE), il n'y a pas d'indication de traitement ATB pour le nouveau-né si la mère a reçu une antibiothérapie pendant 7 jours ou plus, mais il faut tenir compte alors d'une éventuelle modification de la flore chez l'enfant. En cas d'antibiothérapie du *peri partum* (fièvre maternelle, chorio-amnionite), il y a indication d'antibiotiques chez le nouveau-né.

Au total, les avis d'experts sont souvent différents et les articles recommandent des études ultérieures. Des études de coût sont également proposées (3, 80, 105, 133, 134, 363) en fonction du coût des soins et de la durée de surveillance du nouveau-né. Une analyse critique des avis d'experts est signalée récemment (364).

V.2.3. Indications du traitement du nouveau-né

— *Le nouveau-né est symptomatique dans un contexte infectieux ou sans raison apparente (grade A)*

Un traitement ATB probabiliste IV doit être administré **EN URGENCE** après bilan clinique, bactériologique (une hémoculture, ponction lombaire si l'état de l'enfant le permet) et biologique (3, 11, 24, 52, 54). Après 48 heures de traitement, une mise au point est faite sur l'état clinique de l'enfant, les résultats des examens biologiques et microbiologiques, pour décider ou non de prolonger le traitement. Si le traitement est continué, il faut l'adapter au germe retrouvé. Voir *figure 2*.

— *Le nouveau-né est asymptomatique (grade B)*

En l'absence de signes cliniques (nouveau-né asymptomatique), l'indication d'un traitement ATB, est basée sur les arguments anamnestiques tels qu'ils ont été décrits, biologiques et bactériologiques.

Deux situations doivent entraîner une antibiothérapie chez le nouveau-né : en cas de chorio-amnionite chez la mère et d'atteinte du jumeau.

Dans les autres situations, en l'absence de données scientifiques et compte tenu des données concernant la réalisation et l'interprétation des examens complémentaires, les experts recommandent de tenir compte des critères anamnestiques majeurs et mineurs et des conditions locales de réalisations des examens (en urgence ou non), des techniques de laboratoires après avoir établi avec les biologistes et les microbiologistes des normes locales (notamment pour le prélèvement gastrique et périphérique, et pour la CRP).

En cas d'indication d'un « protocole Strepto B », une proposition est faite à la *figure 3*.

V.2.4. Le choix de l'antibiotique initial selon le germe

Une association de deux ATB est recommandée dans toutes les situations (β -lactamine + aminoside). Si l'enfant est symptomatique avec un tableau clinique préoccupant (troubles hémodynamiques et/ou troubles respiratoires persistants et/ou troubles neurologiques) ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente ou si elle a été hospitalisée de manière récente et prolongée, une association de 3 antibiotiques est conseillée avec ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside. Le choix de l'antibiotique initial selon le germe se fera sur des renseignements anamnestiques maternels et sur le résultat des prélèvements gastrique et périphérique du nouveau-né en se guidant sur les éléments suivants :

- Streptocoques B et autres streptocoques (*S mitis* ou *S sanguis*) (*cocci G +*) : pénicilline ou ampi/amoxicilline + aminoside. Le céfotaxime doit être réservé aux méningites à SB ;

- *Listeria* (cocco-bacilles G +) : ampi/amoxicilline + aminoside ;
- Bacilles Gram – : céfotaxime + aminoside ;
- Pas de germe pressenti : traitement à adapter selon l'état du nouveau-né, l'hospitalisation de la mère et selon l'écologie locale : ampi/amoxicilline + aminoside ; ou ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside (voir *tableau 44*) ;
- Anaérobies : pénicilline ou ampi/amoxicilline + métronidazole.

Le *tableau 44* résume la prescription des antibiotiques selon la gravité de l'état clinique du nouveau-né, l'existence d'une antibiothérapie maternelle et selon le germe pressenti.

Tableau 44. Proposition de choix de l'antibiothérapie de 1^{er} intention selon la gravité de l'état clinique du nouveau-né, selon l'existence d'une antibiothérapie maternelle prolongée récente ou d'une hospitalisation, et selon le germe pressenti*.

	Nouveau-né symptomatique†	Nouveau-né dans une autre situation clinique‡		
		Germe pressenti selon l'anamnèse, les prélèvements gastrique et périphérique		
	Tous germes	Streptocoque B	Bacille gram négatif	Pas de germe particulier
Mère sans antibiothérapie ni hospitalisation prolongée	Ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside	Pénicilline ou ampi/amoxicilline + aminoside	Céfotaxime + aminoside	Pénicilline ou ampi/amoxicilline + aminoside
Mère avec antibiothérapie ou avec hospitalisation prolongée	Ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside (à adapter selon la flore de la mère)	Pénicilline ou ampi/amoxicilline + aminoside	Céfotaxime + aminoside	Céfotaxime + aminoside

* Nouveau choix à faire à 48 heures suivant l'état clinique du nouveau-né, les résultats des examens microbiologiques et la localisation de l'infection. Une surveillance du nouveau-né est toujours nécessaire ;

† Nouveau-né symptomatique avec un tableau clinique préoccupant (troubles hémodynamiques et/ou troubles respiratoires persistants et/ou troubles neurologiques).

‡ Nouveau-né sans les signes précédents mais pouvant présenter par exemple une détresse respiratoire sans signes préoccupants.

Figure 2. Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique

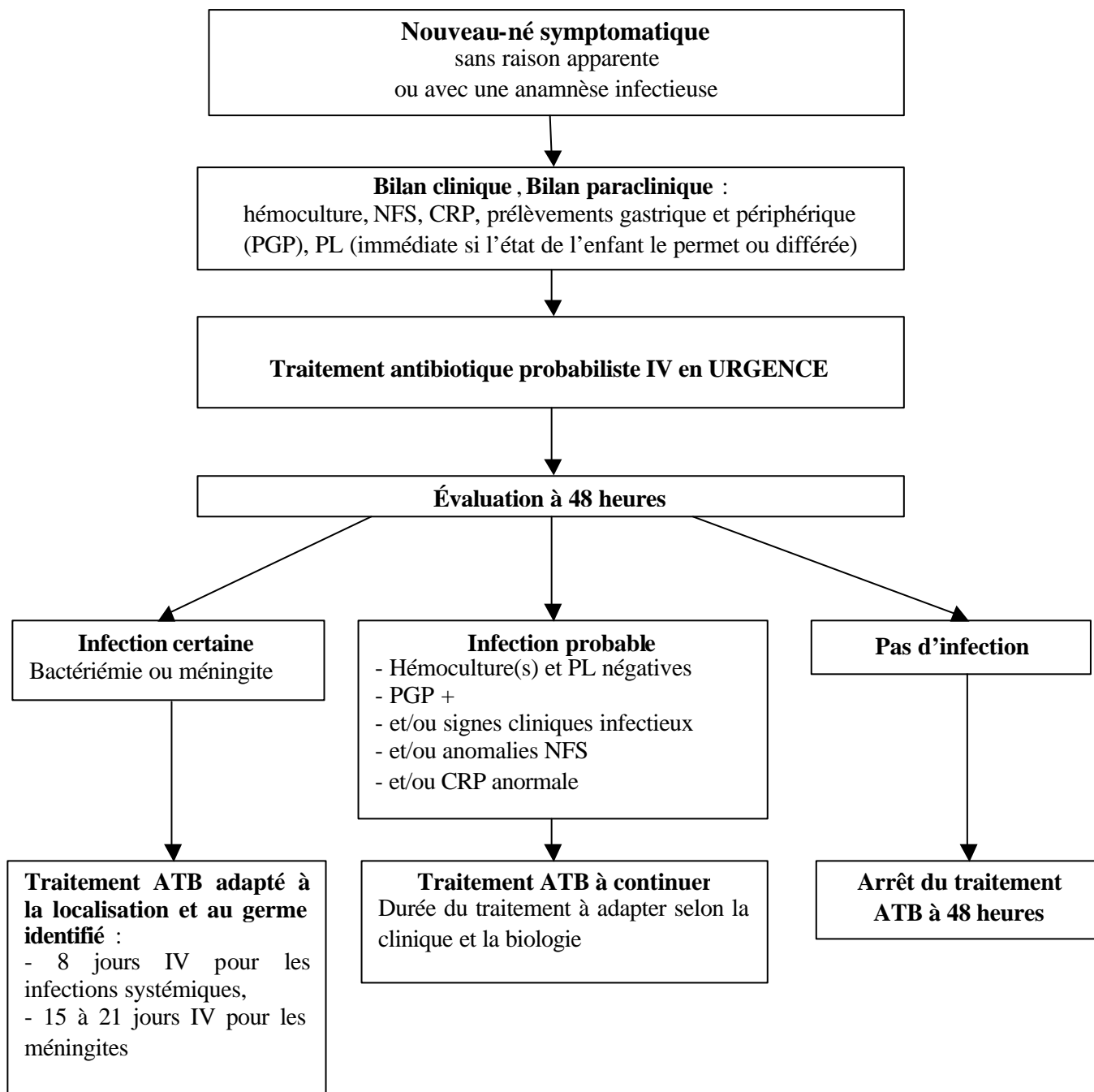
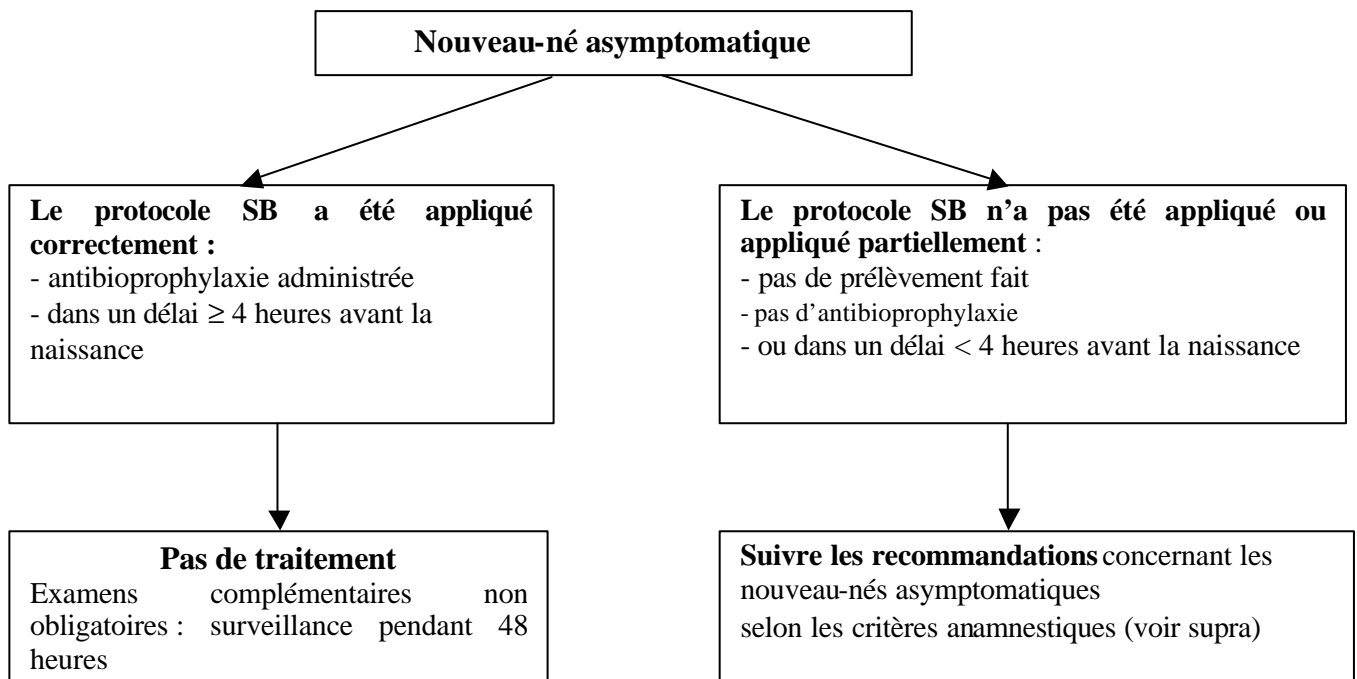


Figure 3. Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptomatique dans le cadre d'un protocole « Streptocoque B »



— *Critères d'arrêt et durée du traitement antibiotique*

La durée du traitement antibiotique ne repose pas sur des critères objectifs. Une seule étude a été identifiée : il s'agit d'une étude rétrospective (365).

Les recommandations du groupe de travail pour la durée du traitement antibiotique sont les suivantes :

→ Pour les β -lactamines

- Diagnostic bactériologique confirmé (hémoculture, LCR) : traitement IV adapté au germe et à la localisation de l'infection d'une durée de 8 jours pour les bactériémies, et de 15 à 21 jours au minimum selon le germe pour les méningites. Les méningites à germes à gram négatif nécessitent habituellement des traitements plus longs (73) ;
- Diagnostic d'infection probable (avec signes cliniques, et/ou biologiques, et documentée par des prélèvements bactériologiques positifs autres que sang et LCR) : le traitement est arrêté lorsque l'examen clinique est normal et le bilan biologique normalisé. Les normes de CRP doivent être établies en lien avec les biologistes dans chaque centre. Une CRP qui se maintiendrait élevée sur plusieurs dosages doit faire envisager la persistance de l'infection et notamment une localisation tissulaire (méningite, ostéo-arthrite...);
- Diagnostic d'infection non confirmé : arrêt du traitement antibiotique à 48 heures.

→ Pour les aminosides

Deux injections au total sont préconisées. Elles seront espacées d'au moins 24 à 48 heures selon l'âge gestationnel et l'état clinique de l'enfant. La durée du traitement aminoside peut être prolongée en cas d'infection sévère ou en cas de germe particulier.

— *Surveillance du nouveau-né*

La nécessité de reconnaître précocement les signes cliniques en cas d'infection materno-foetale est bien établie. La surveillance, surtout dans les premières 12 heures, et, en général, au cours du séjour du nouveau-né en maternité ou en centre de soins, est impérative pour la reconnaissance précoce des signes cliniques. Elle doit être effectuée (et enregistrée sur des documents à des fins de preuve) par des personnes compétentes en néonatalogie.

Une durée de surveillance d'au moins 48 heures est généralement préconisée pour tous les nouveau-nés normaux ou suspects d'infection, car 95 % des IMF surviennent dans les 48 premières heures (15, 18, 40, 144). Cependant, pour d'autres auteurs, il n'y a pas de consensus ou d'étude définitive sur ce sujet (11), mais, au-delà de 72 heures, il s'agit d'infections néonatales tardives qui sortent du champ d'étude de ce document.

V.3. Les traitements complémentaires

V.3.1. Immunoglobulines

Les immunoglobulines n'ont pas d'indication dans le traitement curatif des IMF (366-370).

V.3.2. Dexaméthasone dans les méningites

Il n'y a pas d'indication de ce médicament chez le nouveau-né (371).

V.4. Autres recommandations

V.4.1. Les nouveau-nés maintenus en maternité

Le maintien d'un nouveau-né en maternité, pour lequel se pose la possibilité d'une infection néonatale avec ou sans indication de traitement antibiotique, dépend du niveau de la maternité et des moyens existants en personnels et en matériel. Les références réglementaires sont les articles suivants du code de la Santé Publique modifiés par les décrets n°98-899 et n°98-900 du 9 octobre 1998 :

Art. D. 712-83 « *L'établissement assure la réalisation des examens de laboratoire et d'imagerie nécessaires pour la mère et pour le nouveau-né, y compris en urgence . [..]* »

Art. D. 712-83 « *pour les unités réalisant moins de 1 500 naissances par an, [..] un pédiatre présent dans l'établissement de santé ou disponible tous les jours de l'année, 24 heures sur 24, dont le délai d'arrivée est compatible avec l'impératif de sécurité. Pour les unités réalisant plus de 1 500 naissances par an, [..] un pédiatre, présent sur le site de l'établissement de santé ou en astreinte opérationnelle, pouvant intervenir en urgence, tous les jours de l'année, 24 heures sur 24, dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité.[..].*».

Art.D.712-85. « *Le secteur d'hospitalisation de la mère et de l'enfant permet d'assurer les soins précédant et suivant l'accouchement pour la mère ainsi que les soins aux nouveau-nés bien portants. Les chambres du secteur d'hospitalisation après l'accouchement comprennent au maximum 2 lits de mères avec les berceaux de leurs enfants. »*

Art.D.712-86. « *Lors de leur séjour en secteur d'hospitalisation, la mère et l'enfant bénéficient de la possibilité d'intervention tous les jours de l'année, 24 heures sur 24, y*

compris en urgence, d'un pédiatre, d'un gynécologue-obstétricien et d'un anesthésiste-réanimateur.[..] »

Art.D.712-88. « Afin de privilégier la relation mère-enfant, les soins de courte durée aux enfants nés dans l'unité d'obstétrique et qui sont atteints d'affections sans gravité ne nécessitant pas une hospitalisation en unité de néonatalogie peuvent être réalisés dans le secteur d'hospitalisation dès lors que les conditions définies au présent article sont remplies [..]. »

Art.D.712-89. « Dans les établissements de santé privés, les contrats conclus en application de l'article 83 du décret no 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale entre les établissements et les membres de l'équipe médicale comportent des dispositions organisant la continuité des soins médicaux en gynécologie- obstétrique, anesthésie-réanimation et pédiatrie. »

De manière générale, la surveillance est biquotidienne et l'appel d'un pédiatre est nécessaire au moindre signe d'appel pour les nouveau-nés suivants :

- les nouveau-nés asymptomatiques et suspects d'infection et non traités avec un bilan en cours ;
- les nouveau-nés asymptomatiques, traités par voie IV en maternité quand cela est possible, avec un personnel entraîné pour la pratique des injections IV.

V.4.2. Information des parents

Les parents doivent être informés des possibilités suivantes :

- dépistage du SB pendant la grossesse ou à l'accouchement ;
- traitement IV par pénicilline ou ampicilline *per partum* en cas de positivité de ce dépistage ou de présence de facteurs de risques (bactériurie à Streptocoque B pendant la grossesse, antécédents de Streptocoque B à une grossesse antérieure, accouchement avant 37 SA, OPPDE > 18 h, fièvre maternelle > 38° C...) ;
- traitement ATB du nouveau-né en maternité ou avec transfert en cas de signes anamnestiques alors que le nouveau-né n'a pas de symptômes.

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Des points non résolus en matière d'infections materno-fœtales précoces restent à préciser par des études prospectives dans le cadre d'une évaluation des protocoles mis en place. Une réflexion est à remarquer (19) dans le cadre d'une « politique du sepsis » du *Kaiser Permanent Medical Care Program Division of Research* à Oakland en Californie.

1. Dénombrer les populations de nouveau-nés et les lieux d'étude

- Nombre de naissances totales et de naissances vivantes ; nombre et taux de prématurés ;
- Nombre et taux de nouveau-nés avec infections certaines ou probables : études spécifiques, ou évaluation des diagnostics de la classification CIM-10 du PMSI (tableau ci-dessous) ou d'autres méthodes de diagnostic et de recueil ;
- Nombre et taux de nouveau-nés transférés dans un autre lieu de soins ;
- Taux de sortie précoce de maternité (à 48 heures).

Tableau 45. Code CIM 10^e révision pour l'IMF (120, 372).

CIM10	INTITULÉ
P00.2	NOUVEAU-NÉS AFFECTÉS PAR DES MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES DE LA MÈRE
P23	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE
P23.0	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE DUE À UN AGENT VIRAL
P23.2	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE À STAPHYLOCOQUES.
P23.3	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE À STREPTOCOQUES, GROUPE B
P23.4	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE À ESCHERICHIA COLI
P23.6	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE DUE À D'AUTRES AGENTS BACTÉRIENS
P23.8	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE DUE À D'AUTRES MICRO-ORGANISMES
P23.9	PNEUMOPATHIE CONGÉNITALE, SANS PRÉCISION
P 36	INFECTIONS BACTÉRIENNES DU NOUVEAU-NÉ
P36.0	INFECTIONS DU NOUVEAU-NÉ À STREPTOCOQUES, GROUPE B
P36.1	INFECTIONS DU NOUVEAU-NÉ À STREPTOCOQUES, AUTRES ET SANS PRÉCISION
P36.2	INFECTIONS DU NOUVEAU-NÉ À STAPHYLOCOQUES DORES
P36.3	INFECTIONS DU NOUVEAU-NÉ À STAPHYLOCOQUES, AUTRES ET SANS PRÉCISION
P36.4	INFECTIONS DU NOUVEAU-NÉ À ESCHERICHIA COLI
P36.5	INFECTIONS DU NOUVEAU-NÉ DUE À DES ANAÉROBIES
P36.8	AUTRES INFECTIONS BACTÉRIENNES DU NOUVEAU-NÉ,
P36.9	INFECTION BACTÉRIENNE DU NOUVEAU-NÉ, SANS PRÉCISION
P37	AUTRES MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES CONGÉNITALES
P37.2	LISTÉRIOSE NÉONATALE
P37.8	AUTRES MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES CONGÉNITALES PRÉCISÉES
P37.9	MALADIE INFECTIEUSE OU PARASITAIRE CONGÉNITALE, SANS PRÉCISION
P 39	AUTRES INFECTIONS SPÉCIFIQUES DE LA PÉRIODE PÉRINATALE
P39.2	INFECTION INTRA-AMNIOTIQUE DU FŒTUS, NON CLASSÉE AILLEURS
P39.8	AUTRES INFECTIONS SPÉCIFIQUES PRÉCISÉES DE LA PÉRIODE PÉRINATALE
P39.9	INFECTION SPÉCIFIQUE DE LA PÉRIODE PÉRINATALE, SANS PRÉCISION

* Le code P00.2 concerne les nouveau-nés non malades avec critères anamnestiques. Le code P39.9 est « fourre-tout » et à éviter.

2. Préciser l'importance des facteurs de risques

- Chorio-amnionite, fièvre maternelle, rupture prématurée des membranes, ouverture prolongée de la poche des eaux... ;
- Taux de prélèvements microbiologiques prénatals, taux de mise en évidence de Streptocoque B en *pré* et *per partum*, taux de traitement *per partum*.

3. Évaluer les examens complémentaires

- Taux de pratiques des examens complémentaires : hémocultures, PL, prélèvements périphériques ainsi que NFS, CRP, IL6. Seuils de diagnostics retenus ;
- Études de grands échantillons de nouveau-nés et standardisation des techniques de dosages des interleukines IL-6 et IL-8 pour évaluer leur contribution au diagnostic précoce de l'infection en pratique clinique ;
- Études évaluant les performances diagnostiques de la procalcitonine dans l'infection bactérienne des 72 premières heures de vie dans de grands échantillons.

4. Évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie *per os* chez le nouveau-né et son impact sur la colonisation naturelle

5. Mesurer la résistance des germes aux antibiotiques et ses conséquences

- Antibio-résistance des SB et des entérobactéries ;
- Conséquences dans l'épidémiologie des IMF : incidence, mortalité.

6. Création d'une centre de référence E. coli

7. Les recommandations du groupe de travail devront être évaluées sur plusieurs points :

- Observance des recommandations en *pré-partum* et *per-partum* ;
- Suivi épidémiologique des cas d'infections néonatales et de leurs conséquences (séquelles et décès) ;
- Conséquences des prescriptions d'antibiotiques maternels et néonatales sur les taux de transferts des nouveau-nés à un niveau supérieur de soins ;
- Évolution des résistances des germes aux antibiotiques.

RÉFÉRENCES

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandation pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2001.
2. Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders; 1995.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR 1996;45:1-24.
4. Share L, Chaikin S, Pomeranets S, Kiwi R, Jacobs M, Fanaroff AA. Implementation of guidelines for preventing early onset group B streptococcal infection. Semin Perinatol 2001;25:107-13.
5. Langhendries JP, Denoel A, Rousseaux D. Antibiothérapie en maternité : importance d'une utilisation rationnelle. Rev Med Liege 2000;55:775-81.
6. Center for Disease Control and Prevention. Early-onset group B streptococcal disease. United States, 1998-1999. MMWR 2000;49:793-6.
7. Lejeune C. Infections périnatales à germes anaérobies. I. Épidémiologie, circonstances favorisantes. Arch Fr Pédiatr 1989;46:607-15.
8. Gilson GJ, Christensen F, Romero H, Bekes K, Silva L, Qualls CR. Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: comparison of the Center for Disease Control and Prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks' gestation. J Perinatol 2000;20:491-5.
9. Seaward PGR, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Am J Obstet Gynecol 1998;179:635-9.
10. Parks D, Garcia J, Moyer V, Yetman R. Management of asymptomatic term neonates born to mothers with group B streptococcus. J Pediatr Health Care 1999;13:37-9.
11. Allen SR. Management of asymptomatic term neonates whose mothers received intrapartum antibiotics. Part 2. Diagnostic tests and management strategies. Clin Pediatr 1997;36:617-24.
12. Locksmith GJ, Clark P, Duff P. Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. Am J Obstet Gynecol 1999;180:416-22.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR 2002;51:1-24.
14. College of Physicians and Surgeons of Manitoba. Group B Streptococcal infection in pregnancy. <http://www.umanitoba.ca/cgi-bin/colleges/cps/college.cgi/636.html> [consulté le 19/10/01].
15. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. Pediatrics 1997;99:489-96.
16. Schuchat A. Group B streptococcal disease: from trials and tribulations to triumph and trepidation. Clin Infect Dis 2001;33:751-6.
17. Melin P, Schmitz M, de Mol P, Foidart JM, Rigo J. Le streptocoque du groupe B, première cause d'infections néonatales graves. Épidémiologie et stratégies de prévention. <http://www.ulg.ac.be/micromed/gbs/shb98.html> [consulté le 15/10/01].
18. Lejeune C, Jaby-Sergent MP, Floch-Tudal C. Infections néonatales précoces graves à streptocoque du groupe B. Étude multicentrique rétrospective de l'incidence et des facteurs de risque. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995;24:644-50.
19. Escobar GJ. The neonatal "sepsis work-up": personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization. Pediatrics 1999;103:360-73.
20. Glantz JC, Kedley KE. Concepts and controversies in the management of group B streptococcus during pregnancy. Birth 1998;25:45-53.
21. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, Ingall D, Finland M. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. N Engl J Med 1964;271:1221-8.
22. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. J Pediatr 1973;82:724-9.
23. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. J Pediatr 1973;82:707-18.

24. Sarlangue J. Infections bactériennes du nouveau-né. *Rev Prat* 2001;51:1361-8.
25. Tseng PI, Kandall SR. Group B streptococcal disease. In neonates and infants. *N Y State J Med* 1974;74:2169-73.
26. Aber RC, Allen N, Howell JT, Wilkenson HW, Facklam RR. Nosocomial transmission of group B streptococci. *Pediatrics* 1976;58:346-53.
27. Pass MA, Khare S, Dillon HC. Twin pregnancies: incidence of group B streptococcal colonization and disease. *J Pediatr* 1980;97:635-6.
28. Pyati SP, Pildes RS, Ramamurthy RS, Jacobs N. Decreasing mortality in neonates with early-onset group B streptococcal infection: reality or artifact. *J Pediatr* 1981;98:625-7.
29. Siegel JD, McCracken GH, Threlkeld N, DePasse BM, Rosenfeld CR. Single-dose penicillin prophylaxis of neonatal group-B streptococcal disease. *Lancet* 1982;1:1426-30.
30. Cochi SL, Feldman RA. Estimating national incidence of group B streptococcal disease : the effect of adjusting for birth weight [letter]. *Pediatr Infect Dis J* 1983;2:414-5.
31. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 1983;148:795-801.
32. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease : a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987;110:31-6.
33. Payne NR, Burke BA, Day DL, Christenson PD, Thompson TR, Ferrieri P. Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:836-47.
34. Opal SM, Cross A, Palmer M, Almazan R. Group B streptococcal sepsis in adults and infants. Contrasts and comparisons. *Arch Intern Med* 1988;148:641-5.
35. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:819-25.
36. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990;162:672-7.
37. Yagupsky P, Menegus MA, Powell KR. The changing spectrum of group B streptococcal disease in infants: an eleven-year experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:801-8.
38. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr* 1992;121:428-33.
39. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990. Report from a multistate active surveillance system. *MMWR* 1992;41:25-32.
40. Schuchat A, Wenger JD. Epidemiology of group B streptococcal disease. Risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiol Rev* 1994;16:374-402.
41. Patel DM, Leblanc MH, Morrison JC, Graves GR, Glick CG, Martin JN et al. Postnatal penicillin prophylaxis and the incidence of group B streptococcal sepsis in neonates. *South Med J* 1994;87:1117-20.
42. Siegel JD, Cushion NB. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:692-8.
43. Philipson EH, Herson VC. Intrapartum chemoprophylaxis for group B streptococcus infection to prevent neonatal disease: who should be treated? *Am J Perinatol* 1996;13:487-90.
44. McLaren RA, Chauhan SP, Gross TL. Intrapartum factors in early-onset group B streptococcal sepsis in term neonates: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1934-40.
45. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Pettiti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106:244-50.
46. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-7.
47. Eschenbach DA. Prevention of neonatal group B streptococcal infection [editorial]. *N Engl J Med* 2002;347:280-1.
48. Via-Courmont M, Arnaud F, Guibert M, Lacaze-Masmonteil T. Épidémiologie de l'infection bactérienne materno-fœtale : expérience d'un centre périnatal. *J Pédiatr Puér* 2000;13 Suppl 1:4-9.
49. Blond MH, Gold F, Quentin R, Pierre F, Kompanietz J, Soutoul JH et al. Infection bactérienne du nouveau-né par contamination materno-fœtale.

- Étude épidémiologique rétrospective dans une maternité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20:443-6.
50. Blond MH, Gold F, Quentin R, Legare C, Pierre F, Borderon JC et al. Infection bactérienne du nouveau-né par contamination materno-fœtale: on peut se fier à l'anamnèse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992;21:393-7.
51. Lejeune C, Floch-Tudal C, Montamat S, Jaby-Sergent MP. Conduite à tenir face à une colonisation materno-infantile à streptocoques du groupe B. *MT Pédiatrie* 1999;2:47-54.
52. Aujard Y. Infections néonatales (I). *Encycl Méd Chir* 2001;4-002-R-90.
53. 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* 1996;129:72-80.
54. Vial-Courmont M. Néonatalogie: infection bactérienne materno-fœtale. <http://www.sfmp.net/publications/neonat/infectionbact.htm> [Consulté le 17/12/01].
55. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
56. Lejeune C, Maudieu P, Robin M, Nectoux M. Fréquence des infections bactériennes néonatales dans les unités de réanimation et/ou néonatalogie. Étude multicentrique à l'aide d'un codage commun informatisé. *Pédiatrie* 1986;41:95-104.
57. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e77.
58. Anderson SG, Gilbert GL. Neonatal gram negative meningitis: a 10-year review, with reference to outcome and relapse of infection. *J Paediatr Child Health* 1990;26:212-6.
59. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:497-513.
60. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;90:775-8.
61. Saizou C, Farnoux C, Rajguru M, Bingen E, Aujard Y. Infections bactériennes graves du nouveau-né. *Arch Pédiatr* 2001;8 Suppl 4:721S-5.
62. Blumberg HM, Stephens DS, Modansky M, Erwin M, Elliot J, Facklam RR et al. Invasive group B streptococcal disease: the emergence of serotype V. *J Infect Dis* 1996;173:365-73.
63. Poupart MC, Sirot D, Chanal C, Vanlieferinghen P, Sirot J. Infection materno-fœtale à *Haemophilus parainfluenzae*. *Méd Mal Infect* 1992;22:28-9.
64. Kassis M, Laudat F, Masson Y, Nobre R, Sarrut S, Vodovar M et al. Listérioses materno-fœtales. *Rev Int Pediatr* 1993;230:27-32.
65. Guibert M, Lebrun L, Magny JF, Copin E, de Maneville MM, Vial M. Intérêt et limites de la recherche de *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* dans le liquide gastrique des nouveau-nés. *Ann Pédiatr* 1991;38:627-9.
66. Apere H, Sarlangue J, Renaudin H, Billeaud C, Bebear C, Sandler B. Infection materno-fœtale à mycoplasmes génitaux. *Pédiatrie* 1993;48:297-9.
67. Sarlangue J, Bébéar C. Infections néonatales à mycoplasmes. *MT Pédiatrie* 1999;2:105-9.
68. Strobel M, Rosenthal JM, Adjide C, Perez JM, Janky E. Le pneumocoque : un agent inhabituel d'infection materno-fœtale. *Presse Méd* 1999;28:2100-2.
69. Goulet V, Jacquet C, Laurent E, Rocourt J, Vaillant V, de Valk J. La surveillance de la listériose en France en 1999. *BEH* 2001;34:161-5.
70. Lennon D, Lewis B, Mantell C, Becroft D, Dove B, Farmer K et al. Epidemic perinatal listeriosis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:30-4.
71. Aujard Y. Épidémiologie des infections néonatales bactériennes primitives. *Arch Pediatr* 1998;5 Suppl 2:200S-3.
72. al Mofada SM. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *J Infect* 1994;29:283-7.
73. Paap CM, Bosso JA. Treatment options for the pharmacological therapy of neonatal meningitis. *Drugs* 1992;43:700-12.
74. Zanelli S, Gillet Y, Stamm D, Lina G, Floret D. Méningites bactériennes du nourrisson âgé de une à huit semaines. *Arch Pédiatr* 2000;7 Suppl 3:565S-71.
75. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3*. Oxford: Update Software; 2002.

76. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci. Perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988;16:423-30.
77. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill KM, Mohle-Boetani J, Wenger JD. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:623-9.
78. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:498-503.
79. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, Krohn MA, Platt R, Lee MLT et al. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:276-81.
80. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103:e76.
81. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188-94.
82. Wood EG, Dillon HC. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:515-20.
83. Persson K, Bjerre B, Elfström L, Polberger S, Forsgren A. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis* 1986;18:525-31.
84. Møller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984;2:69-70.
85. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;73:721-6.
86. Gardner MO, Papile LA, Wright LL. Antenatal corticosteroids in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;90:851-3.
87. Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1030-8.
88. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:320-7.
89. Leitich H, Egarter C, Reisenberger K, Kaider A, Berghammer P. Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:899-908.
90. Wells LR, Papile LA, Gardner MO, Hartenberger CR, Merker L. Impact of antenatal corticosteroid therapy in very low birth weight infants on chronic lung disease and other morbidities of prematurity. *J Perinatol* 1999;19:578-81.
91. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:925-9.
92. Carstensen H, Henrichsen J, Jepsen OB. A national survey of severe group B streptococcal infections in neonates and young infants in Denmark, 1978-83. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:934-41.
93. Cimolai N. Multiple gestation is not a risk factor for early onset group B streptococcal newborn sepsis [abstract]. *Clin Invest Med* 1994;17:B80.
94. Edwards MS, Jackson CV, Baker CJ. Increased risk of group B streptococcal disease in twins. *JAMA* 1981;245:2044-6.
95. Adams WG, Kinney JS, Schuchat A, Collier CL, Papanian CJ, Kilbride HW et al. Outbreak of early onset group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:565-70.
96. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256-63.
97. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 1985;35:267-80.
98. Hocquelet C, Cormier P, Leng JJ, Janky E, Duthil V. Hyperthermies du travail : rôle de l'anesthésie péridurale. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1989;84:737-41.
99. Fusi L, Steer PJ, Maresh MJA, Beard RW. Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labour. *Lancet* 1989;1:1250-2.

100. Camann WR, Hortvet LA, Hughes N, Bader AM, Datta S. Maternal temperature regulation during extradural analgesia for labour. *Br J Anaesth* 1991;67:565-8.
101. Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F, Richardson DK, Ringer SA, Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics* 1997;99:415-9.
102. Korbage de Araujo MC, Schultz R, do Rosário Dias de Oliveira Latorre M, Araujo Ramos JL, Costa Vaz FA. A risk factor for early-onset infection in premature newborns: invasion of chorioamniotic tissues by leukocytes. *Early Hum Dev* 1999;56:1-15.
103. Ascher DP, Becker JA, Yoder BA, Weisse M, Waecker NJ, Heroman WM et al. Failure of intrapartum antibiotics to prevent culture-proved neonatal group B streptococcal sepsis. *J Perinatol* 1993;13:212-6.
104. McGregor JA, French JI. Use of antibiotics for preterm premature rupture of membranes. Rationales and results. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:327-38.
105. McGregor JA, French JI, Witkin S. Infection and prematurity: evidence-based approaches. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:428-32.
106. Newton ER, Clark M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1988;71:198-202.
107. Goffinet F, Bréart G. Prématurité et infection: les résultats des essais oracle I et II. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2001;49:405-7.
108. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001;357:989-94.
109. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e78.
110. Miller JM, Brazy JE, Gall SA, Crenshaw MC, Jelovsek FR. Premature rupture of the membranes. Maternal and neonatal infectious morbidity related to betamethasone and antibiotic therapy. *J Reprod Med* 1980;25:173-7.
111. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:539-43.
112. Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a randomized, prospective, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:743-7.
113. Christmas JT, Cox SM, Andrews W, Dax J, Leveno KJ, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:759-62.
114. Kurki T, Hallman M, Zilliacus R, Teramo K, Ylikorkala O. Premature rupture of the membranes: effect of penicillin prophylaxis and long-term outcome of the children. *Am J Perinatol* 1992;9:11-6.
115. Matsuda Y, Ikenoue T, Hokanishi H. Premature rupture of the membranes. Aggressive versus conservative approach: effect of tocolytic and antibiotic therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36:102-7.
116. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:976-81.
117. Ernest JM, Givner LB. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:516-21.
118. Boyer KM, Gotoff SP. Alternative algorithms for prevention of perinatal group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:973-9.
119. Stewardson-Krieger PB, Gotoff SP. Risk factors in early-onset neonatal group B streptococcal infections. *Infection* 1978;6:50-3.
120. Spaans WA, Knox AJ, Koya HB, Mantell CD. Risk factors for neonatal infection. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1990;30:327-30.
121. Turow J, Spitzer AR. Group B streptococcal infection early onset disease controversies in prevention guidelines, and management strategies for the neonate. *Clin Pediatr* 2000;39:317-26.
122. Gassner CB, Ledger WJ. The relationship of hospital-acquired maternal infection to invasive intrapartum monitoring techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:33-7.
123. Gibbs RS, Jones PM, Wilder CJY. Internal fetal monitoring and maternal infection following cesarean section. A prospective study. *Obstet Gynecol* 1978;52:193-7.
124. Larsen JW, Goldkrand JW, Hanson TM, Miller CR. Intrauterine infection on an obstetric service. *Obstet Gynecol* 1974;43:838-43.

125. Davis JP, Moggio MV, Klein D, Tiosejo LL, Welt SI, Wilfert CM. Vertical transmission of group B *Streptococcus*. Relation to intrauterine fetal monitoring. *JAMA* 1979;242:42-4.
126. McDonald H, Vigneswaran R, O'Loughlin JA. Group B streptococcal colonization and preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989;29:291-3.
127. Merenstein GB, Gibbs RE, McNabb F. Infectious complications among neonates with group B streptococcus (GBS) positive mothers during three years of a universal screening program [abstract]. *Pediatr Res* 1996;39:298A.
128. Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête nationale périnatale. Paris: Direction Générale de la Santé; 1998.
129. Montgomery DM, Stedman CM, Robichaux AG, Joyner JC, Scariano SM. Cord blood gas patterns identifying newborns at increased risk of group B streptococcal sepsis. *Obstet Gynecol* 1991;78:774-7.
130. Steere AC, Aber RC, Warford LR, Murphy KE, Feeley JC, Hayes PS et al. Possible nosocomial transmission of group B streptococci in a newborn nursery. *J Pediatr* 1975;87:784-7.
131. Band JD, Clegg HW, Hayes PS, Facklam RR, Stringer J, Dixon RE. Transmission of group B streptococci. Traced by use of multiple epidemiologic markers. *Am J Dis Child* 1981;135:355-8.
132. Noya FJD, Rench MA, Metzger TG, Colman G, Naidoo J, Baker CJ. Unusual occurrence of an epidemic of type Ib/c group B streptococcal sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1987;155:1135-44.
133. Gotoff SP, Boyer KM. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease [commentaries]. *Pediatrics* 1997;99:866-9.
134. Mohle-Boetani JC, Lieu TA, Ray GT, Escobar G. Preventing neonatal group B streptococcal disease: cost-effectiveness in a health maintenance organization and the impact of delayed hospital discharge for newborns who received intrapartum antibiotics. *Pediatrics* 1999;103:703-10.
135. Hafner E, Sterniste W, Rosen A, Schuchter K, Plattner M, Asboth F et al. Group B streptococci during pregnancy: a comparison of two screening and treatment protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:677-81.
136. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:879-83.
137. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1344-54.
138. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982;138:331-7.
139. Ronfani L, Vilarim JNA, Dragovich D, Bacalhau AF, Cattaneo A. Signs of severe bacterial infection in neonates. *J Trop Pediatr* 1999;45:48-51.
140. Aujard Y, Diakite B, Bedu A, Joffre O, Titti I, Mariani-Kurkdjian P et al. Évolution des résistances bactériennes et traitement des infections materno-fœtales. In: Les résistances bactériennes en pédiatrie. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1997.
141. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036-41.
142. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995;95:803-6.
143. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics* 1982;69:40-4.
144. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, ed. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 980-1054
145. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89-98.
146. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics* 1994;94:76-82.
147. Engle WD, Rosenfeld CR, Mouzinho A, Risser RC, Zeray F, Sanchez PJ. Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges. *Pediatrics* 1997;99:e10.
148. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr* 1995;154:138-44.
149. Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, Trippett TM, Louder DS, Hickman JR et al. Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period. *J Pediatr* 1995;127:298-300.

150. Rodwell RL, Taylor KMCD, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:372-6.
151. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112:761-7.
152. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics* 1979;64:60-4.
153. Krediet T, Gerards L, Fleer A, van Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 1992;20:479-85.
154. Seibert K, Yu VYH, Doery JCG, Embury D. The value of C-reactive protein measurement in the diagnosis of neonatal infection. *J Paediatr Child Health* 1990;26:267-70.
155. Misra PK, Kumar R, Malik GK, Mehra P, Awasthi S. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 1989;26:156-60.
156. Peakman M, Senaldi G, Liossis G, Gamsu HR, Vergani D. Complement activation in neonatal infection. *Arch Dis Child* 1992;67:802-7.
157. Philip AGS, Tito AM, Gefeller O, Speer CP. Neutrophil elastase in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:323-6.
158. Guillois B, Donnou MD, Sizun J, Bendaoud B, Youinou P. Comparative study of four tests of bacterial infection in the neonate. Total neutrophil count, CRP, fibrinogen and C3d. *Biol Neonate* 1994;66:175-81.
159. Hachey WE, Wiswell TE. Limitations in the usefulness of urine latex particle agglutination tests and hematologic measurements in diagnosing neonatal sepsis during the first week of life. *J Perinatol* 1992;12:240-5.
160. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92:431-5.
161. Wagle S, Graaug A, Kohan R, Evans SF. C-reactive protein as a diagnostic tool of sepsis in very immature babies. *J Paediatr Child Health* 1994; 30 : 40-4.
162. Kawamu ra M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 1995;84:10-3.
163. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;129:574-80.
164. Kuhn P. Diagnostic précoce de l'infection néonatale: apport du dosage sanguin de la procalcitonine et de l'interleukine 6 [thèse]. Strasbourg: Faculté de Médecine; 1997.
165. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998;102:e41.
166. Ainbender E, Cabatu EE, Guzman DM, Sweet AY. Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr* 1982;101:438-40.
167. Kushner I, Sweet AY, Yen-Watson B, Ribich WN, Merk J. Significance of C-reactive protein (CRP) in cord blood [abstract]. *Pediatr Res* 1973;7:403A.
168. El Hanache A, Gourrier E, Karoubi P, Merbouche S, Mouchnino G, Lerailliez J. Modification de la protéine C réactive après instillation de surfactant exogène naturel (Curosurf®). *Arch Pédiatr* 1997; 4 : 27-31.
169. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997;99:216-21.
170. Philip AGS, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics* 2000;106:e4.
171. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:531-5.
172. Magny JF, Benattar C, Saby MA, Lindenbaum A, Dehan M, Gabilan JC. C réactive protéine et diagnostic d'infection néonatale. Étude rétrospective de 242 dossiers. *Pédiatrie* 1986;41:105-8.
173. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 1987;146:147-51.
174. Edgar JDM, Wilson DC, McMillan SA, Crockard AD, Halliday MI, Gardiner KR et al. Predictive value of soluble immunological mediators in neonatal infection. *Clin Sci* 1994;87:165-71.
175. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr* 1998;132:295-9.
176. Berner R, Niemeyer CM, Leitis JU, Funke A, Schwab C, Rau U et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor,

- tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res* 1998;44:469-77.
177. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:666-71.
178. Maire F, Héraud MC, Lorient Y, Normand B, Bègue RJ, Labbé A. Intérêt de la procalcitonine dans les infections néonatales. *Arch Pédiatr* 1999;6:503-9.
179. Heches X, Pignol ML, van Ditzhuyzen O, Koffi B. Interleukine 6 ou interleukine 8? Aide au diagnostic précoce de l'infection bactérienne du nouveau-né de moins de 12 heures de vie. *Immuno Analyse Biol Spé* 2000;15:346-53.
180. Døllner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis. Comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol* 2001;54:1251-7.
181. Mehr SS, Doyle LW, Rice GE, Vervaart P, Henschke P. Interleukin-6 and interleukin-8 in newborn bacterial infection. *Am J Perinatol* 2001;18:313-323.
182. Lehrnbecher T, Schrod L, Rutsch P, Roos T, Martius J, von Stockhausen HB. Immunologic parameters in cord blood indicating early-onset sepsis. *Biol Neonate* 1996;70:206-12.
183. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998;352:1271-7.
184. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994;93:54-8.
185. Shimoya K, Matsuzaki N, Taniguchi T, Jo T, Saji F, Kitajima H et al. Interleukin-8 in cord sera: a sensitive and specific marker for the detection of preterm chorioamnionitis. *J Infect Dis* 1992;165:957-60.
186. de Jongh RF, Puylaert M, Bosmans E, Ombelet W, Maes M, Heylen R. The feromaternal dependency of cord blood interleukin-6. *Am J Perinatol* 1999;16:121-8.
187. Protonotariou E, Malamitsi-Puchner A, Giannaki G, Rizos D, Phocas I, Sarandakou A. Patterns of inflammatory cytokine serum concentrations during the perinatal period. *Early Hum Dev* 1999;56:31-8.
188. Smulian JC, Bhandari V, Campbell WA, Rodis JF, Vintzileos AM. Value of umbilical artery and vein levels of interleukin-6 and soluble intracellular adhesion molecule-1 as predictors of neonatal hematologic indices and suspected early sepsis. *J Matern Fetal Med* 1997;6:254-9.
189. de Bont ESJM, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993;33:380-3.
190. de Bont ESJM, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr* 1994;83:696-9.
191. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:370-5.
192. Lehrnbecher T, Schrod L, Kraus D, Roos T, Martius J, von Stockhausen HB. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *Acta Paediatr* 1995;84:806-8.
193. Smulian JC, Vintzileos AM, Lai YL, Santiago J, Shen-Schwarz S, Campbell WA. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. *J Matern Fetal Med* 1999;8:88-94.
194. Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate* 2001;80:118-23.
195. Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999;88:647-50.
196. Källman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmström B, Schollin J. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1999;88:880-4.
197. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999;104:447-53.

198. Önal EE, Kitapçı F, Dilmen U, Adam B. Interleukin-6 concentrations in neonatal sepsis [abstract]. *Lancet* 1999;353:239-40.
199. Büscher U, Chen FCK, Pitzen A, Menon R, Vogel M, Obladen M et al. Il-1beta, Il-6, Il-8 and G-CSF in the diagnosis of early-onset neonatal infections. *J Perinat Med* 2000;28:383-8.
200. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
201. al Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-3.
202. Dandonna 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* 1994;79:1605-8.
203. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570-3.
204. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997;86:209-12.
205. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection [abstract]. *Clin Chem* 1998;44:1343-4.
206. 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* 1998;26:664-72.
207. Labaune JM, Monneret G, Bienvenu F, Bienvenu J, Putet G. Évaluation de la procalcitonine chez le nouveau-né atteint de détresse respiratoire [abstract]. *Arch Pédiatr* 1997;4:916.
208. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants [abstract]. *Lancet* 1998;351:1211-2.
209. Laporte E, Read MH, Huet C, Bazin M, Quedru J, Soulard D et al. Valeurs de la procalcitonine dans la première semaine de vie chez des nouveaux-nés à terme non infectés. Influence de la rupture prolongée des membranes et de la souffrance fœtale aiguë [abstract]. *Arch Pédiatr* 1997;4:915.
210. Delmas J, Monneret G, Lapillonne A, Basson E, Isaac C, Bienvenu F et al. Cinétiques de la procalcitonine et de la protéine C réactive dans les infections néonatales à streptocoque du groupe B. *Ann Biol Clin* 2000;58:208-11.
211. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Assicot M, Bohuon C. La procalcitonine, un nouveau marqueur de l'infection bactérienne. In: *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1995. p. 23-9
212. Fowlie PW, Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days. A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F92-8.
213. Chavet MS, Gold F, de Montgolfier-Aubron I, Tevissen H, Baudon JJ. Infection du nouveau-né : aspects cliniques et traitements. In: *Escherichia coli : aspects fondamentaux et cliniques*. Paris: Phase 5; 2000. p. 91-101.
214. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG committee opinion. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;54:197-205.
215. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997;24:59-70.
216. Hertz DE, Denne SC, Liechty EA. Sepsis in asymptomatic term newborns delivered of antibiotic-treated mothers. *J Perinatol* 1994;14:446-9.
217. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991;18:361-81.
218. Hall RT, Kurth CG. Value of negative nose and ear cultures in identifying high-risk infants without early-onset group B streptococcal sepsis. *J Perinatol* 1995;15:356-8.
219. Dobson SRM, Isaacs D, Wilkinson AR, Hope PL. Reduced use of surface cultures for suspected neonatal sepsis and surveillance. *Arch Dis Child* 1992;67:44-7.
220. Société Française de Microbiologie. Le Rémic: référentiel en microbiologie médicale (bactériologie et mycologie). Montmorency: 2M2; 1998.
221. 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;65:353-66.
222. Shenoy S, Antony G, Shenoy UV. Value of superficial cultures in diagnosing neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2000;67:337-8.
223. Zuerlein TJ, Butler JC, Yeager TD. Superficial cultures in neonatal sepsis evaluations. Impact on antibiotic decision making. *Clin Pediatr* 1990;29:445-7.

224. Gerards LJ, Cats BP, Hoogkamp-Korstanje JAA. Early neonatal group B streptococcal disease: degree of colonisation as an important determinant. *J Infect* 1985;11:119-24.
225. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, Hope PL, Dobson SRM, Isaacs D. Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child* 1990;65:207-11.
226. Trivier D, Dubos JP, Mteyrek M, Codaccioni X, Courcol RJ, Husson MO. Apport des examens directs bactériologiques au diagnostic de l'infection bactérienne materno-fœtale précoce. Experience lilloise. *Pathol Biol* 1999;47:784-9.
227. Larroche JC, Paul G, Helffer L, Beaudoin M. *Bacteroides fragilis*. Contamination materno-placentafœtale. *Arch Fr Pédiatr* 1981;38:41-5.
228. Quentin R, Musser JM, Mellouet M, Sizaret PY, Selander RK, Goudeau A. Typing of urogenital, maternal, and neonatal isolates of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in correlation with clinical source of isolation and evidence for genital specificity of *H. influenzae* biotype IV. *J Clin Microbiol* 1989;27:2286-94.
229. Rusin P, Adam RD, Peterson EA, Ryan KJ, Sinclair NA, Weinstein L. *Haemophilus influenzae*: an important cause of maternal and neonatal infections. *Obstet Gynecol* 1991;77:92-6.
230. Wallace RJ, Baker CJ, Quinones FJ, Hollis DG, Weaver RE, Wiss K. Nontypable *Haemophilus influenzae* (biotype 4) as a neonatal, maternal, and genital pathogen. *Rev Infect Dis* 1983;5:123-36.
231. Grollier G, Moniez V, Castel O, Magnin G, de Rautlin de la Roy Y. *Neisseria gonorrhoeae* dans le liquide gastrique d'un nouveau-né. *Presse Méd* 1989;18:1979.
232. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8.
233. Nelson JD. Body surface cultures. *Pediatr Infect Dis J* 1988;14:5.
234. Relier JP, Amiel-Tison C, Krauel J, Helffer L, Larroche JC, Minkowski A. Listériose néonatale. À propos de 53 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1977;6:367-81.
235. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:381-5.
236. Saint-Laurent P, Belmekki M, Denis P, Entzwerle N, Simeoni U, Messer J et al. Les hémocultures en néonatalogie : étude rétrospective aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. *Méd Mal Infect* 1998;28:947-51.
237. Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:365-9.
238. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F182-6.
239. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Gaustad P, Finne PH. Blood culture isolates during 6 years in a tertiary neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1998;30:245-51.
240. Jawaheer G, Neal TJ, Shaw NJ. Blood culture volume and detection of coagulase negative staphylococcal septicaemia in neonates. *Arch Dis Child* 1997;76:F57-8.
241. Yu VYH. Neonatal sepsis and infection control policies in Australia. *J Paediatr Child Health* 1990;26:252-6.
242. Knudson RP, Alden ER. Neonatal heelstick blood culture. *Pediatrics* 1980;65:505-7.
243. Paerregaard A, Bruun B, Andersen GE, Witt J. No advantage of capillary blood compared with venous blood for culture in neonates [abstract]. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:659-60.
244. Paisley JW, Lauer BA. Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med* 1994;14:17-30.
245. Brown DR, Kutler D, Rai B, Chan T, Cohen M. Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *J Perinatol* 1995;15:157-9.
246. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996;129:275-8.
247. Mangurten HH, LeBeau LJ. Diagnosis of neonatal bacteremia by a microblood culture technique. A preliminary report. *J Pediatr* 1977;90:990-2.
248. Dietzman DE, Fischer GW, Schoenkechnecht FD. Neonatal *Escherichia coli* septicemia. Bacterial counts in blood. *J Pediatr* 1974;85:128-30.
249. Weisse ME, Bass JW, Young LM. Pediatric blood culture: comparison of yields using aerobic, anaerobic and hypertonic media. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:123-5.
250. Neal PR, Kleiman MB, Reynolds JK, Allen SD, Lemons JA, Yu PL. Volume of blood submitted for

- culture from neonates. *J Clin Microbiol* 1986;24:353-56.
251. Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates. *J Clin Microbiol* 1989;27:1068-71.
252. Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *J Pediatr* 1979;94:958-60.
253. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000;105:523-27.
254. Pauli I, Shekhawat P, Kehl S, Sasidharan P. Early detection of bacteremia in the neonatal intensive care unit using the new BACTEC system. *J Perinatol* 1999;19:127-31.
255. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9.
256. Phillips SE, Bradley JS. Bacteremia detected by lysis direct plating in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1990;28:1-4.
257. Campos JM, Spainhour JR. Comparison of the Isolator 1.5 Microbial Tube with a conventional blood culture broth system for detection of bacteremia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985;3:167-74.
258. Sabui T, Tudehope DI, Tilse M. Clinical significance of quantitative blood cultures in newborn infants. *J Paediatr Child Health* 1999;35:578-81.
259. Franciosi RA, Favara BE. A single blood culture for confirmation of the diagnosis of neonatal septicemia. *Am J Clin Pathol* 1972;57:215-9.
260. Meadow WL, Schwartz IK. Time course of radiometric detection of positive blood cultures in childhood. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:333-6.
261. Bahar MA, Kilani RT, Ghahary A. The spectrum of pathogenic bacteria in positive blood cultures. *Microbios* 2000;103:107-17.
262. Eisenfeld L, Ermocilla R, Wirtschafter D, Cassady G. Systemic bacterial infections in neonatal deaths. *Am J Dis Child* 1983;137:645-9.
263. Lee CS, Tang RB, Chung RL, Chen SJ. Evaluation of different blood culture media in neonatal sepsis. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:165-8.
264. Mitra S, Panigrahi D, Narang A. Anaerobes in neonatal septicaemia: a cause for concern. *J Trop Pediatr* 1997;43:153-5.
265. Kaftan H, Kinney JS. Early onset neonatal bacterial infections. *Semin Perinatol* 1998;22:15-24.
266. Joshi P, Barr P. The use of lumbar puncture and laboratory tests for sepsis by Australian neonatologists. *J Paediatr Child Health* 1998;34:74-8.
267. Kumar P, Sarkar S, Narang A. Role of routine lumbar puncture in neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health* 1995;31:8-10.
268. Weisman LE, Merenstein GB, Steenbarger JR. The effect of lumbar puncture position in sick neonates. *Am J Dis Child* 1983;137:1077-9.
269. Schreiner RL, Kleiman MB. Incidence and effect of traumatic lumbar puncture in the neonate. *Dev Med Child Neurol* 1979;21:483-7.
270. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parental antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001;108:1169-74.
271. Eldadah M, Frenkel LD, Hiatt IM, Hegyi T. Evaluation of routine lumbar punctures in newborn infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:243-5.
272. Weiss MG, Ionides SP, Anderson CL. Meningitis in premature infants with respiratory distress: role of admission lumbar puncture. *J Pediatr* 1991;119:973-5.
273. Schwersenski J, McIntyre L, Bauer CR. Lumbar puncture frequency and cerebrospinal fluid analysis in the neonate. *Am J Dis Child* 1991;145:54-8.
274. Fielkow S, Reuter S, Gotoff SP. Cerebrospinal fluid examination in symptom-free infants with risk factors for infection. *J Pediatr* 1991;119:971-3.
275. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary? *Pediatrics* 1997;99:e10.
276. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. Lumbar puncture to meningitis [letter]. *Pediatrics* 1996;98:167.
277. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1980;96:1063-7.
278. Shattuck KE, Chonmaitree T. The changing spectrum of neonatal meningitis over a fifteen-year period. *Clin Pediatr* 1992;31:130-6.
279. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE, Wright E, Wright L. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human

- Development Neonatal Network. Pediatrics 1991;87:587-97.
280. Franco SM, Cornelius VE, Andrews BF. Should we perform lumbar punctures on the first day of life? [abstract]. Am J Dis Child 1993;147:133.
281. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in western Sweden 1975-1986. Acta Paediatr Scand 1990;79:1023-30.
282. Hendricks-Muñoz KD, Shapiro DL. The role of the lumbar puncture in the admission sepsis evaluation of the premature infant. J Perinatol 1990;10:60-4.
283. McIntyre P, Isaacs D. Lumbar puncture in suspected neonatal sepsis. J Paediatr Child Health 1995;31:1-2.
284. Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, Trujillo M, Brito F, Goto C et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. Pediatr Infect Dis J 1996;15:298-303.
285. Stewart D. The normal cerebrospinal fluid in children. Arch Dis Child 1928;3:96-108.
286. Naidoo BT. The cerebrospinal fluid in the healthy newborn infant. S Afr Med J 1968;42:933-5.
287. Sarff LD, Platt LH, McCracken GH. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. J Pediatr 1976;88:473-7.
288. Pappu LD, Purohit DM, Levkoff AH, Kaplan B. CSF cytology in the neonate. Am J Dis Child 1982;136:297-8.
289. Portnoy JM, Olson LC. Normal cerebrospinal fluid values in children: another look. Pediatrics 1985;75:484-7.
290. Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:423-31.
291. Klein JO, Long SS. Bacterial infections of the urinary tract. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 925-34.
292. DiGeronimo RJ. Lack of efficacy of the urine culture as part of the initial workup of suspected neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:764-6.
293. Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. J Pediatr 1979;94:635-8.
294. Becker JA, Ascher DP, Mendiola J, Yoder B, Weisse M, Waecker N et al. False-negative urine latex particle agglutination testing in neonates with group B streptococcal bacteremia. A function of improper test implementation? Clin Pediatr 1993;32:467-71.
295. Ingram DL, Suggs DM, Pearson AW. Detection of group B streptococcal antigen in early-onset and late-onset group B streptococcal disease with the Wellcogen Strep B latex agglutination test. J Clin Microbiol 1982;16:656-8.
296. Baker CJ, Rench MA. Commercial latex agglutination for detection of group B streptococcal antigen in body fluids. J Pediatr 1983;102:393-5.
297. Hamoudi AC, Marcon MJ, Cannon HJ, McClead RE. Comparison of three major antigen detection methods for the diagnosis of group B streptococcal sepsis in neonates. Pediatr Infect Dis 1983;2:432-5.
298. Friedman CA, Wender DF, Rawson JE. Rapid diagnosis of group B streptococcal infection utilizing a commercially available latex agglutination assay. Pediatrics 1984;73:27-30.
299. Rench MA, Metzger TG, Baker CJ. Detection of group B streptococcal antigen in body fluids by a latex-coupled monoclonal antibody assay. J Clin Microbiol 1984;20:852-4.
300. Rabalais GP, Bronfin DR, Daum RS. Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of group B streptococcal infection. Pediatr Infect Dis J 1987;6(2):177-81.
301. Blecker DL, Zimbardo MJ, Erbe MB, Mortensen JE, Dickinson B. Polyclonal anti-group B *Streptococcus* latex antigen detection test. Pediatr Infect Dis J 1989;8(4):251-2.
302. Harris MC, Nachamkin I, Deuber C, Polin RA. Reliability of latex particle agglutination for group B streptococcal antigen detection [abstract]. Pediatr Res 1986;21:397A.
303. Sánchez PJ, Siegel JD, Cushion NB, Threlkeld N. Significance of a positive urine group B streptococcal latex agglutination test in neonates. J Pediatr 1990;116(4):601-6.
304. Bromberger PI, Chandler B, Gezon H, Haddow JE. Rapid detection of neonatal group B streptococcal infections by latex agglutination. J Pediatr 1980;96(1):104-6.
305. Morales WJ, Lim DV, Walsh AF. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum

- chemoprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:979-83.
306. Pyati S, Jacobs N, McLeana D, Ghosh G, Pildes RS, Rice T. Validity of the latex particle agglutination (LA) test in early onset group B streptococcal (EOGBS) disease [abstract]. *Pediatr Res* 1987;22:419A.
307. Davis C, Millard D. How useful is urine latex agglutination (LA) to diagnose group B streptococcal (GBS) disease in term newborns (NB) at risk for infection (INF)? [abstract]. *Pediatr Res* 1988;23:366A.
308. Thore M, Faxelius G, Hedin G, Johnsson H, Ringertz S, Schröder S et al. The role of a commercial latex agglutination test in the diagnosis of group B streptococcal infection in neonates. *Acta Paediatr Scand* 1991;80(2):167-72.
309. Greenberg DN, Ascher DP, Yoder BA, Hensley DM, Heiman HS, Keith JF. Sensitivity and specificity of rapid diagnostic tests for detection of group B streptococcal antigen in bacteremic neonates. *J Clin Microbiol* 1995;33(1):193-8.
310. Williamson M, Fraser SH, Tilse M. Failure of the urinary group B streptococcal antigen test as a screen for neonatal sepsis. *Arch Dis Child* 1995;73(2):F109-11.
311. Palmer AL, Leos NK, Hall M, Jackson GL, Sánchez PJ. Evaluation of suprapubic bladder aspiration for detection of group B streptococcal antigen by latex agglutination in neonatal urine. *Am J Perinatol* 1996;13(4):235-9.
312. Center for Devices and Radiological Health. FDA safety alert: risks of devices for direct detection of group B streptococcal antigen. <http://www.fda.gov/crdh/gbstrep.html> [Consulté le 27/08/02].
313. Siegel JD. 1997 AAP guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal disease [letter]. *Pediatrics* 1999;103:197-8.
314. Young TE, Mangum B. Antibiotics. In: Neofax®. Raleigh: Acorn Publishing; 2000. p. 1-57.
315. Langhendries JP, Kalenga M, Rousseaux D. Du bon usage des antibiotiques en néonatalogie. In: Les médicaments en réanimation néonatale. Paris: Springer; 1999. p. 119-39.
316. Lönnerholm G, Bengtsson S, Ewald U. Oral pivampicillin and amoxicillin in newborn infants. *Scand J Infect Dis* 1982;14:127-30.
317. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1(2):101-14.
318. Floch C, Butel MJ, Lejeune C, Vincent N, Foucher E, Boussougant Y et al. Implantation digestive néonatale du streptocoque B. Influence de l'antibiothérapie. *Arch Fr Pédiatr* 1992;49:415-24.
319. Mathieu H, Lambert-Zechovsky N, Bourrillon A, Bingen E, Aujard Y, Beaufile F. Antibiotic therapy and bacterial overgrowth in intestinal microbial ecosystem: a major risk of secondary infections in newborns. *Dev Pharmacol Ther* 1984;7 Suppl 1:158-63.
320. Bingen E, Lambert-Zechovsky N, Leluan G, Desvignes A. Influence de l'ampicilline associée aux aminosides sur l'écosystème bactérien intestinal de l'enfant. *Ann Pharm Fr* 1982;40(3):269-80.
321. Autret E, Laugier J, Marimbu J, Vaillant MC, Furet Y, Breteau M. Comparaison des concentrations plasmatiques d'amoxicilline par voie orale et intraveineuse dans les colonisations bactériennes néonatales. *Arch Fr Pédiatr* 1988;45:679-82.
322. Autret E, Breteau M, Jonville AP, Laugier J. Concentrations plasmatiques d'amoxicilline après administration en 4 prises orales de 25 mg/kg/j chez le nouveau-né [letter]. *Arch Fr Pédiatr* 1989;46(7):548.
323. Hall MA, Ducker DA, Lowes JA, McMichael J, Clarke P, Rowe D et al. A randomised prospective comparison of cefotaxime versus netilmicin/penicillin for treatment of suspected neonatal sepsis. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:169-77.
324. Bingen E, Lambert-Zechovsky N, Guihaire E, Mariani P, Coache M, Jacqz E et al. Intérêt de l'étude du temps minimal bactéricide du sérum dans le choix du traitement optimal des septicémies néonatales. *Pathol Biol* 1987;35:599-602.
325. Bradley JS, Ching DLK, Wilson TA, Compogianis LS. Once-daily ceftriaxone to complete therapy of uncomplicated group B streptococcal

- infection in neonates. A preliminary report. *Clin Pediatr* 1992;31(5):274-8.
326. van Reempts PJ, van Overmeire B, Mahieu LM, Vanacker KJ. Clinical experience with ceftriaxone treatment in the neonate. *Chemotherapy* 1995;41(4):316-22.
327. Snelling S, Hart CA, Cooke RWJ. Ceftazidime or gentamicin plus benzylpenicillin in neonates less than forty-eight hours old. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 Suppl A:353-6.
328. de Louvois J, Dagan R, Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn. *Eur J Pediatr* 1992;151:876-84.
329. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K, Thörn Z, Larsson P. Concentrations of ceftazidime, tobramycin and ampicillin in the cerebrospinal fluid of newborn infants. *Eur J Pediatr* 1989;148:679-81.
330. Labaune JM, Bleyzac N, Maire P, Jelliffe RW, Boutroy MJ, Aulagner G et al. Once-a-day individualized amikacin dosing for suspected infection at birth based on population pharmacokinetics models. *Biol Neonate* 2001;80:142-7.
331. Bleyzac N, Varnier V, Labaune JM, Corvaisier S, Maire P, Jelliffe RW et al. Population pharmacokinetics of amikacin at birth and interindividual variability in renal maturation. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:499-504.
332. Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, François A, Kalenga M, Darimont J et al. Pharmacodynamie des aminoglycosides et optimisation de leur pharmacocinétique en néonatalogie. In: *Progrès en néonatalogie*. Bâle: Karger; 1989. p. 252-78.
333. Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, François A, Darimont J, Tulkens PM et al. Administration en dose unique journalière de l'amikacine. Adaptation à la néonatalogie pour des enfants traités avant le 3^e jour d'âge postnatal. *Méd Mal Infect* 1993;23:44-54.
334. Langhendries JP, Darimont J, Wallemacq P, Scalais E. Amikacine en dose unitaire en néonatalogie: rythme optimal d'administration en fonction de l'âge gestationnel et de la pathologie. *Lettre de l'Infectiologie* 1995;HS:34-8.
335. Kotze A, Bartel PR, Sommers DK. Once versus twice daily amikacin in neonates: prospective study on toxicity. *J Paediatr Child Health* 1999;35(3):283-6.
336. Lundergan FS, Glasscock GF, Kim EH, Cohen RS. Once-daily gentamicin dosing in newborn infants. *Pediatrics* 1999;103:1228-34.
337. Bérard E, Garraffo R, Chanalet L, Dageville C, Boutté P, Mariani R. Pharmacocinétique de la nétilmicine lors de la première utilisation chez le nouveau-né de plus de 34 semaines de gestation. *Arch Pédiatr* 1994;1:481-8.
338. de Alba Romero C, Gómez Castillo E, Manzanares Secades C, Rodriguez López J, Arreaza López L, Saenz Valiente P. Once daily gentamicin dosing in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1169-71.
339. Skopnik H, Wallraf R, Nies B, Tröster K, Heimann G. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child* 1992;67:57-61.
340. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000;14(10-11):1037-44.
341. Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, François A, Kalenga M, Darimont J et al. Adaptation in neonatology of the once-daily concept of aminoglycoside administration: evaluation of a dosing chart for amikacin in an intensive care unit. *Biol Neonate* 1998;74:351-62.
342. Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997;131:76-80.
343. Ohler KH, Menke JA, Fuller L. Use of higher dose extended interval aminoglycosides in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2000;17:285-90.
344. de Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62(4):392-9.

345. Nahata MC, Powell DA, Gregoire RP, McClead RE, Menke JA, Bickers RG et al. Tobramycin kinetics in newborn infants. *J Pediatr* 1983;103:136-8.
346. Yamada S, Kuno Y, Iwanaga H. Effects of aminoglycoside antibiotics on the neuromuscular junction. Part I. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24(3):130-8.
347. Adelman RD, Wirth F, Rubio T. A controlled study of the nephrotoxicity of mezlocillin and gentamicin plus ampicillin in the neonate. *J Pediatr* 1987;111:888-93.
348. Hammerberg O, Kurnitzki C, Watts J, Rosenbloom D. Randomized trial using piperacillin versus ampicillin and amikacin for treatment of premature neonates with risk factors for sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:241-4.
349. Davies HD, Adair CE, Schuchat A, Low DE, Sauve RS, McGeer A. Physicians' prevention practices and incidence of neonatal group B streptococcal disease in 2 Canadian regions. *Can Med Assoc J* 2001;164:479-85.
350. Umaña MA, Odio CM, Castro E, Salas JL, McCracken GH. Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(3):175-80.
351. Gould T, Roberts RJ. Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration. *J Pediatr* 1979;95(3):465-71.
352. Tréluyer JM, Merlé Y, Semlali A, Pons G. Population pharmacokinetic analysis of netilmicin in neonates and infants with use of a nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:600-9.
353. Walterspiel JN, Feldman S, Van R, Ravis WR. Comparative inactivation of isepamicin, amikacin, and gentamicin by nine beta-lactams and two beta-lactamase inhibitors, cilastatin and heparin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1875-8.
354. Kalenic S, Francetic I, Polak J, Zele-Starcevic L, Bencic Z. Impact of ampicillin and cefuroxime on bacterial colonization and infection in patients on a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993;23 : 35-41.
355. de Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355(9208):973-8.
356. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram-negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:210-3.
357. Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B *streptococcus* or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:854-8.
358. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:816-21.
359. Landon MB, Harger J, McNellis D, Mercer B, Thom EA. Prevention of neonatal group B streptococcal infection. *Obstet Gynecol* 1994;84(3):460-2.
360. Gibbs RS, Hall RT, Yow MD, McCracken GH, Nelson JD. Consensus: perinatal prophylaxis for group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(3):179-83.
361. de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):112-4.
362. de Chillaz C, Assaf Z, Dubois M, Magny JF. Nouveau-né de mère sous antibiotiques : conduite à tenir. *J Pédiatr Puér* 2000;13 Suppl 1:16S-22.
363. Strickland DM, Yeomans ER, Hankins GDV. Cost-effectiveness of intrapartum screening and treatment for maternal group B streptococci colonization. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(1 Pt 1):4-8.
364. Lejeune C. Streptocoques et grossesse. In: *Obstétrique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2001.

365. Squire EN, Reich HM, Merenstein GB, Favara BE, Todd JK. Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection. *Pediatr Infect Dis* 1982;1:85-90.

366. Jenson HB, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99:e2.

367. Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998;22:50-63.

368. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software; 2002.

369. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio TT, Frank CG, Heiman HS et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994;125:922-30.

370. Magny JF. Intérêt des immunoglobulines intraveineuses pour la prophylaxie et le traitement des infections néonatales. *Arch Fr Pédiatr* 1992;49(6): 547 -50.

371. Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, Abuekteish F, Obeidat A, Mahafza T. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr* 1999;158:230-3.

372. Cornet B, Gouyon JB, Binquet C, Sagot P, Ferdynus C, Metral P et al. Évaluation régionale en périnatalité: mise en place d'un recueil continu d'indicateurs. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2001;49(6):583-93.