



## DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE

N°...../SNV/2020

### Thèse

Présentée par

**ADOUANI IMENE**

Pour l'obtention du diplôme de

**Doctorat en Sciences**

**Filière : Biologie**

**Spécialité : Biochimie**

Thème

**INTÉRÊT DU DOSAGE DU COUPLE  
PROCALCITONINE/INTERLEUKINE-6 DANS LE DIAGNOSTIC  
PRÉCOCE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES NÉONATALES**

Soutenue publiquement le **21/04/2021**

Devant le Jury :

Président	<b>Pr. HOUCHER BAKHOUCHE</b>	Professeur, UFAS-1
Directeur	<b>Pr. DJABI FARIDA</b>	Professeur H.U, UFAS-1
Co-directeur	<b>Pr. HANG TAI JUN</b>	Professeur, CPU Chine
Examinateur	<b>Pr. CHIKOUCHE AMMAR</b>	Professeur H.U, Univ d'Alger-1
Examinateur	<b>Pr. HAMMA SIHAM AMINA</b>	Professeur H.U, Univ de Constantine-3
Examinateur	<b>Dr. MESSAOUDI DALILA</b>	MCA, UFAS-1

# تقييم تحليل نسبة البروكالسيتونين / الإنترلوكين-6 في التشخيص المبكر لالتهابات البكتيرية الوليدية (سطيف، الجزائر)

عدواني ايمان، جابي فريدة، هانغ تاي جن

## الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى قياس ومقارنة مستوى البروكالسيتونين (PCT) والإنترلوكين-6 (IL-6) في دم الحبل السري والدم الوريدي للتنبؤ بالالتهابات البكتيرية الوليدية (IMF) عند حديثي الولادة الجزائريين. أجريت الدراسة في الفترة من 2015 إلى 2019 في مستشفى الأم والطفل سطيف (الجزائر). تم ادراج 265 حديث ولادة ولدوا أحياء عن طريق الولادة المهبلية الطبيعية. تم تقسيمهم إلى مجموعتين حسب الاعراض السريرية للأمهات خلال الولادة. تألفت المجموعة الأولى من 196 مولودًا مشتبهًا الذين أمهاتهم لديهم على الأقل عامل خطر للالتهابات البكتيرية الوليدية. المجموعة الثانية والتي تكونت من 69 مولودًا أمهاتهم ليس لديهم اي عامل خطر للالتهابات البكتيرية الوليدية استعملت كمجموعة شاهد. تم استخدام استبيان لجمع مختلف البيانات الاجتماعية والديموغرافية والتوليدية والطبية للتنائي أم-طفل المدروس. تم جمع الدم الوريدي ودم الحبل السري في كل مجموعة ثم تم قياس مستويات PCT و IL-6 ومقارنتها بمستويات CRP. تم إنشاء منحنيات (ROC) لتحديد قيمة العتبة التي تعطي أفضل حساسية ونوعية ممكنة لكل اختبار حيوي. كما تم حساب القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية.

كانت مستويات البروكالسيتونين في دم الحبل السري والدم الوريدي أعلى بشكل ملحوظ في المجموعة الأولى من تلك الموجودة في مجموعة التحكم ( $P < 0,05$ ). وفقًا لمنحنى ROC، عند القيمة الفاصلة لـ PCT في دم الحبل السري 0,595 نانو غرام / مل، كانت الحساسية والنوعية 92,3 %، 91,8 % على التوالي. عند القيمة الفاصلة لـ PCT في دم الوريدي 1,12 نانو غرام / مل، كانت الحساسية والنوعية 100 %، 80,5 % على التوالي. القيم الفاصلة لـ IL-6 في دم الحبل السري وفي الدم الوريدي 45,89 و 38,4 بيكوغرام / مل مع قيم الحساسية 80 % و 20 % والنوعية 66,2 % و 90,5 % على التوالي. القيمة التشخيصية لنسبة البروكالسيتونين في دم الحبل السري أعلى من القيمة التشخيصية لنسبة البروكالسيتونين في الدم الوريدي. وجدنا أيضا أن نسبة الإنترلوكين-6 أقل أداءً في تشخيص الالتهابات البكتيرية الوليدية مقارنةً بنسبة البروكالسيتونين.

**الكلمات المفتاحية:** الالتهابات البكتيرية الوليدية؛ الإنترلوكين-6؛ البروكالسيتونين؛ التشخيص المبكر؛ تحليل.

# **INTÉRÊT DU DOSAGE DU COUPLE PROCALCITONINE/INTERLEUKINE-6 DANS LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES NÉONATALES (Sétif, Algérie)**

*Adouani Imene, Djabi Farida, Hang Taijun*

## **RÉSUMÉ**

Cette étude prospective vise à mesurer et comparer les taux de la procalcitonine (PCT) et d'interleukine-6 (IL-6) dans le sang du cordon ombilical et dans le sang veineux pour la prédiction des infections bactériennes materno-fœtales (IMF) chez des nouveau-nés Algériens. L'étude a été menée entre 2015 et 2019 à l'hôpital mère et enfant de Sétif (Algérie). 265 nouveau-nés nés vivants à terme par voie basse ont été inclus. Ces nouveau-nés ont été divisés en deux groupes en fonction de l'anamnèse obstétrico-clinique des mères. Le groupe I est composé de 196 nouveau-nés suspects dont les mamans présentent au moins un facteur de risque d'IMF. 69 nouveau-nés témoins dont les mamans ne présentent aucun facteur de risque d'IMF ont composé le groupe II. Un questionnaire a été utilisé pour reporter les données sociodémographiques, obstétricales et médicales de dyades mère-enfant étudiées. Le sang veineux et le sang du cordon ont été collectés dans chaque groupe. Les niveaux de PCT et d'IL-6 ont été mesurés et comparés aux niveaux du CRP. Des courbes de caractéristique du fonctionnement du récepteur (ROC) ont été générées pour détecter les valeurs seuil pour les meilleures sensibilités et spécificités pour chaque biomarqueur. Les valeurs prédictives positives et négatives ont également été calculées.

Les taux de procalcitonine dans le sang du cordon et dans le sang veineux étaient significativement plus élevés dans le groupe des nouveau-nés suspects que dans le groupe des témoins ( $P < 0,05$ ). Selon les courbes ROC, à une valeur seuil du PCT du sang du cordon ombilical de 0,595 nm/ml, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 92,3 %, 91,8 %. À une valeur seuil du PCT du sang veineux de 1,12 nm/ml, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 100 % et 80,5 %. Les valeurs seuils de l'IL-6 du sang du cordon et du sang veineux étaient 54,89 et 38,4 pg/mL avec des sensibilités de 80 % et 20 % et des spécificités de 66,2 % et 90,5 % respectivement. La valeur diagnostique du PCT du sang du

cordons pour le diagnostic des IMF est plus élevée que celle du PCT du sang veineux. L'interleukine-6 s'est avérée moins performante que la PCT.

***Mots clés :** Diagnostic précoce ; Dosage ; Infections bactériennes néonatales ; Interleukine-6 ; Procalcitonine.*

# **THE BENEFIT OF THE DOSAGE OF THE COUPLE PROCALCITONIN/ INTERLEUKIN-6 IN EARLY DIAGNOSIS OF BACTERIAL NEONATAL INFECTIONS (Setif, Algeria)**

*Adouani Imene, Djabi Farida, Hang Taijun*

## **ABSTRACT**

This prospective study aims to measure and compare the levels of umbilical cord blood and venous blood procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) for the prediction of bacterial maternofetal infections (MFI) in Algerian new-borns. The study was conducted from 2015 to 2019 at the hospital of child and mother of Setif (Algeria). Two hundred sixty-five (265) term newborns born alive par normal vaginal delivery were enrolled. These new-borns were divided in to two groups according to the clinical history of the mothers. Group I was composed of 196 suspected new-borns born to mothers with at least one MFI risk factor. Sixty-nine (69) control newborns born to mothers without any MFI risk factor served as group II. A questionnaire has been used to report the socio-demographic, obstetrical and medical data of the studied mother-child dyads. The venous blood and cord blood in each group were collected. PCT and IL-6 levels were measured and compared to CRP levels. Receiver operating curves (ROC) were generated to detect the best cut-off values for sensitivity and specificity for each biomarker. Positive and negative predictive values were also calculated.

Levels of both cord blood and venous blood procalcitonin were significantly higher in the suspected group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). According to the ROC curve, at the cut-off value of cord blood PCT of 0.595 ng/mL, the sensitivity and specificity were 92.3 %, 91.8 % respectively. At the cut-off value of venous blood PCT of 1.12 ng/mL, the sensitivity and specificity were 100 %, 80.5 % respectively. The cut-off values of IL-6 of cord blood and venous blood was 54.89 and 38.4 pg/mL with sensitivities of 80 % and 20 % and specificities of 66.2 % and 90.5 % respectively. The diagnostic value of cord blood PCT for MFI is higher than venous blood PCT. Interleukin-6 was found to be less performing comparing to PCT.

**Keywords:** *Bacterial neonatal infections; Dosage; Early diagnosis; Interleukin-6; Procalcitonin.*

Le présent manuscrit a été réalisé dans le cadre de présenter une thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences. Il étudiera l'intérêt du dosage de deux nouveaux marqueurs biologiques ; la procalcitonine et l'interleukine-6, dans le diagnostic précoce des infections bactériennes chez des nouveau-nés Algériens. Ce travail a été couronné par la publication d'un article dans une revue international de la catégorie B (Voir annexe III, page 150).

A l'issue de la thèse de ma promotrice Pr. Djabi Farida sur l'intérêt de la détermination conjointe du couple CRP-orosomucoïde dans le diagnostic précoce et l'évolution de l'infection néonatale, de nombreuses questions sont restées en suspens. A travers ce constat, j'ai côtoyé l'univers des infections néonatales qui constituent toujours un problème critique de santé chez cette population particulièrement fragile.

C'est à partir de ce constat que j'ai consacré ma thèse de doctorat sur l'apport de nouveaux marqueurs (PCT, IL-6) pour la prédiction précoce de ce problème de santé publique.

Ce document comporte deux grands chapitres (chapitre I et II). Le premier chapitre intitulé l'infection néonatale ; physiopathologie, diagnostic et traitement, est une revue de la littérature sur les infections néonatales, où nous citerons essentiellement la physiopathologie de la maladie, les données épidémiologiques, les types d'infections néonatales, les moyens de diagnostic et de prise en charge et enfin les moyens de prévention possibles pour minimiser le risque de la survenue de ces infections.

Le deuxième chapitre relatif à la partie expérimentale forme le cœur de cette thèse. Il a pour objectif l'étude du couple procalcitonine/interleukine-6 dans le diagnostic précoce des infections bactériennes néonatales. Ce chapitre est rédigé selon la norme scientifique IMRAD en comportant ; une introduction expliquant la problématique et l'objectif de l'étude, la population étudiée et les méthodes utilisées dans la réalisation de ce travail ont été choisi selon des critères fixés par l'auteur, les principaux résultats trouvés ont été discutés et comparés aux résultats retrouvés dans la littérature et enfin une conclusion détaillant les perspectives espérées.

La conclusion générale synthétise les principaux apports de la thèse.

# REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier :

ALLAH le tout puissant pour la volonté qu'il m'a donné afin d'achever ce travail si pénible et de longue haleine. En telles circonstances, je dois d'abord me soumettre à la grâce et la volonté d'ALLAH sans laquelle ma contribution n'aura jamais vu le jour.

## REMERCIEMENTS

Cette thèse est le fruit d'une collaboration entre l'université Ferhat Abbas Setif-1 (UFAS-1) et le centre hospitalo-universitaire Saadna Abd Nour (CHU de Sétif). Je tiens à remercier les directeurs des deux établissements d'avoir établi la collaboration grâce à laquelle cette thèse a pu être effectuée.

Les travaux ont été menés dans le laboratoire de biologie moléculaire du centre mère et enfant du CHU de Sétif. Je tiens à remercier le médecin chef du service de m'avoir autorisé l'accès au laboratoire. Je remercie également le directeur du centre mère et enfant de Sétif, pour sa compréhension et son accueil au sein de sa structure.

Je remercie également le département de biochimie, faculté des sciences de la nature et de la vie, UFAS-1 de m'avoir autorisé à s'inscrire en doctorat sciences et de m'avoir autorisé à présenter cette thèse.

Je remercie aussi la faculté des sciences médicales, UFAS-1 pour le financement de mes séjours scientifiques de courte durée.

La réalisation de cette thèse a été rendue possible grâce aux financements assurés par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique (MESRS). A cet égard, je remercie vivement le MESRS pour les allocations qu'ils m'ont octroyées tout au long du déroulement de la thèse.



## REMERCIEMENTS

À

Madame **F. DJABI**, professeur hospitalo-universitaire en biochimie clinique à la faculté des sciences médicales de Sétif, pour la confiance qu'elle a su m'accorder dans ce projet, pour sa grande disponibilité, ses conseils avisés et son regard expert. Je vous serai toute ma vie reconnaissante, de m'avoir transmis autant de connaissances. Je suis très heureuse de pouvoir vous exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Monsieur **T.J. HANG**, professeur en analyses pharmaceutiques à l'université de pharmacie de Chine et le directeur du centre de contrôle de qualité et de pharmacovigilance, d'avoir bien voulu m'intégrer au sein de son équipe de recherche et d'avoir accepté la codirection de cette thèse. Votre accueil, orientation et précieux conseils ont grandement contribué à l'élaboration de ce travail.

Monsieur **B. HOUCHER**, professeur en biochimie à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Ferhat Abbas Sétif 1, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury.

Monsieur **A. CHIKOUCHE**, Professeur hospitalo-universitaire en biochimie clinique à la faculté des sciences médicales de l'université Benyoucef Benkhedda Alger 1,

Madame **S.A. HAMMA**, Professeur hospitalo-universitaire en biochimie clinique à la faculté des sciences médicales de l'université Saleh Bounider Constantine 3,

Madame **D. MESSAOUDI**, Maitre de conférences grade A en biochimie à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Ferhat Abbas Sétif 1.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce modeste travail.

## REMERCIEMENTS

À

Madame **N. BOULAACHEB**, professeur en biologie végétale à la faculté des sciences médicales de l'université Ferhat Abbas Sétif 1, pour son aide aussi bien dans la construction de mon avenir professionnel que dans les travaux réalisés tout au long de mes études, pour ses précieux conseils qui m'ont guidé lors de la rédaction de ce manuscrit.

Monsieur **S. GUETTAF**, maitre-assistant grade A en histologie et Madame **F.Z. GUERGOURI**, maitre de conférences grade B en pharmacologie à la faculté des sciences médicales de l'université Ferhat Abbas Sétif 1, pour l'orientation, l'assistance et l'encouragement durant les moments difficiles.

Madame **S. GUEMECHE**, professeur hospitalo-universitaire en épidémiologie médicale à la faculté des sciences médicales de l'université Ferhat Abbas Sétif 1,

Monsieur **H. ROUABHI**, résident en épidémiologie médicale au centre hospitalo-universitaire de Sétif,

Madame **S.LIU**, chercheur en biostatistique à l'hôpital provincial de médecine traditionnelle chinoise de Zhejiang.

Pour leur orientation précieuse lors du traitement statistique des données.

## REMERCIEMENTS

Au

Personnel administratif, médicale et paramédicale de la maternité et plus particulièrement **I.AITER, Y. TABTOUB, H. GHARBI, M. SATTI, Dj. BOUDIAF, N. KHALFA, Kh. BARCHI, M. MEZIANE**, pour leur accueil chaleureux, leur compréhension, leur disponibilité et leur aide tout au long de ma présence dans la structure.

Personnel du laboratoire de biologie moléculaire et plus particulièrement **F. HASSAINE, K. KHARCHI, A. FETHALLAH** et **M. DJABI**, sans lesquels la collaboration n'aurait pu être engagée, pour le cadre du travail agréable qu'ils ont su établir au sein du laboratoire.

Je n'oublie pas mes parents, mes sœurs, mes frères, mes nièces, toute ma famille. Merci pour votre soutien, votre écoute, vos encouragements, votre patience et votre amour..... Heureusement que vous étiez là pour faire en sorte que ces longues et difficiles études soient remplies de rire, de bons moments et de merveilleux souvenirs.

Enfin, je ne saurais oublier tous les liens d'amitié qui se sont formés durant ces années de thèse. Je ne peux terminer sans remercier toutes personnes qui a participé de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail et qu'elles trouvent ici toute ma gratitude.

Merci à tous,  
ADOUANI IMENE

# SOMMAIRE

<i>المُلخَص</i> .....	<i>i</i>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<i>ii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>iv</i>
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<i>v</i>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<i>vi</i>
<b>LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES</b> .....	<i>15</i>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<i>16</i>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<i>19</i>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<i>20</i>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<i>22</i>
<b>~ CHAPITRE I ~</b>	
<b>INFECTION NÉONATALE ; PHYSIOPATHOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT</b> .....	<i>23</i>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<i>24</i>
<b>I.PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<i>26</i>
I.1. IN UTÉRO.....	<i>26</i>
I.2. À LA NAISSANCE.....	<i>26</i>
<b>II.TYPES D'INFECTIONS NÉONATALES</b> .....	<i>27</i>
II.1. EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE OU L'AGENT PATHOGÈNE .....	<i>27</i>
II.2. EN FONCTION DE LA DATE DE L'INFECTION .....	<i>27</i>
II.2.1. L'infection anténatale (intra-partum) .....	<i>27</i>
II.2.2. L'infection périnatale (per-partum).....	<i>28</i>
II.2.3. L'infection post-natale (post-partum) .....	<i>29</i>
II.3. EN FONCTION DE LA LOCALISATION .....	<i>30</i>
<b>III.DIAGNOSTIC DES INFECTIONS BACTÉRIENNES NÉONATALES</b> .....	<i>30</i>
III.1. DIAGNOSTIC ANTÉNATALE : .....	<i>30</i>
III.1.1. Critères diagnostiques anamnestiques et cliniques chez la mère.....	<i>30</i>
III.1.2. Critères diagnostiques paracliniques chez la mère .....	<i>35</i>

III.2. DIAGNOSTIC POST-NATAL .....	35
III.2.1. Critères diagnostiques cliniques chez le nouveau-né.....	35
III.2.2. Critères diagnostiques paracliniques chez le nouveau-né.....	37
<b>IV. PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS NÉONATALES.....</b>	<b>48</b>
IV.1. INTERVENTIONS EN AMONT .....	48
IV.2. INTERVENTIONS EN AVAL : .....	49
IV.2.1. Nouveau-né symptomatique .....	49
IV.2.2. Nouveau-né asymptomatique .....	54
<b>V. PRONOSTIC ET CONSÉQUENCES DES INFECTIONS NÉONATALES.....</b>	<b>55</b>
<b>VI. PRÉVENTION DE L'INFECTION NÉONATALE.....</b>	<b>56</b>
VI.1. Infections materno-fœtales .....	56
VI.2. Infections tardives.....	56
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>57</b>
 <i>~ CHAPITRE II ~</i>	
<b><i>INÉRÊT DU DOSAGE DU COUPLE PROCALCITONINE/INTERLEUKINE-6 DANS LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES NÉONATALES .....</i></b>	<b><i>59</i></b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>60</b>
<b>I. POPULATION ET MÉTHODES.....</b>	<b>61</b>
I.1. TYPE ET LIEU DE L'ÉTUDE .....	61
I.2. POPULATION ÉTUDIÉES .....	61
I.2.1. Groupe I (groupe des nouveau-nés suspects) .....	63
I.2.2. Groupe II (groupe des témoins).....	63
I.2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	63
I.3. MÉTHODES .....	63
I.3.1. Enquête clinique et épidémiologique.....	63
I.3.2. Recueil/collection des échantillons.....	64
I.3.3. Dosage des paramètres biologiques.....	65
I.3.4. Analyses statistiques.....	67
<b>II. RÉSULTATS .....</b>	<b>68</b>
II.1. SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE .....	68
II.2. DONNÉES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS ÉTUDIÉS .....	69

II.2.1. Données anthropologiques .....	69
II.2.2. Données cliniques .....	72
II.2.3. Données paracliniques.....	75
II.2.4. Différences entre les groupes et estimation du risque .....	82
II.2.5. Performances des marqueurs étudiés .....	84
II.3. DONNÉES CHEZ LES MÈRES .....	89
II.3.1. Données sociodémographiques .....	89
II.3.2. Données médico-obstétricales :.....	92
II.3.3. Différences entre les groupes et estimation des risques .....	99
<b>III.DISCUSSION .....</b>	<b>102</b>
III.1. LIMITATIONS DE L'ÉTUDE.....	102
III.2. SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE.....	102
III.3. DONNÉES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ .....	104
III.3.1. Données anthropologiques.....	104
III.3.2. Données cliniques .....	105
III.3.3. Données paracliniques .....	105
III.4. DONNÉES CHEZ LA MÈRE .....	117
III.4.1. Données sociodémographiques.....	117
III.4.2. Données anamnestiques et obstétrico-cliniques.....	118
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>120</b>
<b><i>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</i></b>	<b><i>121</i></b>
<b><i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</i></b>	<b><i>124</i></b>
<b><i>ANNEXES .....</i></b>	<b><i>144</i></b>

## LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

1. Wang, J. Y., Wei, J. J., Adouani, I., Li, H. Y., He, L. Y., Zhao, J., Hui, K. K., & Cao, H. X. *Development of Traditional Chinese Medicine in Algeria*. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021Apr; 43(02), 114-117. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115398-20200921-00005>
2. Adouani, I., Djabi, F., Hang, T.J., & Guemeche, S. *Whether Cord Blood or Venous Blood Procalcitonin Level for Better Prediction of Maternofetal Infections in Algerian Newborns?* Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2020 Nov; 10 (5-s), 320-325, <https://doi.org/10,22270/jddt.v10i5-s.4567>.
3. Adouani, I., Qureshi, AS. & Hang, T.J. *Preparation, evaluation and pharmacokinetics of diosmin herbosome in beagle dogs*. Pakistan Journal Pharmaceutical Sciences, 2020 Jan; 33(1):33-40, PMID: 32122828, Corpus ID: 211052413.
4. Adouani, I., Du, M. & Hang, T.J. *Identification and Determination of Related Substances in Diosmin Bulk Drug and Pharmaceutical Formulations by HPLC and HPLC-MS*. Chromatographia, 2013 May; 76(9-10), 499-508, <https://doi.org/10,1007/s10337-013-2404-z>.
5. Gong, X., Adouani, I., Zeng, XF., Hang, T.J., & Song M. *Pharmacokinetics and bioequivalence of tenofovir disoproxil fumarate tablets in healthy Chinese volunteers*. Chinese Journal of New Drugs, 2013 Mar; 22(6):686-690, CateGory Index: R969, 1.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AAP</b> : American Academy of Pediatrics	<b>ELISA</b> : Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>AB</b> : Antibiothérapie	<b>ESR</b> : Erythrocyte sedimentation rate
<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>FAF</b> : Femme au foyer
<b>Ag</b> : Antigène	<b>FDR</b> : Facteur de risque
<b>AG</b> : Age gestationnel	<b>fL</b> : Femto litre
<b>ANAES</b> : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé	<b>GB</b> : Globules blancs
<b>AOR</b> : Adjusted Odds ratio	<b>GM-CSF</b> : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>AP</b> : Age post-natal	<b>GR</b> : Globules rouges
<b>APP</b> : Antibioprophylaxie per-partum	<b>GRAN</b> : Granulocytes
<b>AUC</b> : Area Under the Curve	<b>HBV</b> : Hepatitis B virus
<b>CAT</b> : Conduite à tenir	<b>HCT</b> : Hématocrite
<b>CCMH</b> : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine	<b>HGB</b> : Hémoglobine
<b>CD64</b> : Cluster of differentiation 64	<b>HSV-2</b> : Herpes simplex virus type 2
<b>CHU</b> : Centre hospitalo-universitaire	<b>HTA</b> : Hypertension artérielle
<b>CIVD</b> : Coagulation intravasculaire disséminée	<b>IA</b> : Indice d'APGAR
<b>CMV</b> : Cytomégalovirus	<b>IC</b> : Intervalle de confiance
<b>CRP</b> : Protéine C-réactive	<b>ICAM-1</b> : Inter cellular adhesion molecule-1
<b>CXCL12</b> : C-X-C motif chemokine ligand 12	<b>IDP</b> : Indice de distribution plaquettaire
<b>DA</b> : Dinar algérien	<b>IDR</b> : Indice de distribution érythrocytaire
<b>E. coli</b> : <i>Escherichia coli</i>	<b>IF</b> : Immunofluorescence
<b>ECBU</b> : Etude cyto bactériologique des urines	<b>IgA</b> : Immunoglobulines type A
<b>ECLIA</b> : Electrochemiluminescence immunoassay	<b>IGFBP-1</b> : Insulin like growth factor binding protein-1
<b>EDTA</b> : Éthylène diaminetétraacétique	<b>IgG</b> : Immunoglobulines type G
<b>ELFA</b> : Enzyme-linked fluorescent assay	<b>IgM</b> : Immunoglobulines type M
	<b>IIA</b> : Infection intra-amniotique
	<b>IIU</b> : Infection intra-utérine
	<b>IL-1<math>\beta</math></b> : Interleukine-1 beta



**IL-6** : Interleukine-6

**IL-6R** : Récepteur de l'interleukine-6

**IMF** : Infection materno-foetale

**IN** : Infections néonatales

**INBP** : Infection néonatale bactérienne précoce

**INP** : Infection néonatale précoce

**INT** : Infections néonatales tardives

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**IV** : Intraveineuse

**I $\alpha$ Ip** : Inter-alpha inhibitor protein

**J** : Jour

**JAK/STAT3** : Janus kinases/ signal transducers and activators of transcription

**LA** : Liquide amniotique

**LBP** : Lipopolysaccharide binding protein

**LCR** : Le liquide céphalo-rachidien

**LYM** : Lymphocytes

**MBL** : Mannose binding lectin

**MCP-1** : Monocyte chemoattractant protein-1

**MESRS** : Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

**MID** : Monocytes

**MMP-8** : Matrix metalloproteinase-9

**MMP-8** : Matrix metalloproteinase-8

**NFS** : Numération formule sanguine

**NICE** : National institute for health and clinical excellence

**NT-proBNP** : N-terminal pro-brain natriuretic peptide

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**OR** : Odds ratio

**PAF** : Platelet activating factor

**PAMG-1** : Placental alpha microglobulin-1

**PCR** : Polymerase chain reaction

**PCR/ESI-MS** : Polymerase chain reaction /Electrospray ionisation- Mass spectroscopy

**PCR-SBG** : Polymerase chain reaction streptococcus B group

**PCT** : Procalcitonine

**PL** : Ponction lombaire

**PLT** : Plaquettes

**PTX-3** : Pentraxine 3

**RANTES** : Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

**RMTAT** : Rupture des membranes à terme avant travail

**ROC** : Receiver operating characteristic

**RPM** : Rupture prématurée des membranes

**SA** : Semaines d'aménorrhée

**SAA** : Serum amyloid A

**SAM** : Syndrome d'aspiration méconiale

**SD** : Standard deviation

**Sen** : Sensibilité

**SGB** : Streptocoque du groupe B

**Spé** : Spécificité

**sTREM-1** : Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1

**suPAR** : Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

**TNF- $\alpha$**  : Tumor necrosis factor alpha

**TNF- $\beta$**  : Tumor necrosis factor beta

**TR** : Temps de recoloration

**UFAS-1** : Université Farhat Abbas Sétif-1

**UNICEF** : United nations of international children's emergency fund

**USA** : United states of America

**VCAM-1** : Vascular cell adhesion molecule-1

**VGM** : Volume globulaire moyen

**VIH** : Virus d'immunodéficience humain

**VPM** : Volume plaquettaire moyen

**VPN** : Valeurs prédictives négatives

**VPP** : Valeurs prédictives positives

## **LISTE DES ANNEXES**

<b>Annexe I :</b> Fiche questionnaire.....	145
<b>Annexe II :</b> Attestation du consentement .....	148
<b>Annexe III :</b> Whether Cord Blood or Venous Blood Procalcitonin Level for Better Prediction of Maternofetal Infections in Algerian Newborns?.....	150

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure I.1</b> : Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection néonatale chez le nouveau-né à terme.....	51
<b>Figure II.1</b> : Algorithme de l'étude.....	62
<b>Figure II.2</b> : Répartition des nouveau-nés étudiés selon le sexe.....	71
<b>Figure II.3</b> : Répartition des nouveau-nés étudiés selon l'âge gestationnel.....	71
<b>Figure II.4</b> : Répartition des nouveau-nés étudiés selon le poids. ....	71
<b>Figure II.5</b> : Répartition des nouveau-nés étudiés selon l'indice d'APGAR.....	74
<b>Figure II.6</b> : Répartition des nouveau-nés étudiés selon la présence ou non d'une détresse respiratoire à la naissance.....	74
<b>Figure II.7</b> : Répartition des nouveau-nés étudiés selon la présence ou non d'un ictère précoce. ....	74
<b>Figure II.8</b> : Le taux de CRP positive chez les nouveau-nés suspects.....	75
<b>Figure II.9</b> : Taux d'hémoglobine chez les nouveau-nés étudiés. ....	77
<b>Figure II.10</b> : Taux des globules blancs chez les nouveau-nés étudiés.....	77
<b>Figure II.11</b> : Taux des plaquettes chez les nouveau-nés étudiés. ....	77
<b>Figure II.12</b> : Taux de la PCT dans le sang du cordon. ....	79
<b>Figure II.13</b> : Taux de l'interleukine-6 dans le sang du cordon.....	79
<b>Figure II.14</b> : Taux de la PCT veineux . ....	81
<b>Figure II.15</b> : Taux de l'interleukine-6 veineux.....	81
<b>Figure II.16</b> : Courbe ROC du taux de PCT dans le sang du cordon (à gauche), dans le sang veineux (à droite).....	85
<b>Figure II.17</b> : Courbes ROC du taux d'IL-6 dans le sang du cordon (à gauche), dans le sang veineux (à droite).....	87
<b>Figure II.18</b> : Répartition des mères selon l'âge.....	91
<b>Figure II.19</b> : Répartition des mères selon la profession. ....	91
<b>Figure II.20</b> : Répartition des mères selon la région.....	91
<b>Figure II.21</b> : Répartition des mères selon la gestité.....	93
<b>Figure II.22</b> : Répartition des mères selon la parité.....	93
<b>Figure II.23</b> : Répartition des mères selon l'antécédent d'accouchement par voie haute. ....	94
<b>Figure II.24</b> : Répartition des mères selon l'antécédent d'avortement. ....	94
<b>Figure II.25</b> : Répartition des mères selon l'historique médico-obstétricale.....	95
<b>Figure II.26</b> : Répartition des mères du groupe I selon les facteurs de risque.....	96

**Figure II.27 :** Répartition des mères selon la température corporelle pendant l'accouchement.  
..... 97

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.1 :</b> Les facteurs de risque d'infection bactérienne néonatale selon les recommandations de l'ANAES de 2017 .....	31
<b>Tableau I.2 :</b> Conduite à tenir en cas de RPM en fonction du terme .....	34
<b>Tableau I.3 :</b> Concentration de la PCT sérique en fonction de la gravité de l'infection chez l'adulte .....	44
<b>Tableau I.4 :</b> Comparaison entre la CRP, PCT et IL-6 dans l'infection néonatale.....	47
<b>Tableau I.5 :</b> Consensus d'antibioprophylaxie per-partum en monothérapie .....	49
<b>Tableau I.6 :</b> Consensus thérapeutique en cas d'infection néonatale bactérienne .....	53
<b>Tableau II.1 :</b> Données sociodémographiques de la population de nouveau-nés étudiés .....	70
<b>Tableau II.2 :</b> Données cliniques de la population étudiée.....	73
<b>Tableau II.3 :</b> Tableau croisé présence d'une détresse respiratoire à la naissance * taux de CRP et l'indice d'APGAR.....	73
<b>Tableau II.4 :</b> Données paracliniques de la population étudiée.....	76
<b>Tableau II.5 :</b> Estimation du risque lié aux différentes variables chez les nouveau-nés .....	83
<b>Tableau II.6 :</b> Les caractéristiques de la courbe ROC du taux de PCT .....	85
<b>Tableau II.7 :</b> Tableau croisé taux de CRP * taux de marqueurs étudiés .....	86
<b>Tableau II.8 :</b> Les caractéristiques de la courbe ROC du taux d'IL-6.....	87
<b>Tableau II.9 :</b> Comparaison des performances de la PCT et de l'IL-6.....	88
<b>Tableau II.10 :</b> Données sociodémographiques et médico-obstétricales des mères.....	90
<b>Tableau II.11 :</b> Risque infectieux en rapport avec les antécédents obstétricaux .....	98
<b>Tableau II.12 :</b> Estimation du risque des différents facteurs de risque recensés dans le groupe des nouveau-nés suspect d'infection néonatale (groupe I).....	99
<b>Tableau II.13 :</b> Tableau croisé taux de CRP * différentes données chez la mère du groupe I (N =196) .....	101
<b>Tableau II.14 :</b> Performances du dosage de la PCT dans le sang du cordon dans la prédiction des infections néonatales .....	110
<b>Tableau II.15 :</b> Performances du dosage de la PCT dans le sang veineux dans la prédiction des infections néonatales .....	111
<b>Tableau II.16 :</b> Performances du dosage de l'interleukine-6 dans la prédiction des infections néonatales .....	115

**~ CHAPITRE I ~**

**INFECTION NÉONATALE ;  
PHYSIOPATHOLOGIE,  
DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT**

## INTRODUCTION :

L'infection néonatale est définie par un syndrome inflammatoire due à la présence localisée ou systémique des micro-organismes pathogènes dans l'organisme du nouveau-né âgé de 0 à 28 jours (1–5), quel que soit le germe responsable. Les chercheurs ont également observé que 70 % - 80 % de ces infections surviennent au cours de la première semaine de la vie (3,5–9). L'infection néonatale est l'une des causes majeures de morbi-mortalité néonatale dans le monde entier (3,8,10–16). Récemment, la survenue globale de décès néonatal dus aux infections a été estimée à 0,6 - 0,7 millions dont la plus haute mortalité a été observée dans les zones de l'Afrique sub-saharienne (3,8,17). Son incidence dans les pays développés est estimée entre 5 et 10 pour 1000 naissances vivantes (16). En revanche, dans les pays en voie de développement l'incidence est plus élevée, environ 30 à 50 pour 1000 naissances vivantes (5,8,17,18). Contrairement aux pays développés, dans les pays en voie de développement, le nouveau-né infecté est souvent pris en charge tardivement par manque des établissements et des spécialistes surtout dans les zones rurales nécessitant un déplacement vers un centre hospitalier lointain (8,9). Les données épidémiologiques et étiologiques varient beaucoup d'une région à une autre (11,16,19,20). On manque de données actualisées et précises et cela notamment dans les pays en voie de développement (8).

L'infection néonatale constitue un problème de santé publique non seulement à cause de son taux de mortalité et de morbidité, mais aussi à cause du surcoût lié à la prolongation de la durée d'hospitalisation et à l'administration des antibiotiques qu'elle engendre, dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement dans lesquels l'incidence et la mortalité sont les plus élevées (4,17,21,22). Le taux d'hospitalisation et d'antibiothérapie probabiliste due à une suspicion d'infection néonatale varie entre 11 % et 80 % (23).

La littérature sur les infections néonatales est riche et variée. Néanmoins, il faut signaler la pauvreté des études réalisées dans ce domaine en Algérie. Nous ne disposons que de peu de données régulières se penchant surtout sur les infections nosocomiales. En 2006, le taux de mortalité néonatale précoce (0-6 jours) liée à l'infection était de 4,2 % alors que ces infections ont représenté 20,6 % des causes de mortalité néonatale tardive (7-28 jours) (24). Une étude menée à l'hôpital de Blida entre 2004 et 2007 a enregistré 40 infections nosocomiales pour 1000 journées d'hospitalisation et a montré une augmentation de la durée de séjour hospitalier de 9,2 jours et une augmentation du coût lié à l'antibiothérapie de 92,000 DA chez les nouveau-nés infectés (25). Deux autres études réalisées à l'hôpital mère et enfant de Tlemcen entre 2009-



2010 et en 2011 ont montré que l'incidence de l'infection nosocomiale était respectivement de 6,27 et 9,87 pour 1000 journées d'hospitalisation et que ces infections sont responsables d'une prolongation de la durée de l'hospitalisation chez les nouveau-nés infectés (5,6 jours) par rapport à ceux non infectés (3,59 jours) (26,27). Toutefois, à cause de l'absence de statistiques systématiques sur la survenue des infections néonatales et des décès fœtales à cause de ces infections, des données récentes ne sont pas disponibles et l'incidence reste indéterminée en Algérie.

La mortalité néonatale représente 80 % du taux global de la mortalité infantile en Algérie (28). Dans l'objectif de réduire cette mortalité, l'Algérie a pris conscience des mortalité néonatale liées aux infections et a élaboré en collaboration avec l'UNICEF et l'OMS un programme national de périnatalité en 2005 (28). Parmi les points essentiels entamés par ce programme, on trouve la lutte contre la mortalité néonatale liée à l'infection materno-fœtale par d'une part, la surveillance de la grossesse et du travail et l'identification et la prise en charge immédiate des nouveau-nés à risque infectieux, d'autre part (28). Pr Dj. Lebane, le superviseur de cette stratégie nationale, a déclaré dans un article de presse, que malgré les directives de ce programme, le taux de mortalité néonatale en Algérie a à peine diminué entre 2005 et 2016 (28). Ce taux a atteint 21 pour 1000 naissances vivantes en 2017 et 22,13 pour 1000 en 2019 (29,30). La wilaya de Sétif est toujours l'exemple d'un dysfonctionnement terrible dans le respect des normes établies de cette stratégie par le manque alarmant des ressources humaines notamment les gynécologues obstétriciens exerçants dans les établissements étatiques et l'insuffisance des équipements conformes (31). Le taux de mortalité néonatale à Sétif seul reste indéterminé.

Marc Lucet, représentant de l'UNICEF à Alger, a insisté sur l'importance de la sensibilisation de tous le personnel soignant et particulièrement le respect des instructions de cette stratégie en vue d'atteindre l'objectif de réduire la mortalité infantile sous la barre de 20 pour 1000 en 2020 et à 12 pour 1000 d'ici 2030 grâce aux compétences dont l'Algérie dispose (28,32).

Il est bien établi que la mortalité néonatale reflète les performances du système de santé publique d'un pays. Ces constats nécessitent un renforcement de ce programme à l'égard des mesures préventives, des moyens de diagnostics précoces et de la prise en charge rapide et efficace des nouveau-nés infectés en Algérie. Nous insisterons donc, dans ce chapitre, sur tout ce qui peut être mis en place en amont pour éviter, identifier, diagnostiquer et soigner ce type d'infections.

## **I. PHYSIOPATHOLOGIE :**

La fréquence et la gravité de l'infection néonatale s'expliquent par la vulnérabilité et la fragilité du nouveau-né dues à l'immaturation des différentes fonctions néonatales dont les fonctions immunologiques associées au risque élevé de diffusion systémique de l'infection, et ce particulièrement chez le prématuré (1,2,4,8,10,13,18,33–39). Le nouveau-né est souvent à risque d'exposition périnatale aux bactéries (40). À ce jour, l'immunité innée du nouveau-né reste mal comprise (41). La physiopathologie diffère selon la date de la survenue de l'infection, avant ou après la naissance.

### **I.1. IN UTÉRO :**

Au cours de la vie intra-utérine, le fœtus est protégé par le placenta, les membranes intactes et les immunoglobulines particulièrement d'origine maternelle (8,18,42).

Contrairement aux immunoglobulines de type IgM et IgA, seuls les IgG peuvent être transférés activement à travers le placenta à partir du troisième trimestre de la grossesse et se retrouvent dans le sang du fœtus puis du nouveau-né (2,4,8,18,36). Ces immunoglobulines ont un rôle majeur contre l'infection car elles représentent la majorité des anticorps antibactériens et antiviraux (36,43). Leur taux efficace contre tous les micro-organismes ne sont atteints qu'à proximité du terme (2,18). Par conséquent, le risque de contracter une infection est inversement proportionnel à l'âge gestationnel ce qui explique son incidence plus élevée chez le nouveau-né prématuré (1,6,18,36,44).

Si le fœtus est infecté in utero, il élabore une faible quantité d'IgM qui sont donc ses propres anticorps de défense contre l'infection (18,36). Le dosage simultané des IgM et des IgA sériques du nouveau-né à la naissance permettra, lorsque seul le taux des IgM est élevé, de faire le diagnostic d'infection périnatale. Si le taux des IgA montre aussi des chiffres élevés, cela reflète un passage des IgA et des IgM de la mère dans le sang de nouveau-né au cours d'une transfusion materno-fœtale (par exemple, les manœuvres obstétricales hémorragiques).

### **I.2. À LA NAISSANCE :**

Les deux types d'immunité cellulaire et humorale sont présents chez le nouveau-né mais demeurent immatures à la naissance (2,4,18). Le nouveau-né à terme et particulièrement le prématuré sont caractérisés par une production diminuée d'anticorps intrinsèques (IgM et IgA) et un taux bas du complément sérique (2,4,18,36,45). Après la naissance, les immunoglobulines

sont autrement apportées par le lait maternel (18,46,47), d'où remonte l'intérêt de l'allaitement naturel (2).

La flore microbienne commensale joue aussi un rôle important dans le développement du système immunitaire du nouveau-né (2,48,49). Cette flore est généralement déséquilibrée chez le prématuré par rapport à celle d'un nouveau-né né à terme (46,48,50). En outre, la peau constitue une barrière contre les toxines et les micro-organismes (41). Cette barrière est immature chez le nouveau-né à terme en raison de sa minceur et les propriétés physiques de l'épiderme (4). La peau du prématuré est d'autant plus immature et perméable (4). Les prématurés sont aussi caractérisés par une fonction hépatique immature (2,33). En effet, les nouveaux nés prématurés sont les plus touchés par les infections néonatales (8,51).

## **II. TYPES D'INFECTIONS NÉONATALES :**

Les infections néonatales peuvent être regroupées en fonction de plusieurs critères impliquant l'étiologie, la date et la localisation de l'infection.

### **II.1. EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE OU L'AGENT PATHOGÈNE :**

Selon le type de l'agent pathogène, l'infection néonatale peut être d'étiologie bactérienne, virale, mycosique ou parasitaire (2,6,11,52,53). Toutefois, les infections bactériennes sont les plus rencontrées (53).

### **II.2. EN FONCTION DE LA DATE DE L'INFECTION :**

Les agents infectieux peuvent être contractés au cours de la grossesse, pendant l'accouchement ou après la naissance (11,18).

#### **II.2.1. L'infection anténatale (intra-partum) :**

Ce type d'infection survient avant la naissance (in utéro). Durant la vie intra-utérine, l'embryon puis le fœtus risque d'être contaminé par différents micro-organismes portés par la mère au moment d'une infection maternelle manifeste ou infraclinique. La contamination se fait soit par voie hématogène transplacentaire ou par voie ascendante (18,53). Une contamination transplacentaire se produit par l'intermédiaire du cordon, du placenta ou de l'amnios infecté (42). La rubéole (53), la toxoplasmose (53), la brucellose (54), le Cytomégalo virus (CMV) (43,53) et la syphilis (46) sont les agents infectieux les plus fréquemment transmis par cette voie. La voie génitale ascendante à travers le col de l'utérus peut également transmettre plusieurs agents à l'embryon ou le fœtus (55,56).

Les conséquences de l'infection anténatale dépendent de l'agent infectieux impliqué et du terme de la grossesse lors de l'infection. On distingue alors les embryopathies et les fœtopathies.

### **II.2.1.1. Les embryopathies :**

Ce sont des infections attrapées durant les trois premiers mois de la grossesse. A ce stade d'embryogénèse, une infection peut déterminer la mort in utéro de l'œuf fécondé ou de l'embryon (avortement), le cas échéant de multiples malformations (43,53).

### **II.2.1.2. Les fœtopathies :**

Elles correspondent à des infections du fœtus au cours des six derniers mois de la grossesse. Elles peuvent causer la mort fœtale in utéro précoce ou tardive, le retard de croissance intra-utérin, la naissance prématurée, l'infection néonatale symptomatique ou asymptomatique (43,53,54).

### **II.2.2. L'infection périnatale (per-partum) :**

Au cours de la période périnatale, les infections sont fréquentes et graves. Ces infections résultent d'une transmission verticale per-natale de la femme enceinte à son fœtus se produisant soit avant l'accouchement par voie ascendante particulièrement si l'accouchement est retardé après une rupture prématurée des membranes (RPM) facilitant la colonisation du liquide amniotique par les germes vaginaux aboutissant à une infection intra-utérine (IIU) (2,8,11,16,18,19,57), ou au moment de son passage dans la filière génitale infectée au cours de l'accouchement (1,11,18,58). Les voies digestives, respiratoires, cutanées et oculaires du nouveau-né peuvent être contaminées par déglutition, inhalation ou contact direct avec les germes infectieux contenues dans les sécrétions vaginales contaminées (2,7,18).

Les manifestations cliniques de l'infection apparaissent quelques heures ou quelques jours après la naissance (le cas du nouveau-né symptomatique) ou parfois passent inaperçu (le cas du nouveau-né asymptomatique) (1,6,53). Ainsi, on distingue les infections primitives précoces et celles tardives (2,14,16). Une infection qui se manifeste au cours des trois premiers jours (entre J0 et J3) de la naissance est dite infection néonatale précoce (INP) ou materno-fœtale (IMF) (8,16,55). Néanmoins, l'ANAES décrit la période allant du premier au septième jours comme étant la période néonatale précoce (9). Quatre-vingt-cinq pour cent (85%) des infections précoces se manifestent au cours des premières 24 heures de la vie (1). L'infection tardive se révèle au-delà du quatrième jour (J4) de la naissance (8,11,16).

On trouve fréquemment parmi les germes les plus souvent en cause de ce type d'infections, le streptocoque du groupe B (SGB) suivi d'entérobactéries pathogènes principalement le colibacille (*E. coli*) (2,8,11,13,14,16,40,55,59–61). D'autres entérobactéries peuvent aussi être en cause (*Staphylococcus sp* (46,59), *Listeria monocytogenes* (4,16,60), *Klebsiella sp* (4,17,20,46,59,62)),

Le gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) (4), les chlamydiae (4), certaines anaérobies et quelques virus moins fréquemment transmis par voie transplacentaire (HSV-2 (11,46,53), VIH et HBV (6,46)) sont plus au moins transmis dans le per-partum.

### **II.2.3. L'infection post-natale (post-partum) :**

Après la naissance et jusqu'au 28<sup>ème</sup> jours de la vie, le nouveau-né à terme sain et à fortiori le prématuré restent très vulnérables à l'infection à partir d'une source externe (19). En effet, une hygiène rigoureuse est indispensable pour éviter une transmission des micro-organismes pathogènes durant cette période (11).

On distingue les infections primitives tardives et les infections secondaires tardives ou nosocomiales (4). Les infections primitives tardives peuvent être acquises par l'allaitement ou par un contact direct avec une personne infectée (mère, membre de la famille, visiteurs) (2,11,18,20,53). Les infections nosocomiales sont attrapées fréquemment au cours d'un long séjour hospitalier particulièrement chez le nouveau-né prématuré ou de faible poids à la naissance (2,3,11,16,20,36,63). Parce que, la prise en charge au cours de l'hospitalisation notamment celle du prématuré nécessite souvent des procédures de soins invasives et des manœuvres de réanimation qui prédisposent le nouveau-né à l'infection (1,2,4,6,11,51,64,65). Une septicémie ou une infection avec localisations suppurées méningées, respiratoires, rénales ou articulaires est possible à partir d'un cathéter, d'un matériel de perfusion, d'intubation ou de sondage (2,4,11,41,46). En outre, les mains du personnel soignant, équipement médical, l'alimentation par gavage et les biberons constituent une source importante de contamination (2,6,18).

D'autre part, l'administration de certains médicaments comme les inhibiteurs de la pompe à proton ou une antibiothérapie prolongée peuvent en conséquence favoriser le risque d'infections tardives (2,66).

Les bactéries Gram positif sont les germes les plus souvent en cause, en particulier les staphylocoques à coagulase négative (*Staphylococcus aureus*) (2,4,8,11,16,59). Certaines germes Gram négatif (*E. Coli* (16,59), *Pseudomonas* (4), *Proteus* (59,60), *Salmonella* (4,67), *Klebsiella* (8,17,20,59,62), *Enterobacter* (4), *Citrobacter...*etc.) peuvent également être en cause (2,11). Une contamination fongique (*Candida albicans* (8,16,59)) ou virale (entérovirus (11,53), rotavirus (53)) est également possible durant cette période (2).

### **II.3. EN FONCTION DE LA LOCALISATION :**

Les infections néonatales peuvent se manifester sous forme d'infection localisée (respiratoire, méningites, péritonite, encéphalite, gastro-entérite, ostéo-arthrite, urinaire, oculaire) ou d'infection systémique (4,40,52,53,62,68).

## **III. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS BACTÉRIENNES NÉONATALES :**

En cas d'infection néonatale, chaque minute est précieuse pour prévenir des conséquences en général gravissimes en cas de retard ou d'absence de traitement approprié (28). En effet, un diagnostic précoce et précis est nécessaire afin de faire débiter rapidement un traitement efficace. Ce diagnostic peut se baser sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et biologiques durant la période anténatale chez la mère ou durant la période post-natale chez le nouveau-né (23,28,55).

### **III.1. DIAGNOSTIC ANTÉNATALE :**

Parfois, au cours de la grossesse et avant l'accouchement, la présence de certains signes anamnestiques, cliniques et/ou biologiques chez la maman peuvent signaler des situations à risque de l'infection néonatale (18). Il faut impérativement savoir repérer ces situations pour pouvoir agir en amont.

#### **III.1.1. Critères diagnostiques anamnestiques et cliniques chez la mère :**

Les données d'anamnèse concernant la grossesse et l'accouchement sont essentielles pour suspecter une infection néonatale. Pour cela, le gynécologue-obstétricien doit également pratiquer un examen clinique soigneux en interrogeant la future maman, et la sage-femme à la recherche de facteurs de risque évocateurs de cette infection (11).

Il existe plusieurs lignes directives pour anticiper et prendre en charge une infection néonatale avant la naissance. Selon les recommandations actuelles de l'agence nationale

d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), les facteurs de risque qu'il faudra savoir repérer chez la mère sont classés par ordre décroissant en deux groupes de critères, majeurs (grade A), et mineurs (grade B) (69). Contrairement aux critères majeurs, les critères mineurs sont relativement fréquents mais ils sont peu liés à l'infection néonatale (18,70). Ces facteurs de risque sont résumés dans le Tableau I.1.

**Tableau I.1 :** Les facteurs de risque d'infection bactérienne néonatale selon les recommandations de l'ANAES de 2017 (69)

Facteurs de risque	
Grade A	Grade B
1. Portage de SGB	1. $12 \text{ h} \leq \text{RPM} < 18\text{h}$
2. Bactériurie à SGB	2. $35 \text{ SA} \leq \text{prématurité spontanée} < 37 \text{ SA}$
3. Antécédent d'IMF à SGB	3. Liquide amniotique teinté ou méconial
4. Hyperthermie maternelle $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$	4. Anomalies du rythme cardiaque ou une asphyxie fœtale non expliquées
5. Prématurité spontanée $< 37 \text{ SA}$	
6. $\text{RPM} \geq 18 \text{ h}$	

Cette liste n'est pas exhaustive, tout élément orientant vers une tentative d'avortement, une pathologie maternelle gravidique, une complication de la grossesse (1), un travail long et difficile (1), un état fébrile inexpliqué avec des myalgies (54), une infection maternelle (vaginale, urinaire ou respiratoire) durant le dernier trimestre (1,18,54,71), un aspect pathologique du placenta, du cordon ou des membranes (72,73) ...etc.) peut orienter potentiellement le diagnostic de l'infection néonatale.

### III.1.1.1. Chorioamniotite :

Elle est récemment appelée infection intra-amniotique (IIA) ou encore infection intra-utérine (IIU). C'est l'inflammation aigüe du chorion, de l'amnios, du liquide amniotique ou du placenta, qui peut résulter d'une infection ascendante de l'appareil génital. Différents stades de cette infection peuvent être envisagés ; elle commence par une infection cervico-vaginale, puis une infection chorio-déciduale qui se développe vers une infection intra-amniotique et se complique enfin vers une infection fœtale (42,55).

Le diagnostic de l'infection intra-utérine peut se faire en se basant sur des critères cliniques, bactériologiques, biochimiques ou histologiques (42). Le tableau évocateur de cette infection comporte une hyperthermie  $> 38^\circ\text{C}$  associée à des contractions utérines douloureuses, un

éventuel écoulement de liquide teinté ou purulent et une tachycardie maternelle ou fœtale (2,54,61). Une échographie obstétricale et des prélèvements microbiologiques génitaux et amniotiques sont systématiquement effectués.

Le risque d' IUI augmente en cas de travail long et difficile (1), de multiples touchers vaginaux (6), de la présence de méconium dans le liquide amniotique, d'immunodépression maternelle, de RPM  $\geq$  18, de portage vaginal d'agents pathogènes ou de vaginose bactérienne (2,11,71).

Plusieurs complications obstétricales et fœtales sont associées à l' infection intra-utérine comprenant un risque accru de RPM (57), d'avortement tardif (61), de prématuré spontanée (2,42,54), d'infection néonatale (42,61). Le risque de mort fœtal périnatal accroît en cas de contexte de grande prématurité (42).

De ce fait, une infection intra-utérine peut résulter d'une RPM comme elle peut être associée ou non à une RPM (21). En cas de membranes intactes, les mycoplasmes sont souvent en cause (4). En cas de RPM, différents agents pathogènes peuvent être à l'origine de cette infection (42).

### **III.1.1.2. Portage vaginal du streptocoque du groupe B (SGB) :**

Le streptocoque du groupe B (*Streptococcus agalactiae*) semble être l'agent principal responsable d'infections néonatales précoces (2,7,11,13,14,55,60,61,74). Il s'agit d'une bactérie commensale opportuniste retrouvée de façon chronique ou intermittente dans les voies digestives et urogénitales de la femme (7,74).

Le portage maternel vaginal du streptocoque du groupe B est inconstant et variable au cours de la grossesse, il est fréquent (10 - 30 %) chez les femmes enceintes proche du terme (entre 37 et 38 SA) avec un risque de transmission per-partum de 50 % (1 nouveau-né sur 2) (2,7,74). En effet, plusieurs sociétés savantes recommandent un dépistage systématique du portage du SGB entre 34 et 38 SA (7,59,75). Bien que la littérature concernant le dépistage du portage vaginal du SGB soit abondante, les études qui se sont penchées spécifiquement sur ses facteurs de risque sont rares. En raison de l'importance de la colonisation maternelle asymptomatique, du pouvoir pathogène de cette bactérie et de la méconnaissance des facteurs de risque, la stratégie possible de prévention ne consiste pas à réduire la colonisation mais à diminuer le risque de transmission par le suivi des procédures de dépistage correcte afin de pouvoir instaurer une



antibioprophylaxie per-partum (APP) appropriée en cas de dépistage positif pour minimiser les issues obstétricales indésirables et les complications fœtales dramatiques (7,74,76).

Les techniques du prélèvement et d'analyse prennent une place importante. D'après les recommandations de l'ANAES, le test bactériologique de dépistage repose sur la culture en boîte de Pétri sur gélose au sang sans enrichissement sélectif d'un prélèvement vaginal incluant l'ensemble de la cavité vaginale (moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule et la vulve) réalisé à l'écouvillon sans spéculum (77). En revanche, un ensemencement avec un enrichissement sélectif permet d'augmenter le taux de positivité (74).

Raignoux *et al* (7) ont comparé les résultats du test rapide par amplification génique (PCR-SGB) en intra-partum aux résultats du test bactériologique classique. Ils ont trouvé que la valeur pronostique des deux tests est similaire. Le test PCR-SGB est plus sensible et donne des résultats dans deux heures, il permet d'identifier un portage vaginal au bloc obstétrical au moment de la décision d'une antibioprophylaxie per-partum avec des meilleures valeurs prédictives positive et négative de l'INP.

### **III.1.1.3. Rupture prématurée des membranes (RPM) :**

La rupture des membranes est une situation le plus souvent physiologique durant le travail à terme (78). Une RPM est l'ouverture avérée de la poche des eaux avant la mise en travail qui peut se produire à terme ( $\geq 37$  SA) ou même avant le terme ( $< 37$  SA) (57,59,75). Récemment, le terme de rupture des membranes à terme avant travail (RMTAT) a été proposé pour remplacer celui de rupture prématurée des membranes (RPM) (75,78).

Il existe beaucoup de données sur l'invasion microbienne par voie ascendante de la cavité amniotique par des micro-organismes des voies génitales pouvant même évoluer vers une infection intra-utérine suite à une ouverture prématurée du col ou une RPM (3,57). En revanche, une infection intra-utérine peut déclencher une RPM (61). Différentes complications maternelle et néonatale, notamment la prématurité et l'infection néonatale peuvent être associées à une RPM (21,57,59,61,75,78). La survenue de l'infection néonatale a été rapportée par plusieurs auteurs avec un risque augmentant parallèlement avec de la durée de la rupture et inversement avec le terme (2,6,54,57,59). Les experts ont choisi un délai de rupture de plus de 12 h comme une situation à risque justifiant une intervention médicale (75,76). Une rupture de moins de 12 heures est associée à un risque de 3,65 fois alors que celle de plus de 12 heures est associée à un risque de 4,81 fois (59).

Le diagnostic d'une RPM est principalement clinique basé sur la présence d'un écoulement du liquide amniotique aisément reconnaissable (61). Dans les situations cliniques douteuses, des tests immuno-chromatographiques pour détecter l'insulin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) ou la placentale alpha microglobulin-1 (PAMG-1) sont recommandés afin de confirmer le diagnostic (61). Des prélèvements bactériologiques et un prélèvement vaginal en particulier sont indispensables chez toute femme enceinte fébrile ayant une RPM pour rechercher une vaginose bactérienne ou des bactéries à haut risque de bactériémie materno-fœtale (*Streptococcus agalactiae*, *Echeria coli* K1 et autres entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumonie* et *Neisseria meningitidis*) (71).

Des recommandations de bonne pratique Américaines et Françaises ont été élaborées pour gérer la RPM (59). Il est recommandé d'hospitaliser la femme enceinte présentant une RPM (61). La conduite à tenir (CAT) en cas de RPM diffère en fonction du terme, du bien-être du fœtus et du portage maternel de bactéries à haut risque infectieux (voir Tableau I.2) (59,61). Le recours à un accouchement par voie haute est réservé aux indications obstétricales habituelles (21). Le déclenchement est réalisé par l'ocytocine, les prostaglandines ou le misoprostol selon le score de Bishop (21,75,76).

**Tableau I.2 :** Conduite à tenir en cas de RPM en fonction du terme

Age gestationnel	CAT	[Réf]
≥ 37 SA	Déclenchement différé ou immédiat	(21,75,76)
34-37 SA	Expectative ou déclenchement Prélèvement vaginal et urinaire Antibioprophylaxie	(21,59,76)
< 34 SA	Expectative Prophylaxie prénatale (antibiothérapie, corticothérapie)	(21,61,79,80)

#### III.1.1.4. Prématurité spontanée :

Une prématurité spontanée est définie par un accouchement préterme avant 37 SA sans aucun déclenchement (4,79). Il a été régulièrement démontré que la présence d'une vaginose bactérienne, d'une infection intra-utérine ou d'une rupture prématurée des membranes avant le terme en constituent des éventuels facteurs de risque (61,71,79). De ce fait, leur prise en charge entraînent une baisse de l'incidence de la prématurité (71).

### **III.1.2. Critères diagnostiques paracliniques chez la mère :**

Dans certaines situations, un diagnostic de l'infection néonatale en se basant sur certains paramètres bactériologiques, biochimiques ou histologiques chez la mère peut être possible avant la naissance du nouveau-né (53).

On peut rechercher chez la mère par des techniques bactériologiques, les germes responsables dans les différents prélèvements (le sang, les urines, les sécrétions génitales, le liquide amniotique et le placenta) (13,55,70). De nombreux auteurs recommandent de réaliser une ponction amniotique (amniocentèse) en cas d'infection intra-utérine (55). L'examen direct du liquide amniotique est peu sensible, mais il peut détecter les fortes colonisations. Le frottis et la culture placentaires ne sont plus utilisés en routine (11).

En l'absence d'une corticothérapie ou d'une antibiothérapie anténatale, une élévation du taux de la CRP maternelle peut évoquer le diagnostic d'une infection intra-utérine (55,61,81). En outre, une hyperleucocytose maternelle, malgré ses performances limitées, constitue un argument supplémentaire (55). La présence dans le sang, les sécrétions cervico-vaginales ou le LA d'autres médiateurs pro-inflammatoires précoces (IL-6, TNF- $\alpha$ ) et/ou de collagénases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire peut pareillement orienter vers le diagnostic d'une infection mais leur impact décisionnel n'a pas été fortement évalué et leur coût élevé limite leur utilisation (42,55,82).

En outre, la PCR peut être utilisée dans le diagnostic anténatale des infections virales dans différents types de prélèvement (53).

### **III.2. DIAGNOSTIC POST-NATAL :**

Ce diagnostic repose sur la recherche des signes cliniques et/ou paracliniques chez le nouveau-né après la naissance (4).

#### **III.2.1. Critères diagnostiques cliniques chez le nouveau-né :**

L'examen clinique du nouveau-né est primordial pour porter le diagnostic d'infection néonatale dès la naissance. Le pédiatre doit chercher rapidement après la naissance, des signes cliniques d'infection chez le nouveau-né, en particulier en présence de facteurs de risques ou lors d'une naissance ou une réanimation dans des conditions d'asepsie douteuse (19). Ces signes cliniques sont nombreux mais ils sont inconstants et non spécifiques (2,3,8,13,44,69).

Généralement, c'est la conjonction de plusieurs symptômes qui conduit à l'évocation du diagnostic et à mettre en place le plus rapidement possible une prise en charge adaptée (2). Cependant, chaque signe clinique doit attirer l'attention (8). Certains nouveau-nés infectés ne présentent aucun signe clinique (nouveau-nés asymptomatiques).

Le tableau clinique évocateur d'infection chez le nouveau-né symptomatique peut envisager de nombreux troubles (généraux, respiratoires, neurologiques, hémodynamiques, digestifs, cutanéomuqueux ...etc.).

### **III.2.1.1. Troubles généraux :**

Ces troubles sont caractérisés par un déséquilibre de la régulation thermique (une hypothermie ou une hyperthermie) (2,6,8,12,14,54,62,69,83,84), un teint gris ou une pâleur (14,69,84).

### **III.2.1.2. Troubles respiratoires :**

Ils comportent des signes inexplicables de lutte respiratoire ou de détresse respiratoire aiguë immédiat ou décalée par rapport à la naissance (6,11,54,69) Ces signes comprennent des geignements (8,69), un tirage intercostal (8,69,83), une apnée (2,14,53,62,69,85), une tachypnée (14,62,69), une polypnée d'acidose et un accès de cyanose intense ou modérée mais parfois fugaces et discrets (cyanose péribuccale, il faut penser à surveiller la paume des mains et la plante des pieds des nouveau-nés suspects) (2,8,12,14,62,85).

### **III.2.1.3. Troubles neurologiques :**

Une infection néonatale doit être recherchée chez le nouveau-né souffrant d'anomalies de la conscience (sommolence (8,69) ou léthargie accrue (2,8,14,53,62,84)) ou du tonus (hypotonie ou hypertonie (53,85), asymétrie ou disparition d'un réflexe archaïque traduite par une pauvre gesticulation ou une apathie) (2,12,62,69) de convulsions (2,8,12,14,62,69,83), d'irritabilité (2,14,53,69), du bombement de la fontanelle antérieure (53,85).

### **III.2.1.4. Troubles hémodynamiques :**

Des troubles de rythme cardiaque (tachycardie ou de bradycardie) (2,14,33,55,62,69), un temps de recoloration allongé ( $TR \geq 3$  s) (69), une hypotension artérielle (14,62,69) peuvent évoquer le diagnostic d'infection néonatale.

**III.2.1.5. Troubles digestifs :**

Un nouveau-né qui va mal présente souvent des difficultés alimentaires caractérisées par une prise insuffisante ou un refus de boire menant à une stagnation de la courbe pondérale, une mauvaise prise ou une chute de poids (6,8,11,14,53,62,69,83,85), des régurgitations, un météorisme ou une distension abdominal (2,4,62,85), des vomissements (2,4,69), une diarrhée parfois séro-sanglante (4,11,53).

**III.2.1.6. Troubles cutanéomuqueux :**

Des lésions cutanées de tous les types peuvent être observées au cours d'une infection néonatale (exanthème, bulles, purpura, érythème, sclérème, marbrures, œdèmes, pétéchies) (2,11,43,53). Il faut bien distinguer les pétéchies faciales post-accouchement qui témoignent d'un traumatisme lors du passage à travers la filière vaginale.

Une omphalite ou une conjonctivite purulente en l'absence de surinfection liée à l'étroitesse du canal lacrymal peuvent refléter une infection à *Chlamydiae*, à *Staphylococcus aureus* ou à *Proteus*, lorsqu'elles sont d'apparition précoce (4). Leur apparition tardive (quelques semaines après la naissance) est plutôt en faveur d'une infection à mycoplasme (4).

**III.2.1.7. Autres troubles :**

L'observation d'une hépato-splénomégalie (2,43,53), un ictère précoce ou prolongé inexplicé (2,43), une myocardite et une hydrocéphalie (54) chez le nouveau-né impose la suspicion d'infection.

Certaines anomalies telles qu'un retard de croissance, une surdité, une microcéphalie et des malformations peuvent être causées par des infections congénitales (rubéole, syphilis, toxoplasmose ou l'infection à CMV) (43,53).

**III.2.2. Critères diagnostiques paracliniques chez le nouveau-né :**

L'absence de spécificité des signes cliniques d'infection chez le nouveau-né et leur inconstance surtout à la phase initiale expliquent l'importance accordée aux autres arguments complémentaires dans le diagnostic des infections néonatales (12,19). En effet, les examens paracliniques sont très importants pour affirmer ou infirmer ce diagnostic. Plusieurs types d'examens peuvent être réalisés.

### **III.2.2.1. Examens radiologiques :**

Certains examens radiologiques sont parfois très utiles. Ces examens ne sont pas spécifiques et une radiographie normale n'exclut pas une infection néonatale. La radiographie pulmonaire peut montrer des opacités micro ou macro nodulaires ou des infiltrats en cas d'une infection pulmonaire ou une localisation pulmonaire d'une septicémie (4,54). En outre, une radiographie sans préparation de l'abdomen peut dévoiler des signes évocateurs des péritonites (86). En cas d'ostéo-arthrites, l'examen radiologique révèle un épaississement des parties molles et un élargissement de l'écart articulaire par rapport au côté sain (4). L'IRM cérébrale est utile pour montrer les lésions causées par des infections virales ou bactériennes (4,53).

### **III.2.2.2. Examens biologiques :**

Ces dernières années ont vu l'émergence d'une multitude d'études s'intéressant à l'utilisation de marqueurs biologiques infectieux. Malheureusement, à ce jour, aucun marqueur à la fois sensible, spécifique et accessible en pratique clinique courante n'est identifié (41,87,88). Les examens biologiques pratiqués en routine chez un nouveau-né suspect d'infection néonatale comportent la bactériologie, la numération formule sanguine (NFS) et le dosage des paramètres biochimiques principalement la protéine C-réactive (CRP) (23).

Les infections virales peuvent être identifiées avec une grande précision à l'aide de la PCR sur prélèvement salivaire, urinaire ou sanguin (53).

#### **A. Examens bactériologiques :**

En cas de présence de signes évocateurs d'infection néonatale, la découverte de l'agent pathogène responsable est le but principal des examens bactériologiques. Des prélèvements centraux (sang, LCR, urine) et/ou périphériques (la peau, le nez, les yeux, les oreilles, la trachée, le rectum, les fèces, le placenta, le liquide gastrique) chez le nouveau-né permettent d'identifier l'agent infectieux (11,18,87).

L'hémoculture constitue un examen de référence réalisé systématiquement chez le nouveau-né symptomatique (2,8,11,12,18,44,62,69). La ponction lombaire (PL) et l'étude cyto-bactériologique des urines (ECBU) sont parfois recommandées (4,18). Un frottis sur le liquide d'aspiration gastrique peut être très utile en montrant des germes à l'examen direct au microscope (13,18,70). La ponction articulaire aide à l'identification des germes dans les ostéo-arthrites (4).

Les examens bactériologiques sont spécifiques mais leur sensibilité est médiocre à cause d'un bas niveau de bactériémie chez les nouveau-nés qui est parfois difficile à détecter par les techniques bactériologiques standards (8,44). Afin d'en augmenter la sensibilité, les laboratoires demandent un grand volume de prélèvement de 1 à 2 ml pour la mise en culture (4,8,11,18,69). Ceci représente une autre limitation de ce paramètre, car il n'est pas facile d'obtenir cette quantité de prélèvement sanguin chez cette population d'accès veineux difficile et ce surtout chez le grand prématuré (8,23,44). Autrement, en plus des résultats obtenus tardivement (24 h voir plusieurs jours) après la suspicion de l'infection, il ne faut pas oublier que la bactériologie souffre également de faux négatifs et positifs (8,14,18,44,70,87,88). Une recherche bactériologique négative n'exclut pas la possibilité d'une infection ou d'une contamination bactérienne secondaire (14).

Pour éviter de fausser les résultats des examens bactériologiques, il faut collecter tous les prélèvements bactériologiques avant l'instauration de toute antibiothérapie post-natal ainsi qu'éviter toute antibiothérapie anténatale (2,4,69,84). En revanche, pour éliminer une probabilité de contamination, deux prélèvements sur deux sites différents sont recommandés pour la culture (2,4).

C'est dans le contexte de pallier ces limitations que de nouvelles technologies plus rapides, plus sensibles et nécessitant moins de sang ont vu le jour. La mise en évidence d'un ADN bactérien universel, utilisant des séquences communes aux bactéries, est en cours d'évaluation. Pour certains germes, des techniques modernes peuvent mettre en évidence les antigènes solubles dans le sang, le LCR ou les urines (4,14). La PCR/ESI-MS permet d'identifier tous les germes circulants dans une petite quantité de sang et en peu de temps (14,44).

### **B. Paramètres hématologiques :**

L'hémogramme complet ou autrement appelé numération formule sanguine (NFS) peut orienter le diagnostic de l'infection néonatale (2,4,18,40,52,89) en apportant des éléments de valeur diagnostique modeste lorsqu'il existe ; une anémie (un taux d'hémoglobine < 14 g/dl) (18,33,53,62), une hyperleucocytose (un taux de globules blancs > 25000/mm<sup>3</sup>) (2)(4)(18)(62), une leucopénie (un taux de globules blancs < 5000/mm<sup>3</sup>) (2,4,12), une neutropénie (un taux de neutrophiles < 1500/mm<sup>3</sup>) (2,12) ou encore une thrombopénie (un taux de plaquettes < 150 10<sup>9</sup>/L) (4,18,62,90). Le résultat de cette numération sanguine est obtenu rapidement, mais il manque de spécificité et de sensibilité (4,23,68). La leucocytose ou la leucopénie sont peu

contributives au diagnostic d'IMF (23). La neutropénie semble intéressante mais elle est peu spécifique (23).

Le fibrinogène (18,91), la fibrine (92), les D-dimères (92), la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR) (41,93), le facteur d'activation plaquettaire (PAF) (94), le volume plaquettaire moyen (VPM) (52,60,62,89,95–97), le pourcentage des granulocytes et des neutrophiles immatures (12,14,41,98,99), les ratio plaquettes/lymphocytes et neutrophiles/lymphocytes (62) ont également été étudiés par plusieurs chercheurs.

Le VPM peut être utile à des valeurs seuils de 7,44 et 10,2 fL avec des sensibilités de 80 % et des spécificités respectives de 84,2 % et 80 % (62,96). La sensibilité et la spécificité du ratio neutrophiles/lymphocytes pour une valeur seuil de 2,7 est de 80 % et 57,1 % respectivement (62).

### C. Paramètres biochimiques :

Puisque l'infection est souvent associée à un syndrome inflammatoire (85,100), donc en plus d'un taux élevé de bilirubine conjuguée, une hypoglycémie (53), une perturbation de la calcémie, une acidose récidivante et une oligurie (69) qui constituent des arguments supplémentaires, le dosage des protéines associées à l'inflammation dans différents liquides biologiques (le LA, le sang du cordon, le sang veineux, le LCR ou la salive) peut prédire l'infection même chez des nouveau-nés complètement asymptomatiques (4,62).

Au cours des années, une variété de molécules dont ; l'orosomucoïde (18), le lactate sérique (101), l'hepcidine (101), la pro-adrénomédulline (102), l'élastase leucocytaire (103), les presepsines (99–109), la lectine de liaison au mannose (MBL) (115), la sélectine (115), la résistine (116), la lactoferrine (111), la thrombomoduline (117), l'endocane sérique (118,119), la visfatine (115), la protéine C-réactive (CRP) (41,52), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) (41,115), le facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages (GM-CSF) (85,115), les molécules d'adhésion cellulaires (ICAM-1et VCAM-1) (115), le cluster de différenciation 64 (CD64) (41,106,109,120,121), le récepteur de déclenchement soluble exprimé sur les cellules myéloïdes-1 (sTREM-1) (41,102,106,109,122), l'amyloïde sérique A (SAA) (41,60,115,123), la protéine de liaison aux lipopolysaccharides (LBP) (41,115), la pentraxine 3 (PTX-3) (102,117), le récepteur de l'activateur du plasminogène de type urokinase soluble (suPAR) (41,106), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (124,125), métalloprotéines (MMP-8, MMP-9) (126), les chimiokines (RANTES, CXCL12) (127), les



protéines inhibitrices de l'inter  $\alpha$  ( $I\alpha Ip$ ) (41,115), la peptide cérébrale natriurétique N-terminal (NT-proBNP) (128)) ont été évalué dans la prédiction des infections néonatales (22,51,121).

Pour être jugées intéressantes et utilisables en néonatalogie, ces molécules doivent répondre aux critères du marqueur idéal. Elles doivent augmenter précocement suite à une infection, être spécifique et sensible, comporter des valeurs prédictives négatives et positives élevées, bénéficier d'une technique de dosage rapide, fiable et peu coûteuse (41,44,106). Malgré que la plupart d'entre elles ont montré une association positive significative avec la survenue d'une infection néonatale, aucune n'a satisfait à tous ces critères (87,88). Certaines parmi elles ont montré des performances diagnostic insuffisantes, d'autres restent plus ou moins insuffisamment étudiées ou indisponibles en routine (115).

Plus récemment, les études s'intéressent à l'apport du dosage de certains interleukines (41,106,111,115,129,130) notamment l'IL-6 (18,41,55,87,111,131) ainsi que le dosage de la procalcitonine (13,50,86,106,127–139) avec des résultats qui laissent espérer que, dans un avenir proche, le dosage de ces marqueurs sera validé et accessible à une pratique en quotidien pour le diagnostic de l'infection chez le nouveau-né. L'intérêt s'est porté sur ces deux molécules car leur élévation est très précoce au cours d'un processus infectieux (23). Leur cinétique a été bien décrite, tant chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme (23). Cependant, ces deux paramètres sont souvent combinés au dosage de la CRP mais ils ne sont pas encore validés.

Nous allons seulement aborder les trois marqueurs biochimiques utilisés dans notre étude (la protéine C-réactive, la procalcitonine et l'interleukine-6).

▪ Protéine C réactive (CRP) :

C'est une protéine cyclique homo-pentamérique de la phase aigüe de l'inflammation (22,23,62,84). Elle fait partie de la famille des pentraxine qui joue un rôle important dans l'immunité innée et adaptative (62). Elle est normalement non détectable dans le sérum du sujet sain (18,145). Sa synthèse et sa libération hépatique sont déclenchées par l'IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  suite à un processus inflammatoire d'origine infectieuse ou non (23,41,84). Elle active la voie classique du complément pour inciter la phagocytose (84,146). Sa cinétique est tardive car son taux sérique s'élève entre 6 et 12 heures après le début de l'inflammation (18,23,67,86). Elle culmine après 24-48 heures puis décroît rapidement pour se normaliser en 4 à 7 jours (145). Sa demi-vie est de 19 h (41,84,85).

L'intérêt de la détermination de la CRP sérique dans le diagnostic de différentes pathologies chez l'adulte et chez l'enfant est extensivement étudié (14,40,68,145). Cette protéine ne traverse pas la barrière placentaire et un taux élevé de cette dernière dans le sang du nouveau-né reflète la présence d'une inflammation néonatale (148). Sans oublier que son dosage est simple, rapide, disponible en routine et non coûteux (18,62). Ces constats lui rendent un marqueur de référence pour la recherche et le suivi d'un processus inflammatoire (115). Par conséquent, elle est fréquemment utilisée dans de nombreuses unités de soins intensifs néonataux pour le diagnostic de l'infection néonatale (18,23,62), malgré le fait qu'elle présente un certain nombre de limitations (44). Ce marqueur est peu performant car il est aspécifique (11) et tardif (69). Avant 12 heures, il a habituellement peu d'intérêt (une sensibilité de 50 %) et son apport peut être optimisé par un dosage répété qui peut même guider l'antibiothérapie (18,23,62,69). Les faux positifs peuvent être liés à de nombreux événements périnataux (aspiration de liquide méconial, traumatismes périnataux, chirurgie, hémorragie cérébrale, asphyxie, administration de surfactant exogène pour en citer quelques un) (23,62,149). Des faux négatifs peuvent être observés surtout au stade précoce de l'infection (145).

Récemment, des évidences de l'utilité du dosage de la CRP dans le sang du cordon ombilicale pour le diagnostic de l'infection néonatale précoce ont été déclarées (13,60,89,148,150). Une récente étude cas-témoins réalisée en Egypte portant sur 70 nouveau-nés à terme a montré que le dosage de la CRP dans la salive est aussi utile dans la différenciation entre les nouveau-nés infectés et ceux non infectés à un seuil de 3,48 ng/L avec une sensibilité de 94,3 % et une spécificité de 80 % (62).

Différentes performances à de variables seuils de positivité de la CRP sérique ont été rapportées dans la littérature (41,145). Ces différences peuvent être expliquées par l'hétérogénéité des études dans l'âge gestationnel, l'âge post-natal, le poids à la naissance, les variabilités inter-individuelles, le type d'infection (précoce, tardive) et la technique du dosage (62,145). Les principales conclusions tirées des études investiguant la CRP sérique sont les suivantes :

- La CRP des 12-72 heures est le meilleur test permettant de différencier les nouveau-nés infectés de ceux qui ne le sont pas, à un seuil de 20 mg/L avec une sensibilité de près de 78 % et une spécificité de près de 94 % (4,23).
- La CRP du sixième jour de traitement est fiable pour arrêter les antibiotiques et permet donc de réduire la durée de l'antibiothérapie chez les nouveau-nés infectés (146).

- Une CRP négative avec une culture négative exclu l'infection (2).
  - Procalcitonine (PCT) :

C'est une pro-hormone précurseur de la calcitonine composée de 116 acides aminés (11,6 KDa) (22,41,42,66,85,87,121). En conditions normales, elle est non détectable dans le sang car elle est synthétisée à des concentrations très faibles puis stockée dans des granules de sécrétion de tous les types cellulaires de l'organisme (66,85,87). Après un stimulus hormonal spécifique, seules les cellules C de la thyroïde peuvent cliver ce précurseur en Calcitonine (22,121).

D'autre part, en situation infectieuse notamment d'origine bactérienne, le gène CALC-1 du chromosome 11 s'exprime dans tous les tissus envahis menant à une libération constitutive et une élévation rapide du taux sérique de la PCT dès la 3<sup>ème</sup> heure (22,84,85,87). Cette expression est induite par les médiateurs pro-inflammatoires (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) ou par les endotoxines bactériennes (41,85,87,121,140). De ce fait, la PCT augmente précocement par rapport à la CRP et sa production suit de très près celle de l'IL-6 (4,18,22,140). Elle est caractérisée par un pic entre 6 et 12 h et une demi-vie de 24 à 30 h (22,41,84,85). En plus de son caractère précoce, cette molécule semble prometteuse car elle est spécifique à l'infection d'origine bactérienne (4,18,22,23,87), malgré qu'il y a quelques études qui ont rapporté une élévation dans les infections d'origine parasitaire ou fongique (63). En revanche, sa concentration n'est pas significativement augmentée au cours des infections virales ou des pathologies inflammatoires non infectieuses (115).

Ces dernières années, la PCT a été largement investiguée chez l'adulte et chez l'enfant dans le diagnostic de certaines pathologies surtout infectieuses (10,11,13,22,23,42,51,66,85,87,132–144). Malgré ces nombreuses études, son rôle physiologique précis ainsi que celui dans les phénomènes anti-infectieux n'a pas été encore clairement défini (84). À ce jour, elle semble être la meilleure stratégie pour distinguer une population adulte à très faible risque infectieux de celle à fort risque (22,41,115). Sa concentration augmente avec la gravité de l'infection (voir Tableau I.3) (11,22). Chez le nouveau-né à terme ou prématuré, les résultats sont aussi encourageants (13). Elle ne semble pas traverser le placenta (42).

**Tableau I.3** : Concentration de la PCT sérique en fonction de la gravité de l'infection chez l'adulte (11,22)

Situations	Taux de PCT (ng/mL)
Absence d'infection	0,05 - 0,1
Infection bactérienne débutante ou localisée	0,1 - 0,5
Infection systémique	0,5 - 2
Septicémie sévère	2 - 10
Choc septique	> 10

Ces propos sont toutefois à tempérer par la présence de quelques défauts. Une élévation physiologique dans les premières 24 heures de vie ainsi qu'une variation en fonction de l'âge gestationnel et l'âge postnatal interfèrent avec l'interprétation des résultats (13,23,44,66,85,126). Cette augmentation physiologique peut atteindre 10-20 ng/mL chez le nouveau-né sain à terme et 50-60 ng/mL chez le nouveau-né prématuré (4,66,84). Cette élévation transitoire s'accompagne d'un retour progressif aux valeurs normales entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de vie (85,126). De plus, une augmentation du taux de la PCT peut être retrouvée chez le nouveau-né dont la mère est diabétique, après l'administration d'un surfactant ou d'antibiothérapie anténatale et dans certaines circonstances néonatales pathologiques non infectieuses (détresse respiratoire, asphyxie, syndrome d'aspiration méconiale, hémorragie intracrânienne) (85,149). Des faux négatifs peuvent être observés en cas d'infection bénigne ne nécessitant pas d'antibiothérapie, infection débutante ou localisée (urinaire, cutanée, digestive ou touchant l'appareil oto-rhino-laryngologie), certaines pneumonies communautaires et à germes atypiques (tuberculose et brucellose), chez les patients préalablement traité par antibiothérapie efficace ou lorsque la technique de dosage et/ou le seuil ne sont pas adaptés (85). Les valeurs de la PCT chez le nouveau-né doivent être interprétées en fonction du contexte anamnestique, clinique, âge gestationnel et post-natal (63,87).

La PCT a aussi l'avantage de décroître très rapidement après éviction du foyer infectieux même si le contexte inflammatoire persiste (87). Sa production est cependant maintenue si l'infection persiste. De ce fait, elle a été proposée non seulement comme un outil de diagnostic des infections bactériennes néonatales mais son dosage répété permet ainsi un suivi du traitement (87,140,151,152). Une diminution de ses concentrations montre que l'infection est contrôlée et le traitement antibiotique utilisé est efficace. Le cas contraire indique une persistance de l'infection et un échec du traitement. Chez l'adulte, le monitoring de l'antibiothérapie dans les infections respiratoires par le dosage répété de la PCT a été déjà

validée par l'OMS (87,140). Par contre, chez le nouveau-né, cet outil de diagnostic et de monitoring est toujours en cours de validation. En France, le dosage de la procalcitonine est déjà intégré dans l'algorithme diagnostique chez les nouveau-nés suspects d'infection dans le but de diminuer significativement les examens complémentaires et les prescriptions antibiotiques (23).

Le dosage de la procalcitonine au sang du cordon semble aussi être un marqueur à la fois sensible et spécifique dans la prédiction des IMF (13,22,66). Il permet de distinguer de manière discriminante les nouveau-nés infectés des nouveau-nés sains en s'affranchissant le pic postnatal physiologique et l'effet de l'âge gestationnel sur les résultats du dosage (23). Ces résultats demandent à être garantis par des études multicentriques de haute qualité (22,23).

Une étude Française nationale contrôlée randomisée en cluster DIACORD incluant environ 9000 nouveau-nés suspects d'infection dans 15 maternités françaises qui a pour but l'évaluation de l'algorithme incluant un dosage de PCT au sang du cordon est en cours de réalisation (23).

Le dosage de la procalcitonine n'est pas encore utilisé en routine à cause de son coût élevé et le manque d'un seuil validé (18,68,106).

#### ▪ Interleukine-6 (IL-6) :

Dans certaines situations inflammatoires d'origine infectieuse, le système immunitaire produit des cytokines pro-inflammatoires utile contre l'infection. L'une des cytokines en question est l'interleukine-6 (82). C'est une glycoprotéine multifonctionnelle intervenant dans le fonctionnement de plusieurs systèmes (immunitaire inné, nerveux et endocrinien) avec des formes multiples de poids moléculaire variant de 21 à 28 KDa, selon l'endroit où elle est sécrétée (41,115,153).

Son gène est situé sur le chromosome 7p21-p14 (154). La stimulation de son récepteur (IL-6R) déclenche la mise en route de la voie de transcription des produits inflammatoires JAK/STAT3 (82). Le nombre de gènes régulés par l'activité de l'IL-6 explique sa nature pléiotropique et les conséquences biologiques de sa production sont associées à des effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (82). En effet, l'interleukine-6 est impliquée dans une variété de situations inflammatoires comprenant les traumatismes, les brûlures, les cancers et les infections (82).

L'interleukine-6 n'est pas détectable chez le sujet sain (82,115). Cependant, durant la phase aiguë d'une infection, des quantités relativement importantes sont sécrétées très rapidement par plusieurs types cellulaires dont les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B sur le lieu de l'infection à partir de la 2<sup>ème</sup> heure pour aider l'organisme à lutter contre l'infection (41,82,153). Sa production est déclenchée directement par l'endotoxine bactérienne ou induite par d'autres cytokines inflammatoires qui comprennent l'interleukine-11 et le facteur de nécrose tumorale bêta ( $TNF_{\beta}$ ) (115). Son taux se normalise au bout de 24 h même sans éviction du foyer infectieux (111,121,153). Sa demi-vie est très courte de 20 minutes (18,41). Elle fait équipe avec d'autres cytokines pour activer les cellules T, accroître le nombre de cellules B productrices d'anticorps et stimuler la sécrétion d'hormones (82). Elle stimule la sécrétion des protéines de la phase aiguë dont la protéine C réactive (CRP), et l'amyloïde A sérique (SAA) (82,115). Ces molécules sont responsables de la fièvre dans les maladies auto-immune et infectieuses.

Certaines études ont évalué l'élévation du taux de l'interleukine-6 dans plusieurs situations pathologiques liées à l'inflammation (41,55,111,131,153). Lors de ces études, les chercheurs ont constaté un lien entre un taux élevé d'IL-6 et l'infection (115). Un taux supérieur à 100 pg/mL est évocateur d'infection (82). Le dosage de l'IL-6 dans le sang du cordon ou dans le sang veineux au cours des 12 premières heures de vie, ou sa combinaison avec le dosage de la CRP est recommandé par l'ANAES pour porter le diagnostic des infections bactériennes précoces (70).

Bien que, l'IL-6 est un marqueur très précoce (18), sensible et corrèle mieux avec le risque infectieux néonatal (41,153), mais son coût élevé le rend inaccessible surtout dans les pays en voie de développement et limite son utilisation en routine. Il est aussi inutile dans le suivi thérapeutique puisque son taux se normalise dans 24 h même sans traitement (111,121,153). Ce paramètre n'est pas spécifique à l'infection car il augmente aussi au cours d'autres types d'inflammation (diabète type 2, traumatisme, brûlure ...etc.) (53,121). Des faux positifs peuvent être aussi observés en cas d'asphyxie périnatale (82). De ce fait, il ne permet pas d'éviter une antibiothérapie inutile ou d'arrêter une antibiothérapie en cours. Son utilité est autrement limitée par sa très courte demi-vie (41,153). Cependant, l'adjonction du dosage de la NFS et de la CRP au dosage de la procalcitonine et au dosage de L'interleukine-6, devrait permettre une meilleure fiabilité (115).

Les trois paramètres (CRP, PCT et IL-6) sont comparés dans le Tableau I.4.

**Tableau I.4** : Comparaison entre la CRP, PCT et IL-6 dans l'infection néonatale

<b>Paramètre</b>	<b>CRP</b>	<b>PCT</b>	<b>IL-6</b>
<b>Caractéristiques</b>			
<b>Valeur seuil</b>	1,5 – 20 (mg/L)	0,5 – 5 (ng/mL)	18 – 70 (pg/mL)
<b>Délai d'élévation</b>	12 h	6 h	2 h
<b>Demi-vie</b>	19 h	24-30 h	20 min
<b>Type d'infection</b>	Précoces ou tardives		
<b>Type de prélèvement</b>	Sérique, Cordon, Salivaire, Urinaire, LCR		
<b>Technique de dosage</b>	Facile et rapide	Coûteuse	Coûteuse
<b>Mécanisme de déclenchement</b>	Inflammation	Infection	Inflammation
<b>Avantages et limitations</b>			
<b>Précoce</b>	Non	Oui	Oui
<b>Spécifique</b>	Non	Oui	Non
<b>Disponible en routine</b>	Oui	Non	Non
<b>Transfert placentaire</b>	Non	Non	Non
<b>Monitoring du traitement</b>	Oui	Oui	Non
<b>Elévation physiologique</b>	Non	Oui	Oui
<b>[Réf]</b>	(18,62,84,115,121)	(8,42,84,106,115,121)	(41,115,121,126)

## IV. PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS NÉONATALES :

Une infection néonatale est fréquemment d'origine bactérienne (53). Du coup, la prise en charge thérapeutique possible est l'antibiothérapie qui peut être instaurée en anténatal, en périnatal ou en post-natal en fonction des situations cliniques, l'agent pathogène et le risque néonatal (7,8,61,69). La précocité du traitement détermine le pronostic (155). Le médecin peut ainsi agir soit en amont avant la naissance du nouveau-né soit en aval en post-natal.

### IV.1. INTERVENTIONS EN AMONT :

Il s'agit d'une antibioprofylaxie per-partum instaurée chez la mère au moins quatre heures avant l'accouchement (7,61,76). Une antibiothérapie débutée avant ou au cours du travail est plus efficace que celle débutée dans le post-partum immédiat (2,7,46,76). Il faudrait un délai d'au moins 4 heures pour obtenir un taux d'antibiotique efficace dans les compartiments intra-utérins et ainsi réduire la transmission des germes pathogènes au fœtus (7,74,156). Cela, permet de diminuer les risques d'infection néonatale notamment précoce ainsi que la durée d'hospitalisation maternelle et néonatale (2,7,16,46,97,156).

Cette antibioprofylaxie est fortement recommandée dans certaines situations à risque dont ; un dépistage vaginal positif du SGB (2,11,69,76), un antécédent d'infection à SGB (2,69,76), une bactériurie à SGB en cours de grossesse (2,69,76,156), une RPM avant ou à terme (2,69,75,76,157), une fièvre maternelle (> 38 °C) pendant le travail (2,69,76,158). En outre, le diagnostic d'IIU impose aussi la mise en place d'une antibioprofylaxie per-natale (46,76,97,156,159) et la naissance du nouveau-né par un déclenchement artificiel du travail ou une césarienne (55,158,160,161).

Elle consiste à administrer en IV des antibiotiques à large spectre ciblant les streptocoques des groupes A et B et les bacilles à Gram négatif (76). La voie IV permet d'apporter rapidement des concentrations bactéricides au niveau des différents compartiments intra-utérins (membranes, LA et fœtus). Ces antibiotiques peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison (bithérapie ou trithérapie) (57,61). La monothérapie repose sur l'administration des  $\beta$ -lactamines (pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, céfazoline) (61,75,76). Cette monothérapie nécessite une première dose de charge puis des doses répétées toutes les quatre heures jusqu'à la délivrance du fœtus (Voir Tableau I.5) (2). En cas d'allergie, ces médicaments sont remplacés par un macrolide (érythromycine à la dose de 1g toutes les huit heures) ou une céphalosporine de troisième génération (76).



**Tableau I.5** : Consensus d'antibioprophylaxie per-partum en monothérapie

ATB	Dose initiale	Dose chaque 4h	Voie	[Réf]
Pénicilline G	5000,000 UI	2500,000 UI	IV	(2,69,76)
Ampicilline	2 g	1 g	Per os	
Amoxicilline	2 g	1 g	Per os	

Pour élargir le spectre d'efficacité, il est habituellement proposé d'associer un ou deux  $\beta$ -lactamine(s) (amino-pénicilline, céphalosporine, carbapénème) à un aminoside (gentamicine) (4,56,58,62,71,164). Le métronidazole ou la clindamycine est rajouté lorsqu'une césarienne est programmée (62,71).

#### IV.2. INTERVENTIONS EN AVAL :

L'infection néonatale manifeste ou latente constitue une urgence extrême qui impose une prise en charge rapide et efficace du nouveau-né à la moindre suspicion (11,13). La conduite à tenir est illustrée dans la Figure I.1. Selon les définitions retenues par de l'ANAES, les cas confirmés sont les nouveau-nés avec des symptômes cliniques sévères d'infection et pour lesquels les prélèvements centraux se sont révélés positifs (7). Les cas probables sont les nouveau-nés diagnostiqués par des anomalies cliniques ou biologiques avec au moins un prélèvement périphérique positif (7). En fonction des données cliniques, on envisage deux situations différentes : les nouveau-nés symptomatiques et ceux asymptomatiques.

##### IV.2.1. Nouveau-né symptomatique :

Quand le nouveau-né présente des signes cliniques de l'infection, une antibiothérapie de présomption par voie intraveineuse (IV) lente instituée dans une structure adaptée doit être initié le plus rapidement possible (4,8,69). L'utilisation impérative de la voie IV assure une distribution plus rapide des antibiotiques dans tout l'organisme du nouveau-né traité (4).

Si l'état de santé du nouveau-né le permet, il est important de pratiquer un examen paraclinique initial qui permettra de poser avec certitude un diagnostic d'infection néonatale (4). Si son état de santé ne le permet pas, l'antibiothérapie probabiliste doit être immédiatement instaurée en urgence juste après la collecte des prélèvements bactériologiques sans en attendre les résultats

(2,4,18,69). En raison de la fragilité hémodynamique, respiratoire, neurologique et immunitaire du nouveau-né, il vaut mieux traiter pour rien que de perdre de précieuses minutes (2).

Après 48 heures de traitement probabiliste, une réévaluation est faite, fondée sur l'évolution clinique du nouveau-né et les résultats des examens paracliniques, en particulier les examens bactériologiques (2). Les modalités du traitement pourront être donc modifiées secondairement (voir Figure I.1). Ce traitement sera alors interrompu, poursuivi ou adapté (4). Si les prélèvements bactériologiques et l'évolution prouvent l'absence d'infection, cette arme à double tranchant doit être interrompu (11,44,69,155) Dans le cas contraire l'antibiothérapie sera poursuivie. L'antibiogramme et l'étude du pouvoir bactéricide permettent d'adapter au mieux le traitement en fonction des germes identifiés par la bactériologie (2,4).

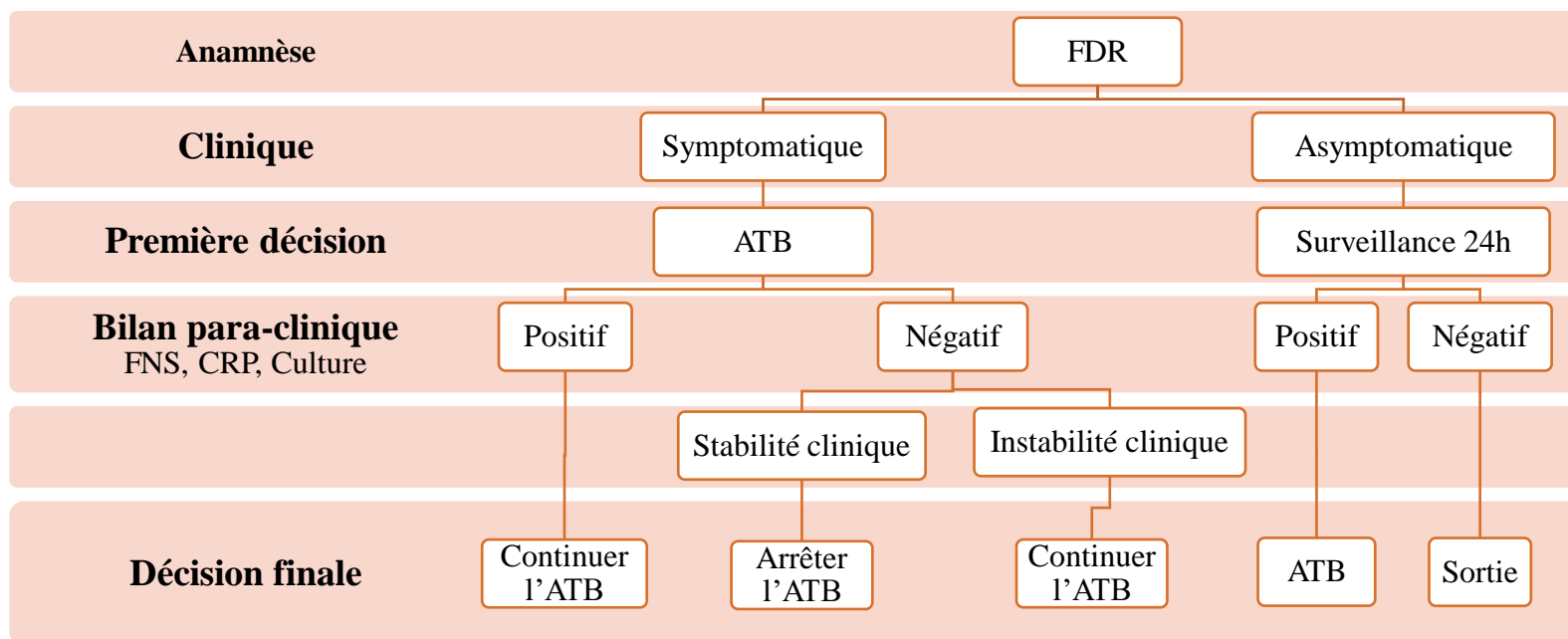


Figure I.1 : Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection néonatale chez le nouveau-né à terme.

Récemment, dans l'objectif de réduire l'administration des antibiotiques et le taux d'hospitalisation, une calculatrice d'infection néonatale précoce a été créée et validée chez le nouveau-né de plus de 34 SA (2,162). Cette calculatrice englobe des signes cliniques du nouveau-né, son âge gestationnel et l'historique médico-obstétrical de la mère (température maternelle, portage de SGB, la durée de la rupture des membranes et l'antibiothérapie durant le dernier mois de grossesse) (2,162). Cette calculatrice ne s'applique pas aux prématurés de moins de 34 SA car l'évaluation du risque d'IN chez cette sous population ne suis pas la même stratégie (4). Cet outil gratuit est déjà utilisé aux États-Unis (4). D'autre part, autres chercheurs ont élaboré une checklist standard pour l'identification des infections précoces chez les nouveau-nés asymptomatique à risque (156).

#### **IV.2.1.1. Consensus thérapeutique :**

L'infection néonatale est couramment traitée par l'administration de deux médicaments antimicrobiens à large spectre couvrant les germes les plus fréquemment en cause (SGB, *E. coli*) (2,4,8,11,155). Ce traitement est double d'une part pour être plus rapidement bactéricide qu'une monothérapie et d'autre part pour éviter une pression de sélection de germes qui mène à l'apparition d'un mutant résistant (4). Le choix de l'antibiotique, sa dose, sa posologie et la durée du traitement sont affectées par l'agent pathogène en cause, la sévérité des signes cliniques, l'âge gestationnel, l'âge post-natal et le poids du nouveau-né à traiter (4) (voir Tableau I.6). La prise en charge des nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 34 SA est fixée par les recommandations de l'ANAES de 2017 alors que la prise en charge des prématurés de moins de 34 SA est guidée par les recommandations de l'AAP de 2018 (4).

**Tableau I.6** : Consensus thérapeutique en cas d'infection néonatale bactérienne

Signes cliniques	Antibiotiques	Dose (mg/kg/24h)	Age (SA)	Posologie (fois)	[Réf]
Modérés	Amoxicilline*	100	≥ 34	×2	(2,4,69)
	+ Gentamicine	5 6	≥ 37 34-36	×1	
Sévères	Céfotaxime	200	≥ 34	×2	(2,4,11,69)
	+ Gentamicine	5 6	≥ 37 34-36	×1	
Listériose	Amoxicilline	100	≥ 34	×2	(4,69)
	+ Céfotaxime	200	≥ 34	×2	
	+ Gentamicine	5 6	≥ 37 34-36	×1	

\*En cas de méningite, la dose de l'amoxicilline doit être ajustée à 200 mg/kg/24 h (2)(11)

En cas d'infection primitive, pour obtenir une action synergétique bactéricide plus rapide, l'association des  $\beta$ -lactamines (amoxicilline et/ou céfotaxime) et d'aminoside (gentamicine) est le plus souvent recommandée (2,4,11,69). En cas d'infections nosocomiales l'administration de l'oxacilline ou de la vancomycine est parfois nécessaire (2,11). Un cas de brucellose chez un nouveau-né prématuré de 1920 g a été traité par la gentamicine en IV (4 g/kg/24 h) pendant 14 jours, une association triméthoprime-sulfaméthoxazole (6 mg/ kg/12 h) et la rifampine (20 mg/kg/24 h) par voie orale pendant 42 jours (54).

Il n'existe pas un consensus thérapeutique standard pour les prématurés de moins de 34 SA (4). L'antibiothérapie est adaptée selon les circonstances particulières.

En plus, l'antibiotique choisi doit être le plus ancien possible et le plus utilisé pour garder en réserve l'utilisation d'antibiotiques plus récents et plus efficaces si besoin surtout dans les pays en voie de développement où un manque des antibiotiques récents est considérable (17). Ceci évite l'apparition rapide de germes résistants pouvant poser secondairement des problèmes thérapeutiques gravissimes en cas d'infection nosocomiale. Il doit aussi être le moins coûteux et le moins toxique possible pour le nouveau-né (4).

L'administration d'un agent antifongique (fluconazole, nystatine, amphotéricine B, micafungin) en cas d'infection d'origine fongique ou d'agent antivirale (acyclovir, valganciclovir) en cas d'infection d'origine virale est recommandée (11,46,53).

#### **IV.2.1.2. Durée du traitement :**

La durée de l'antibiothérapie est adaptée au germe et à la localisation de l'infection (4). Pour une infection systémique ou localisée, la durée du traitement varie entre 7 et 10 jours (11). Pour les méningites, la durée diffère selon l'agent pathogène. Une méningite à SGB est traitée pendant 14 jours alors qu'une méningite à *E. coli* est traitée pendant 21 jours (8,11,69).

Le monitoring de traitement antibiotique à l'aide du dosage répété de la CRP ou la PCT est devenu universel et efficace (11,46). Il permet de réduire la durée du traitement et de juger son efficacité (11).

Vue l'immaturation rénale du nouveau-né notamment le prématuré et le risque d'ototoxicité lié à l'utilisation exagérée d'aminosides, ces derniers sont à adapter à la fonction rénale et doivent être arrêtés au bout de 5 jours (4,8,33).

#### **IV.2.1.3. Soins complémentaires :**

En fonction des symptômes exprimés par le nouveau-né, on peut ajouter à ce traitement antimicrobien, la rééquilibration hydroélectrolytique et métabolique, l'apport calorique adéquat, le maintien de l'équilibre thermique en couveuse, la correction des troubles hémodynamique par un remplissage vasculaire et l'administration des médicaments vaso-actifs (4,8,69), le maintien d'une fonction respiratoire correcte par ventilation en cas d'hypoxie (8,11), la transfusion (53,163) et le traitement éventuel de convulsions (69), d'ictère, de collapsus.

Les transfusions de gammaglobulines polyvalentes (11), ou de plasma frais congelé, ont été proposées à titre prophylactiques dans le cadre des infections nosocomiales chez le prématuré, et à titre curatif chez le nouveau-né à terme et le prématuré infecté (36). Cependant, ces transfusion n'ont pas encore réussi à montrer leur efficacité (11).

#### **IV.2.2. Nouveau-né asymptomatique :**

La prédiction de l'infection chez le nouveau-né cliniquement asymptomatique est un challenge, tant pour la programmation de sa prise en charge en maternité que pour la planification de sa sortie. En reconstituant minutieusement l'historique de la grossesse et de

l'accouchement, l'existence d'un FDR d'infection même si le nouveau-né est asymptomatique, nécessite une surveillance clinique particulièrement rapprochée pendant les 24 premières heures de vie, voire même un bilan biologique (4,17,69,76). L'évolution des pratiques va vers une réduction des politiques d'antibiothérapies excessives chez les nouveau-nés cliniquement asymptomatiques, régulièrement surveillés (11). En effet, une antibiothérapie systématique serait inutile et à risque chez des nouveau-nés indemnes d'infection (11,13,44,46,87,139).

La décision du traitement est fonction des FDR présents (majeurs/mineurs) et de l'évolutivité d'éventuels marqueurs paracliniques (69). Une antibiothérapie est indiquée en cas de positivité des examens biologiques sanguins (culture positive, CRP à H12 positive) (2,69). D'autre part, la présence d'un facteur de risque majeure (grade A) en l'absence d'antibioprophylaxie per-partum est une indication formelle d'antibiothérapie immédiate chez le nouveau-né asymptomatique (69). L'antibiothérapie probabiliste immédiate n'est plus recommandée chez un jumeau asymptomatique d'un nouveau-né atteint d'IMF (69).

Cette antibiothérapie fait l'objet d'une réévaluation après 48 h de traitement (2,4). En cas de négativité des examens biologiques, l'antibiothérapie peut être arrêtée (4,11,44,69).

## **V. PRONOSTIC ET CONSÉQUENCES DES INFECTIONS NÉONATALES :**

L'évolution de la maladie varie en fonction de l'agent pathogène, de la période de contamination, de la précocité du diagnostic, du délai d'instauration du traitement, de la sensibilité des germes aux antibiotiques, de la sévérité du tableau clinique et des complications éventuelles (hémorragies cérébro-méningées, pneumothorax, CIVD) (2,11,87,155). Les mortalités liées à des septicémies, des méningites et des infections localisées sont respectivement de 20 - 50 %, 40 - 50 % et 2 - 10 % (164).

Les nouveau-nés atteints d'infections néonatales souffrent souvent de conséquences à long terme (46). De nombreuses études ont mis en évidence la relation entre une infection durant la période néonatale et des séquelles neuro-développementales et neurocognitives (2,6,11,44,53,97,155,165). Les séquelles neurologiques graves (hydrocéphalie, hémiplégie, cécité, épilepsie, retard psychomoteur sévère) sont liées à l'anoxie ou l'atteinte méningée (53). En outre, certains agents pathogènes peuvent provoquer des lésions auditives, oculaires, cardiovasculaires, cérébrales, génito-urinaires, une atteinte hématologique, la dysplasie

broncho-pulmonaire, la rétinopathie et plus rarement des séquelles osseuses secondaires à l'atteinte ostéo-articulaire (55).

Aujourd'hui, des effets délétères immédiats ou à long terme de l'antibiothérapie à large spectre sont de mieux en mieux décrits (émergence de bactéries multi résistantes, perturbations de la flore intestinale néonatale et la survenue de pathologies ultérieures dont les maladies métaboliques, auto-immunes et l'allergie) (4,8,11,13,23,43,45,48,86,134,156). L'infection par des bactéries résistantes pose un problème préoccupant dans les prises en charge quotidiennes aux urgences (23). La perturbations du microbiote intestinale est responsable de dysbioses et de diarrhées (23). Les conséquences possibles au long terme seraient probablement en relation avec des perturbations provoquées dans la maturation du système immunitaire (23). Des associations ont été établies entre l'antibiothérapie néonatale et l'allergie, le diabète, l'obésité ou encore les pathologies inflammatoires (23).

## **VI. PRÉVENTION DE L'INFECTION NÉONATALE :**

Les infections néonatales représentent un véritable problème de santé publique car elles touchent une population particulièrement fragile. En plus d'une importante morbi-mortalité, les options thérapeutiques sont limitées d'où l'intérêt de la prévention (8,16,53).

### **VI.1. Infections materno-fœtales :**

En dehors du dépistage des infections maternelles ou du portage vaginal d'une flore pathogène de la femme enceinte entre 36 et 38 SA et la prophylaxie anténatale (voir interventions en amont , page 48) qui ont significativement réduit l'incidence de l'infection néonatale (2,8,11,16), certaines actes de protection sont nécessaires pour prévenir les infections néonatales précoces. A cet égard, des études récentes investiguent l'utilité de différents vaccins (anti-SGB, anti-CMV, anti-HBV) (8,11,46,53).

La prévention des infections parasitaires se résume dans la sensibilisation des femmes enceintes pour éviter toute contamination par l'ingestion de viande crue ou les aliments contaminés (166). La sérologie est recommandée chez les femmes enceintes non-immunisées.

### **VI.2. Infections tardives :**

La prévention des infections nosocomiales constitue un volet majeur de la prise en charge des nouveau-nés. Les attitudes préventives fondamentales se résument au respect des règles d'hygiène et d'asepsie de tous les gestes, même les plus anodins, tout au long des soins donnés



au nouveau-né (4,8,11,16,155). Elle commence par un suivi de la grossesse pour prévenir la prématurité et une prise en charge de l'accouchement, qui tiennent compte du risque nosocomial. Toutes les manœuvres de réanimation doivent être aseptiques (4). À cet égard, il faut utiliser un matériel stérile à usage unique, il faut se laver les mains avant et après chaque manipulation, s'essuyer les mains dans des serviettes en papier jetables, stériliser les biberons et les tétines, faire circuler dans des passages différents les objets propres et les objets sales (2,4,16,46).

Bien que les cathéters soient indispensables pour la nutrition et l'administration des médicaments, ils constituent également une des surfaces préférées des bactéries pathogènes (4,41). Ils sont un facteur de risque important des infections nosocomiales (4). Pour cette raison, des soins rigoureux en cas d'une pause d'un cathéter sont préconisés.

Après la naissance, les soins du cordon ombilicale est très indispensable pour prévenir les infections néonatales tardives (8). En outre, Il faut favoriser l'alimentation maternel qui reste une source très importante d'immunoglobulines et d'oligosaccharides (2,4,8). Le ministère de la santé en Algérie a insisté sur le renforcement de l'allaitement maternel dans ces objectifs du programme national de périnatalité (28). Cela renforce le système immunitaire du nouveau-né et réduit de 60 % le risque des infections néonatales tardives (2,46). Récemment, la thérapie de remplacement immunitaire a été proposée pour corriger les déficits immunitaires du prématuré (1). Plusieurs chercheurs suggèrent l'utilisation de la lactoferrine bovine et les protéines antimicrobiens (probiotiques) comme supplément pour prévenir ces infections surtout chez les prématurés et les nouveau-nés de faible poids à la naissance (2,8,46,49,50). Leur utilité est en cours d'évaluation (2).

## **CONCLUSION :**

Il faut se souvenir que, malgré les moyens médicaux modernes, l'infection bactérienne néonatale est dangereuse et demeure un vrai problème de santé notamment en Algérie. Malgré la baisse du taux de mortalité ces dernières années, elle reste une préoccupation majeure dans les services de néonatalogie que ce soit dans les pays en voie de développement comme dans les pays industrialisés. Ses conséquences médicales et économiques justifiant des mesures de surveillance et de prévention bien définies.

Il n'existe pas d'outil unique pour établir un diagnostic fiable à 100 % de l'infection néonatale mais plutôt un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques pour la suspecter puis paraclinique pour l'affirmer ou l'infirmer. De ce fait, sa prise en charge nécessite une

coordination entre pédiatre, obstétricien et biologiste pour obtenir ces données indispensables. Pour mieux cerner les nouveau-nés à risque, la présence du pédiatre en salle d'accouchement est primordiale.

En dehors du cas de nouveau-né symptomatique avec prélèvement central positif, chez lequel le diagnostic est certain. En pratique, tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est suspect d'infection jusqu'à preuve du contraire. Cela conduit beaucoup de nouveau-nés à être hospitalisés et à recevoir une antibiothérapie à large spectre dont beaucoup d'effets néfastes sont déclarés. A ce jour, la bactériologie, la NFS et le dosage de la CRP répété au cours du temps, malgré leur caractère tardif et/ou leurs performances limitées, restent les outils essentiels de la néonatalogie face au diagnostic d'infection néonatale. Parce qu'aucun marqueur biologique précoce assez sensible et spécifique n'est validé.

L'amélioration du pronostic passe par une prise en charge parfaite dans les services de néonatalogie, avec une utilisation rationalisée des antibiotiques et l'élaboration de protocoles thérapeutiques adaptés aux données épidémiologiques de l'écologie bactérienne locale.

Ces propos augmentent la nécessité d'étudier des nouveaux marqueurs dans le but de trouver un candidat spécifique, sensible, et surtout de réponse précoce à l'infection. Ainsi qu'une validation d'un seuil dans le diagnostic et la prise en charge des nouveau-nés à risque.

**~ CHAPITRE II ~**

**INÉRÊT DU DOSAGE DU COUPLE  
PROCALCITONINE/INTERLEUKINE  
-6 DANS LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE  
DES INFECTIONS BACTÉRIENNES  
NÉONATALES**

## INTRODUCTION :

L'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) est une infection materno-fœtale (IMF) provoquée par des bactéries transmises par la mère le plus souvent en per-partum (55). À ce jour, aucun signe clinique ni élément biologique sensible, spécifique et précoce pour poser un diagnostic rapide et certain de l'infection, de son type et de sa gravité n'existe (8,87,88,115,167,168). Cela, entraîne parfois des retards diagnostiques et thérapeutiques compromettant le pronostic et conditionne l'évolution de l'infection (12,87,155). Dans l'attente d'une certitude de diagnostic par les examens biologiques (62,87,88,115), une infection néonatale traitée tardivement sera plus difficile à maîtriser. Elle peut entraîner des complications gravissimes, laisser des séquelles ou même mettre en péril la vie du nouveau-né (169). Dans le cas contraire, débiter au moindre doute un traitement antibiotique, mène souvent à une antibiothérapie injustifiée associée à de nombreux effets indésirables (4,11,17,44,46,87,139). Ces situations placent le médecin néonatalogiste face à un dilemme et impose l'amélioration de la contribution de la biologie par l'utilisation des marqueurs performants et surtout de réponse précoce pour permettre au clinicien de prendre rapidement et en toute sécurité la décision de traiter ou non un nouveau-né et d'adapter le type et la durée de l'antibiothérapie aux besoins de son patient (44).

Parmi de nombreuses molécules étudiées, la procalcitonine (PCT) et l'interleukine-6 (IL-6) semblent être deux marqueurs intéressants (10,13,50,54,86,106,110,126–139,159). La procalcitonine peut représenter une aide précieuse au clinicien pour une décision médicale rapide, non seulement dans la détection précoce et spécifique de l'infection bactérienne mais aussi dans le jugement de l'efficacité thérapeutique (87,115,140,169). L'interleukine-6 est un marqueur beaucoup plus précoce mais contrairement à la procalcitonine, il n'est pas spécifique à l'infection bactérienne et il est inutile dans le suivi thérapeutique (63,87,140). Alors, un dosage simultané de l'IL-6 et de la PCT devrait permettre une meilleure fiabilité en complétant les lacunes de chacun dosé seul. En s'appuyant sur ces deux marqueurs, la possibilité d'un diagnostic d'infection ou de non-infection devrait être plus précoce et les prescriptions d'antibiothérapie devraient être mieux ciblées.

Aucune étude portant sur l'apport de la procalcitonine et/ou de l'interleukine-6 dans les infections bactériennes néonatales n'a été réalisée en Algérie. Les données dans une population de nouveau-nés Algériens sont toujours manquantes. Cette étude a pour objectif principal d'évaluer la valeur diagnostic de ces deux marqueurs chez les nouveau-nés Algériens à risque.

On veut améliorer leur prise en charge pour diminuer les risques de morbi-mortalité liés à ces infections dans l'espoir d'intégrer l'utilisation de ces marqueurs dans l'algorithme du diagnostic et du traitement des infections bactériennes néonatales au CHU de Sétif.

L'objectif secondaire est d'attribuer une valeur prédictive aux différents facteurs de risque infectieux anamnestiques et obstétricaux. C'est ainsi qu'une identification des nouveau-nés à risque basée sur les antécédents obstétricaux des mères permettra une intervention en amont et donc une approche efficiente dans la prévention des conséquences alarmantes liées à l'infection bactérienne néonatale.

## **I. POPULATION ET MÉTHODES :**

### **I.1. TYPE ET LIEU DE L'ÉTUDE :**

Il s'agit d'une étude prospective de type cas-témoins menée à l'unité mère et enfant du centre hospitalo-universitaire (CHU) Saadna Abd Nour de Sétif durant une période de 4 ans allant de 2015 à 2019.

L'unité mère et enfant est une infrastructure étatique d'accès libre et gratuit implantée sur les hauteurs d'El-Bez à l'ouest de Sétif. Elle a une superficie de 5 hectares dotée de 255 lits. Elle comporte différents services : néonatalogie, chirurgie infantile, gynéco obstétrique, trois pavillons d'urgences de chirurgie pédiatrique et de maternité. Elle est aussi dotée d'un laboratoire de biologie et un espace d'imagerie médicale indépendants.

Les différents prélèvements biologiques ont été réalisés au niveau de la salle d'accouchement, de la pouponnière, du service de suite de couche ou du service de néonatalogie.

### **I.2. POPULATION ÉTUDIÉES :**

Les nouveau-nés ont été répartis, à priori, en deux groupes en fonction des critères clinico-anamnestiques de la maman (la présence ou non d'au moins un facteur de risque d'infection néonatale retenues par l'ANAES). L'algorithme de notre étude est résumé dans la Figure II.1.

Pour chaque nouveau-né, les parents doivent fournir un consentement pour participer à cette étude (voir l'annexe II, page 148).

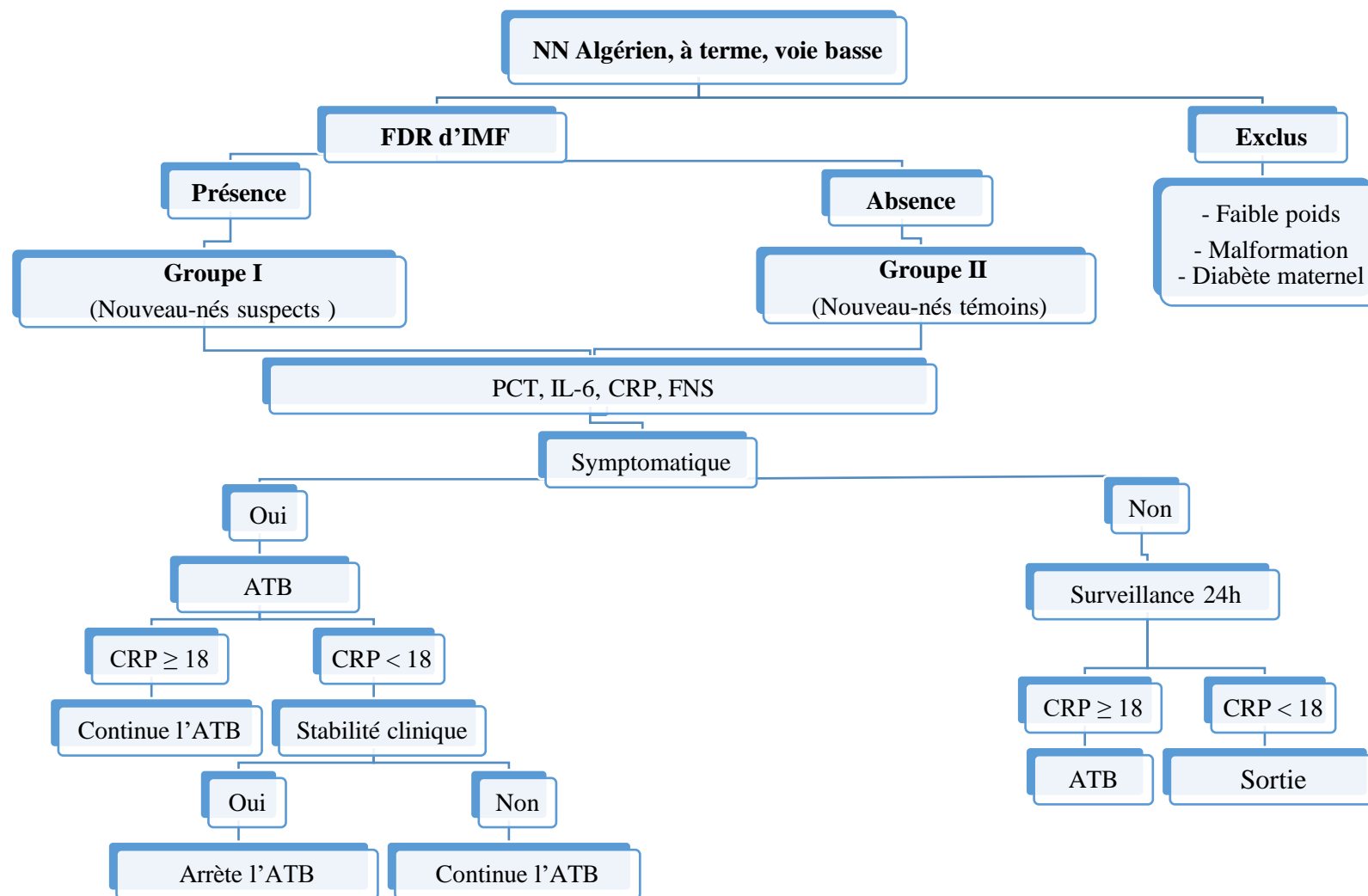


Figure II.1 : Algorithme de l'étude.

**I.2.1. Groupe I (groupe des nouveau-nés suspects) :**

Ce groupe est composé de nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce dont les mamans ont présenté au moins un des facteurs de risque (FDR) suivants :

- Une RPM  $\geq$  18 h avant l'expulsion (grade A) (51,55),
- 12 h  $\geq$  une RPM < 18h (grade B) (55),
- Un liquide amniotique teinté et/ ou fétide (grade B) (55),
- Une infection uro-génitale au troisième trimestre de la grossesse (grade B),
- Une température maternelle  $>$  38 °C pendant le travail sans cause infectieuse extra-gynécologique identifiée (grade A) (100,170).

**I.2.2. Groupe II (groupe des témoins) :**

Ce groupe englobe des nouveau-nés dont les mamans ne présentant aucun critère ni majeur ni mineur d'infection néonatale.

**I.2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

Les nouveau-nés Algériens nés vivants à terme, par voie basse dans la salle d'accouchement du centre mère et enfant (CHU de Sétif) durant la période de la réalisation de l'étude, sont inclus. Dans notre étude, le terme a été défini par un âge gestationnel  $\geq$  37 semaines d'aménorrhée.

Les nouveau-nés nés avec un faible poids à la naissance ( $\leq$  1500 g), présentant des malformations congénitales apparentes, ou dont la maman est diabétique ont été exclu de notre étude.

**I.3. MÉTHODES :****I.3.1. Enquête clinique et épidémiologique :**

Un questionnaire minutieux a été préparé (voir l'annexe I, page 145) pour réaliser une enquête de type tête à tête en interrogeant les mamans, l'équipe médicale et paramédicale en charge. Les dossiers médicaux des mamans et des nouveau-nés ont été aussi consulté. Les différentes caractéristiques sociodémographiques et les données anamnestiques, obstétricales, cliniques et biologiques ont été récoltées.

Pour chaque nouveau-né inclus, on a noté l'âge gestationnel, le poids à la naissance, le sexe, l'indice d'APGAR à la 5ème minute, la présence ou non d'une détresse respiratoire à la naissance, la présence ou non de signes cliniques d'infection. Le bilan biologique comprend essentiellement le dosage de la protéine C réactive, la procalcitonine, l'interleukine-6 et la numération formule sanguine.

L'historique médical et obstétrical de la mère dont le nombre de parité, les antécédents d'accouchement par voie haute et d'avortement, une hypertension artérielle, un diabète, une anémie, une dystocie d'accouchement, une hospitalisation et/ou une antibiothérapie pendant le troisième mois de la grossesse a été reportées et analysés.

A la recherche de facteurs de risque, on a aussi noté la durée de la rupture des membranes, l'aspect du liquide amniotique, la présence ou non d'une infection urinaire ou génitale durant le dernier mois de grossesse. La température maternelle frontale a été mesurée pendant le travail.

On a aussi noté pour chaque maman les caractéristiques sociodémographiques (âge, profession et région).

### **I.3.2. Recueil/collection des échantillons :**

Vue la fragilité de la population étudiée, les prélèvements sanguins ont été faits par le personnel soignant qualifié en respectant les bonnes pratiques et les règles d'asepsie. Les prélèvements veineux ont été effectués au niveau des veines du pli du coude ou du revers de la main et plus rarement, au niveau des veines fémorales. Les prélèvements du sang du cordon ont été réalisés par l'équipe paramédicale de la salle d'accouchement. Tous les prélèvements ont été transportés sans délai au laboratoire de biologie moléculaire pour le traitement.

#### **I.3.2.1. Echantillons pour le dosage de la procalcitonine (PCT) :**

Des prélèvements du sang du cordon ont été réalisés immédiatement après l'accouchement. Des échantillons du sang veineux des nouveau-nés étudiés ont été prélevés 3-6 heures après la naissance. Tous les prélèvements sont recueillis dans des tubes secs. Les échantillons sont ensuite centrifugés à 3000 t/min pendant 10 min puis conservés au réfrigérateur à - 20 °C jusqu'au jour du dosage. La procalcitonine est hautement stable dans le sérum. Sa stabilité dans le sérum congelé est d'une année. Les sérums hémolysés ont été exclus de l'étude.



**I.3.2.2. Echantillons pour le dosage de l'interleukine-6 (IL-6) :**

Des prélèvements du sang du cordon ont été réalisés immédiatement après l'accouchement. Les prélèvements du sang veineux chez les nouveau-nés ont été réalisés 3-6 heures après la naissance. Ces prélèvements ont été recueillis dans des tubes EDTA puis centrifugés à 3000 t/min pendant 10 min. Les échantillons ont été conservés au réfrigérateur à - 20 °C pour un dosage ultérieur. Le prélèvement doit être congelé au bout de 4 h. L'interleukine-6 est stable dans le plasma congelé pendant une année.

**I.3.2.3. Echantillons pour le dosage de la protéine C réactive (CRP) :**

Des échantillons du sang veineux chez les nouveau-nés étudiés ont été collectés 12 heures après la naissance dans des tubes secs. Ces échantillons sont centrifugés à 3000 t/min pendant 10 minutes. Le sérum est soit analysé immédiatement soit conservé au réfrigérateur à 2-8 °C pour une analyse dans un délai de 72 heures. Les sérums hémolysés ont été exclus de l'étude.

**I.3.2.4. Echantillons pour la numération formule sanguine (NFS) :**

Les prélèvements collectés sur tube EDTA pour le dosage de l'interleukine-6 ont été immédiatement exploités pour la détermination de la numération formule sanguine avant leur centrifugation et congélation.

**I.3.3. Dosage des paramètres biologiques :****I.3.3.1. Procalcitonine (PCT) et interleukine-6 (IL-6) :**

Les taux de la procalcitonine et l'interleukine-6 dans le sang du cordon ombilical et dans le sang veineux ont été mesurés par des méthodes immunologiques basées sur les réactions anticorps-antigènes. Deux automates disponibles au niveau du laboratoire de biologie du centre mère et enfant (CHU de Sétif) ont été utilisés.

**COBAS® E411 (Roche Diagnostics, Allemagne) :**

Il permet un dosage quantitatif des deux marqueurs (IL-6 et PCT) dans le sérum ou le plasma humain (héparine, EDTA) par la méthode d'électro-chimiluminescence (ECLIA). Son principe est basé sur l'utilisation de la méthode immuno-enzymatique sandwich en formant un complexe de ruthénium facilement détectable. Nous avons utilisé le réactif ELECSYS® B·R·A·H·M·S PCT pour le dosage de la procalcitonine et le réactif ELECSYS® IL-6 pour le dosage de

l'interleukine-6. Le volume de l'échantillon nécessaire pour la réalisation de chaque test est de 30 µL. Le résultat est obtenu en 18 minutes. L'intervalle de détection de la procalcitonine est de 0,02-100 ng/mL. Celui de de l'interleukine-6 est de 1,5-5000 pg/mL (171,172).

VIDAS® (BioMérieux, France) :

Cet automate permet le dosage quantitatif de la procalcitonine dans le sérum ou le plasma (héparinate de lithium) humain par la technique ELFA (enzyme-linked fluorescent assay) en utilisant le test VIDAS® B.R.A.H.M.S PCT™. Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en une étape à une détection finale par fluorescence. L'anticorps anti-procalcitonine marqué au phosphate alcalin se lie à l'antigène formant un complexe qui se lie aux immunoglobulines fixées sur un support solide. Les résultats sont disponibles en 20 minutes. 200 µl du sérum est nécessaire pour réaliser ce test. En cas de volume d'échantillon insuffisant, les dilutions sont permises. Le seuil de détection est de 0,05-200 ng/mL.

**I.3.3.2. Protéine C réactive (CRP) :**

La CRP a été mesurée par la méthode manuelle qualitative et semi-quantitative d'immuno-agglutination sur latex. Le principe de cette méthode repose sur l'utilisation d'un réactif qui contient des particules de latex marquées par des anticorps anti-CRP humaine. Le mélange du sérum des nouveau-nés avec le réactif conduit à une réaction anticorps-antigènes qui se traduit par une agglutination facilement visible à l'œil nu dans deux minutes, si le taux de CRP dans le sérum atteint le seuil. L'absence d'une agglutination visible dans les deux minutes indique un taux de CRP inférieur au seuil ou son absence dans le sérum analysé. Le dosage a été réalisé à l'aide du kit CRP-Latex (Spinreact, Espagne) et le seuil de détection était de 6 mg/L. Ce taux est considéré comme étant la plus petite concentration ayant une traduction clinique.

Cinquante microlitres (50 µl) du sérum sont mis sur un cercle de la plaque de test, puis une goutte de 50 µl du réactif est ajoutée sur le même cercle de la plaque-test. Les gouttes sont mélangées à l'aide d'un bâtonnet jetable, en étalant le mélange sur toute la surface du cercle. Un mouvement de rotation est réalisé manuellement pendant 2 minutes. Un examen macroscopique note la présence ou l'absence d'une agglutination dans la minute suivant l'arrêt de l'agitation. Les sérums sont dilués à l'aide de l'eau physiologique pour une détermination semi-quantitative plus précise de la CRP chez les nouveau-nés (dilutions sériées). Le taux approximatif de la CRP sérique peut être obtenu en multipliant le titre de dilution par 6 mg/L.

Dans notre laboratoire, la valeur de référence est de 18 mg/L chez le nouveau-né. Par conséquent, une agglutination veut dire un taux de CRP  $\geq$  18 mg/L, cela signifie que le test est positif. Dans le cas contraire, l'absence d'agglutination reflète un taux de CRP  $<$  18 mg/L et le test est négatif.

### **I.3.3.3. Numération formule sanguine (NFS) :**

La numération formule sanguine a été déterminé à l'aide d'un analyseur automatique d'hématologie modèle Coulter (Beckman®, USA). Cet appareil est destiné à compter les particules et les cellules dans le sang et nous donne des informations détaillées sur l'hémogramme. Le passage de particules ou de cellules en suspension dans un liquide conducteur à travers un orifice modifie la résistance électrique entre deux électrodes (principe Coulter). Il permet une analyse qualitative et quantitative des paramètres du sang. Il énumère les érythrocytes, les leucocytes les thrombocytes. Il mesure la concentration de l'hémoglobine (HGB) par méthode colorimétrique et le volume globulaire moyen (VGM). L'analyse érythrocytaire donne le nombre de globules rouges (GR), l'indice de distribution érythrocytaire (IDR), l'hématocrite (HCT), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). L'analyse thrombocytaire donne le nombre de plaquettes (PLT), le volume plaquettaire moyen (VPM), le thrombocrite (PCT), l'indice de distribution plaquettaire (IDP). L'analyse leucocytaire donne le nombre de globules blanc (GB), le nombre de lymphocytes (LYM), le nombre de granulocytes (GRAN), le nombre de monocytes (MID) ainsi que leurs pourcentages. L'exactitude des résultats est de 2 % à 5 %.

La centrifugation a été réalisée à l'aide d'une centrifugeuse analytique polyvalente de type (ROTOFIX 32 A ou EBA 20, Hettich, Allemagne) dédiée d'un rotor d'une capacité maximale de 6000 t/min disponibles au laboratoire de biologie du centre mère et enfant, CHU de Sétif.

En outre, nous avons vérifié périodiquement les automates utilisés dans notre étude avec des contrôles de qualité des échantillons négatifs et positifs.

### **I.3.4. Analyses statistiques :**

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'Excel 2013 et du logiciel informatique de traitement des données IBM® SPSS statistics pour WINDOWS, version 22. Les variables quantitatives ont été analysés grâce à la moyenne et à l'écart-type (moyenne  $\pm$  SD) en cas de

répartition symétrique. Les variables qualitatives sont représentées en pourcentage (%). Le seuil de signification a été fixé à  $p \leq 0,05$ .

La différence entre le groupe des nouveau-nés suspects d'infection néonatale et le groupe des témoins a été étudiée par les tests T-Student ou Mann Whiteny pour les variables numériques et les tests Khi deux ou ficher exact pour les variables catégorielles.

La courbe de caractéristique de fonctionnement du récepteur (ROC) a été utilisée pour établir les performances de la procalcitonine et de l'interleukine-6 dans le diagnostic précoce des infections bactériennes néonatales et juger leur pouvoir discriminant entre les nouveau-nés infectés et les nouveau-nés non-infectés. Pour chaque paramètre (PCT et IL-6), on a extrait le seuil, la surface sous la courbe (AUC), la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives. Les nouveau-nés présentant une valeur de PCT ou d'IL-6 supérieur à la valeur seuil sont considérés comme positifs au test, et donc supposés infectés, tandis que ceux présentant un résultat inférieur au seuil sont considérés comme négatifs, et donc supposés non-infectés.

Les Odds ratio sont calculés avec un intervalle de confiance à 95 % pour estimer le risque des différents variables étudiés.

## **II.RÉSULTATS :**

### **II.1. SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE :**

Dans notre travail 285 nouveau-nés ont répondu aux critères d'inclusion. 20 nouveau-nés ont été exclus (2 nouveau-nés nés ont un faible poids à la naissance < 1500 g, 18 ont été nés avec des malformations congénitales apparentes à la naissance). 265 nouveau-nés ont été retenus et ont bénéficié du dosage de la procalcitonine dans le sang du cordon. 150 nouveau-nés ont bénéficié du dosage de la procalcitonine dans le sang veineux. 80 nouveau-nés ont bénéficié du dosage de l'interleukine-6 dans le sang du cordon et dans le sang veineux. Le groupe I est composé de 196 nouveau-nés suspects d'infection bactérienne néonatale précoce et le groupe II est composé de 69 nouveau-nés témoins.

Chez le nouveau-né, un taux de CRP  $\geq 18$  mg/L est considéré anormale (valeur seuil adoptée par notre laboratoire). Une hyperleucocytose est définie par un taux de globules blancs supérieure à  $25 \cdot 10^9/L$  (18). Une thrombopénie est déterminée par un taux de plaquettes

inférieure à  $150 \cdot 10^9/L$  (18). L'anémie est retenue lorsque le taux d'hémoglobine est inférieure à 14 g/dL (18,33).

Chez les mères, une anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 12 g/dl. La température corporelle est considérée normale si la valeur de la température frontale se situe entre 36,5 et 38 °C.

Le diagnostic de l'infection chez les nouveau-nés étudiés a été annoncé par un pédiatre en se basant sur la clinique et/ou le taux de la CRP à 12 h. Les aspects épidémiologiques de notre étude retrouvaient une fréquence de l'infection bactérienne précoce de 7,16 % soit 19 cas probables sur 265 nouveau-nés étudiés. Le diagnostic est probable, devant un contexte clinique évocateur et des anomalies biologiques. Le diagnostic est peu probable, dans 2 cas, soit 0,75% des malades, devant un contexte clinique évocateur sans anomalies biologiques.

## **II.2. DONNÉES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS ÉTUDIÉS :**

### **II.2.1. Données anthropologiques :**

#### **II.2.1.1. Groupe I (nouveau-nés suspects) :**

Dans ce groupe, le sexe-ratio était de 1,26 avec une prédominance masculine (55,8 %) (voir Figure II.2 à gauche). L'âge gestationnel des nouveau-nés variait entre 37 et 43 SA avec une moyenne de  $39,58 \pm 1,351$  SA. 55,3 % des nouveau-nés avaient un âge gestationnel entre 37 et 40 SA et 44,7 % avaient un âge supérieur à 40 SA (voir Figure II.3 à gauche et Tableau II.1).

Leur poids moyen à la naissance était de  $3346,19 \pm 491,196$  g avec une valeur minimale de 2000 et maximale une valeur de 4800 g dont 70,1 % des nouveau-nés avaient un poids entre 3000 et 3900 g (voir Figure II.4 à gauche et Tableau II.1).

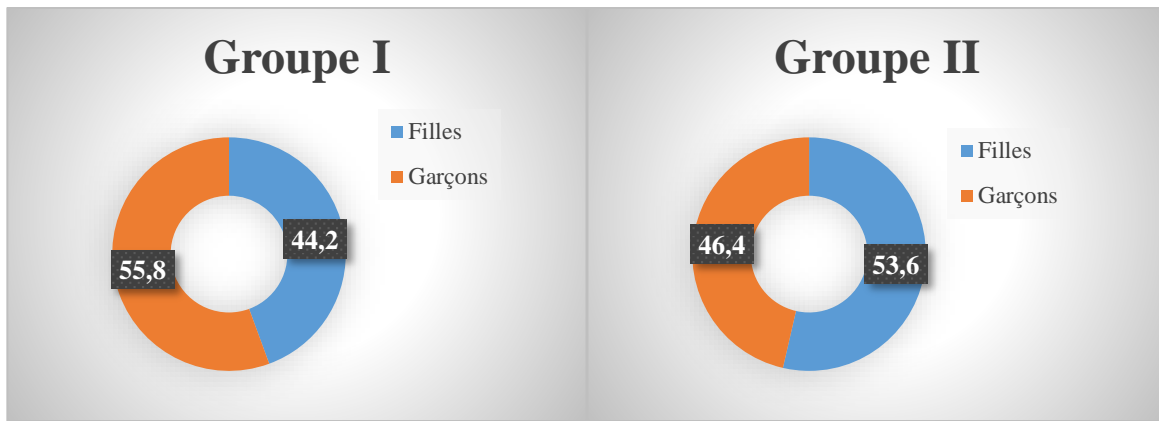
#### **II.2.1.2. Groupe II (nouveau-nés témoins) :**

Dans ce groupe, le sexe-ratio était de 1,15 en faveur de filles, soit 53,6 % étaient du sexe féminin et 46,4 % étaient du sexe masculin (voir Figure II.2 à droite). L'âge gestationnel des nouveau-nés de ce groupe variait entre 37 et 42 SA avec une moyenne de  $39,55 \pm 1,170$  SA. 59,4 % des nouveau-nés avaient un âge gestationnel entre 37 et 40 SA et 40,6 % avaient un âge supérieur à 40 SA (voir Figure II.3 à droite et Tableau II.1).

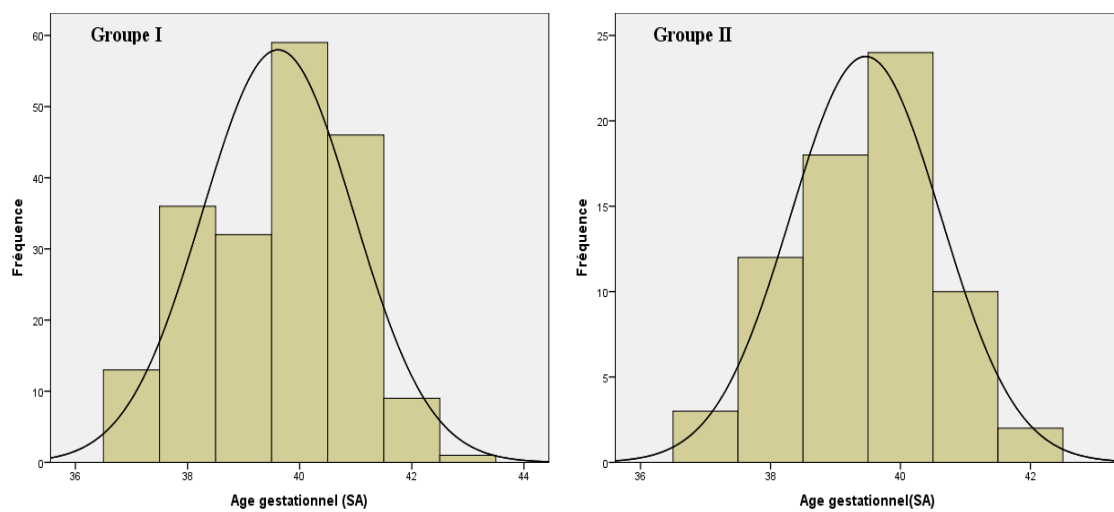
**Tableau II.1** : Données sociodémographiques de la population de nouveau-nés étudiés

Variables \ Groupes	Groupe I (N =196)		Groupe II (N =69)		P	IC 95 %
	Intervalle	Moyenne $\pm$ SD	Intervalle	Moyenne $\pm$ SD		
<b>Poids (kg)</b>	2,0 - 4,8	3,346 $\pm$ 0,491	2,5 - 4,2	3,391 $\pm$ 0,399	0,449	[-162,605-72,382]
<b>Age gestationnel (SA)</b>	37 - 43	39,58 $\pm$ 1,351	37 - 42	39,55 $\pm$ 1,170	0,847	[0,485-1,476]

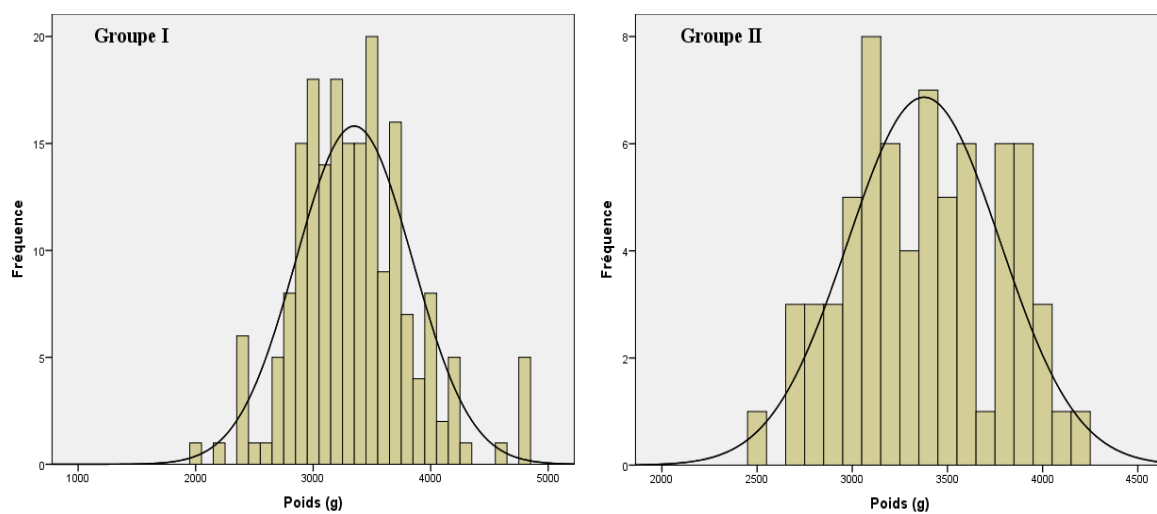
Leur poids moyen à la naissance était de 3391,30  $\pm$  399,168 g allant de 2500 à 4200 g dont 79,7 % des nouveau-nés avaient un poids entre 3000 et 3900 g (voir Figure II.4 à droite et Tableau II.1).



**Figure II.2 :** Répartition des nouveau-nés étudiés selon le sexe.



**Figure II.3 :** Répartition des nouveau-nés étudiés selon l'âge gestationnel.



**Figure II.4 :** Répartition des nouveau-nés étudiés selon le poids.

## **II.2.2. Données cliniques :**

### **II.2.2.1. Groupe I (nouveau-nés suspects) :**

L'indice d'APGAR (IA) à la 5<sup>ème</sup> minute variait entre 5 et 10 avec une moyenne de  $7,85 \pm 0,561$  dont 5,1 % des nouveau-nés de ce groupe avaient un IA < 7 (voir Tableau II.2 et Figure II.5 à gauche). 9,6 % des nouveau-nés ont présenté des signes cliniques de l'infection. 14 nouveau-nés ont été admis au service de néonatalogie et 5 ont été surveillés au service de la pouponnière.

On a noté la présence d'une détresse respiratoire à la naissance chez 15 nouveau-nés soit 7,7 % (voir Figure II.6 à gauche) dont 2 ont une CRP positive (voir Tableau II.3). Ces nouveau-nés ont nécessité une ventilation non invasive en salle d'accouchement. Un seul cas présentait des lésions cutanées à la naissance. 5,1 % de nouveau-nés suspects ont développées un ictère précoce (voir Figure II.7 à gauche).

### **II.2.2.2. Groupe II (nouveau-nés témoins) :**

Le Tableau II.2 montre que l'indice d'APGAR à la 5<sup>ème</sup> minute chez les nouveau-nés du groupe II avait une moyenne de  $8,01 \pm 0,437$ . La valeur minimale était de 6 et la valeur maximale était de 10. L'anamnèse était douteuse chez deux nouveau-nés (2,9 %) qui ont été surveillé au service de la pouponnière dont un cas avait un IA < 7 en souffrant d'une détresse respiratoire à la naissance et l'autre souffrait d'une cyanose (voir Figures II.5 et II.6 à droite). Leur CRP à 12 heure étaient négatives (CRP < 18 mg/L) (Voir Tableau II.3). Nous avons noté un ictère précoce chez un seul nouveau-né témoin (voir Figure II.7 à droite).

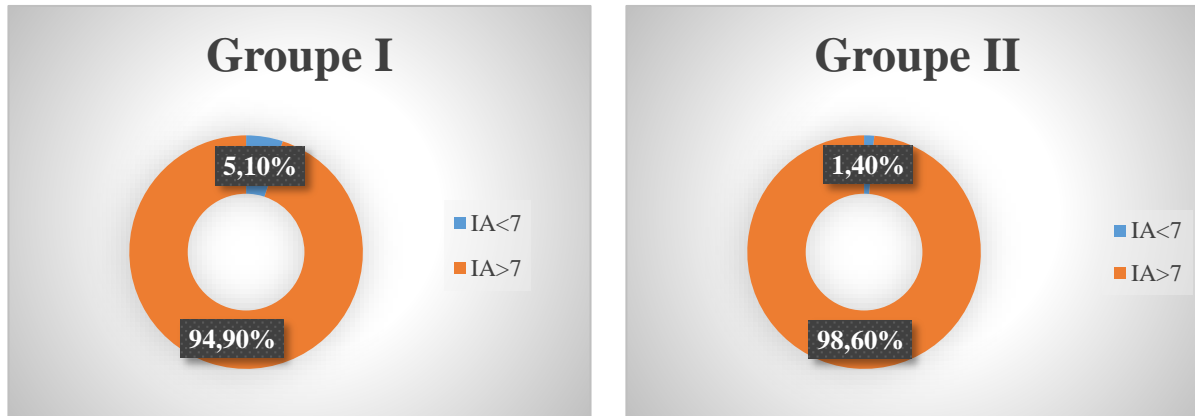


**Tableau II.2 :** Données cliniques de la population étudiée

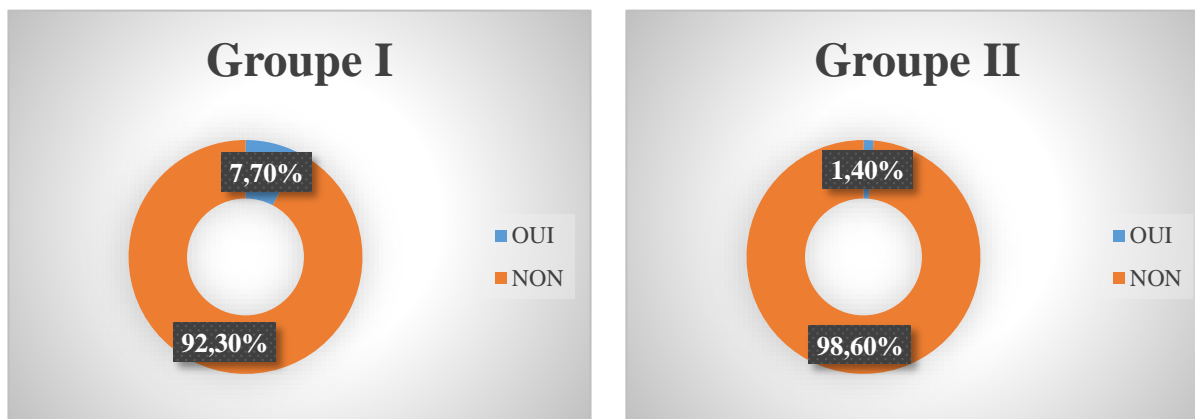
Groupes Variables	Groupe I		Groupe II		P	IC 95 %
	Intervalle	Moyenne $\pm$ SD	Intervalle	Moyenne $\pm$ SD		
<b>IA</b>	5 - 10	7,85 $\pm$ 0,561	6 - 10	8,01 $\pm$ 0,437	0,012	[-0,297-0,036]

**Tableau II.3 :** Tableau croisé présence d'une détresse respiratoire à la naissance \* taux de CRP et l'indice d'APGAR

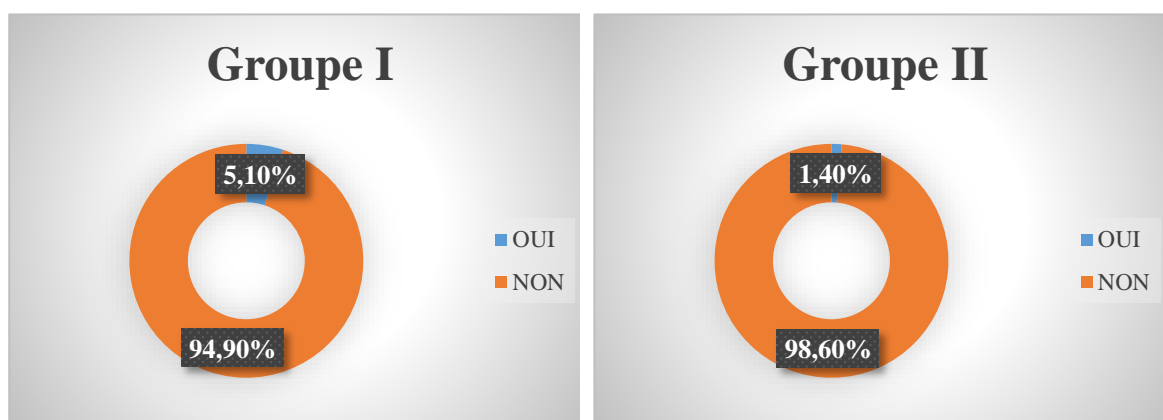
		Présence d'une détresse respiratoire à la naissance		
		Oui	Non	
<b>Groupe I</b> (N =196)	CRP < 18	7,1 %	92,9 %	86,7 %
	CRP $\geq$ 18	15,4 %	84,6 %	13,3 %
	IA < 7	77,8 %	22,2 %	46,7 %
	IA $\geq$ 7	4,3 %	95,7 %	53,3 %
<b>Groupe II</b> (N =69)	CRP < 18	1,4 %	98,6 %	93,9 %
	CRP $\geq$ 18	0 %	100 %	6,1 %
	IA < 7	1,4 %	98,6 %	93,9 %
	IA $\geq$ 7	0 %	100 %	6,1 %



**Figure II.5 :** Répartition des nouveau-nés étudiés selon l'indice d'APGAR.



**Figure II.6 :** Répartition des nouveau-nés étudiés selon la présence ou non d'une détresse respiratoire à la naissance.



**Figure II.7 :** Répartition des nouveau-nés étudiés selon la présence ou non d'un ictère précoce.

### II.2.3. Données paracliniques :

Les résultats des données paracliniques sont résumés dans le Tableau II.4 (page 76).

#### II.2.3.1. Groupe I (nouveau-nés suspects) :

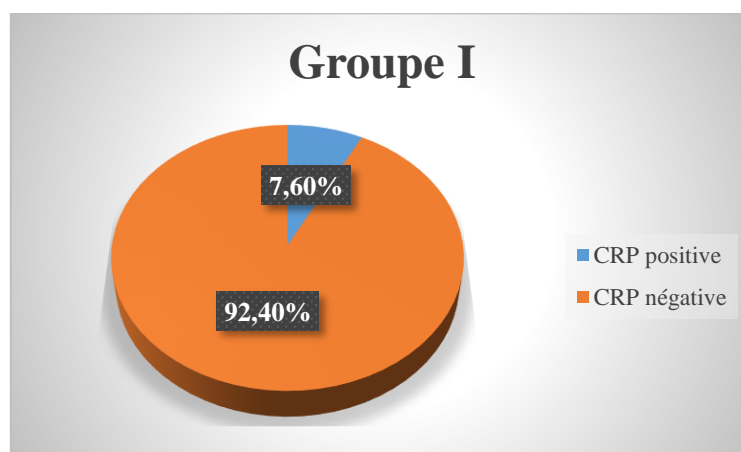
##### A. Numération formule sanguine :

Le taux d'hémoglobine (HGB) chez les nouveau-nés suspects variait entre 7,0 et 18,9 avec une moyenne de  $15,956 \pm 2,090$  g/dL (voir Figure II.9 à gauche). Leur taux de globules blancs (GB) variait entre 7,3 et 27,3 avec une moyenne de  $15,412 \pm 6,029$   $10^9/L$  (voir Figure II.10 à gauche). Le taux de plaquettes (PLT) variait entre 153 et 413 avec une moyenne de  $272,968 \pm 62,879$   $10^9/L$  (voir Figure II.11 à gauche).

L'analyse de l'hémogramme complet a montré, une hyperleucocytose chez 03 nouveau-nés. L'anémie était présente dans 14,2 % des cas. Aucun cas de thrombopénie ou de leucopénie n'a été observé chez les nouveau-nés de ce groupe.

##### A. Paramètres biologiques (CRP, PCT, IL-6) :

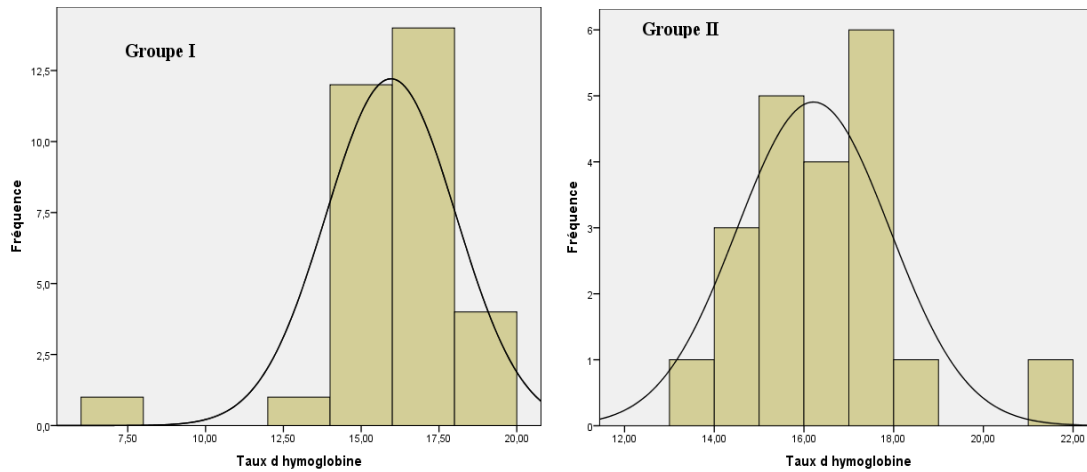
La Figure II.8 montre que 7,6 % des nouveau-nés suspects (soit 15) avaient une CRP positive (CRP  $\geq 18$  mg/L).



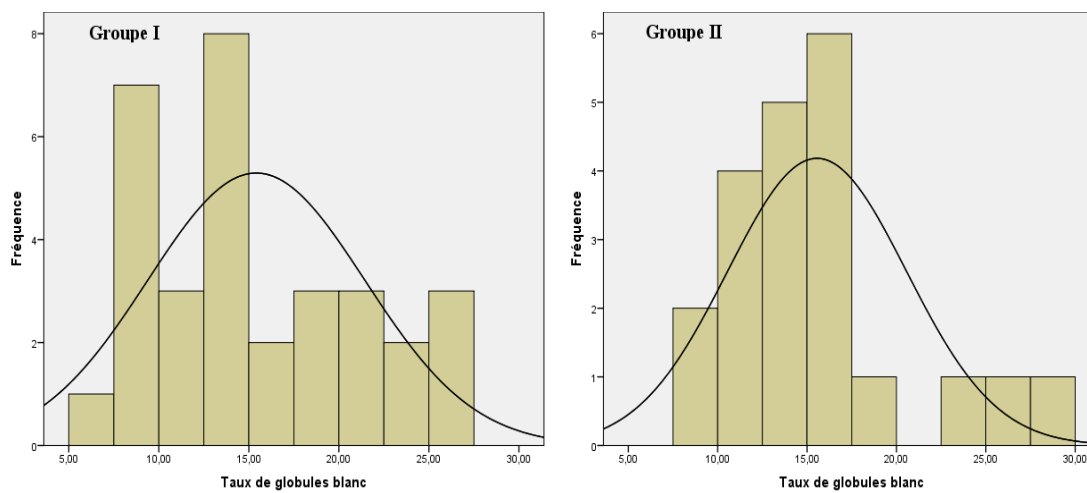
**Figure II.8 :** Le taux de CRP positive chez les nouveau-nés suspects.

**Tableau II.4** : Données paracliniques de la population étudiée

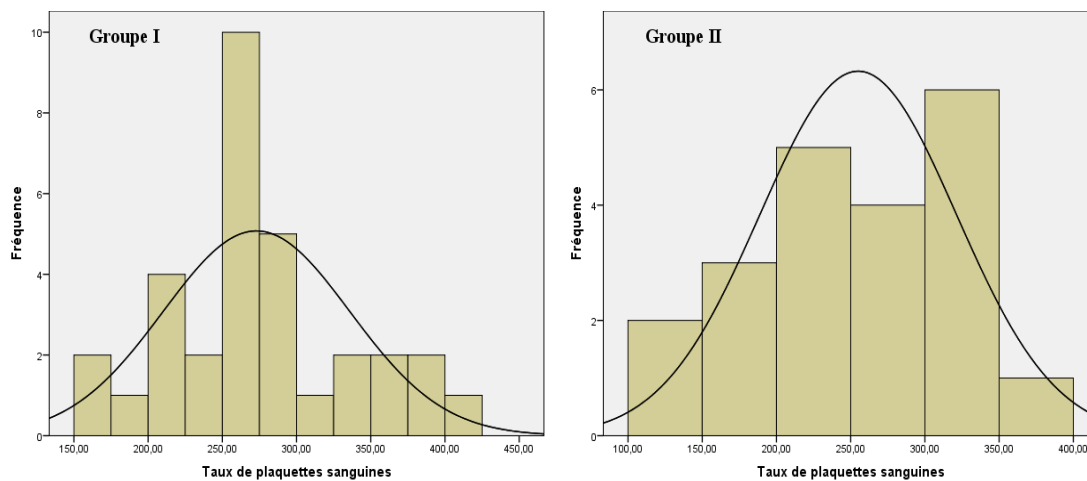
Groupes		Groupe I		Groupe II		P	IC 95 %	
		Intervalle	Moyenne $\pm$ SD	Intervalle	Moyenne $\pm$ SD			
<b>HGB (g/dL)</b>			7,0 - 18,9	15,956 $\pm$ 2,090	13,1 - 21,0	16,209 $\pm$ 1,707	0,632	[-1,3083-0,8017]
<b>GB (10<sup>9</sup>/L)</b>		<b>Beckman®</b>	7,30 - 27,30	15,412 $\pm$ 6,029	8,9 - 27,6	15,557 $\pm$ 5,006	0,925	[-3,2132-2,9240]
<b>PLT (10<sup>9</sup>/L)</b>			153 - 413	272,968 $\pm$ 62,879	138 - 387	255,047 $\pm$ 66,231	0,331	[-18,892-54,735]
<b>PCT (ng/mL)</b>	<b>Cordon</b>		<b>VIDAS®</b>	0,05 - 24,29	0,560 $\pm$ 1,975	0,05 - 1,01	0,188 $\pm$ 0,153	0,000
		<b>COBAS®</b>	0,03 - 0,55	0,119 $\pm$ 0,093	0,03 - 0,55	0,119 $\pm$ 0,122	0,991	[-0,0690-10,0682]
	<b>Veineux</b>	<b>VIDAS®</b>	0,05 - 69,16	2,695 $\pm$ 9,890	0,05 - 0,76	0,201 $\pm$ 0,275	0,026	[-0,1119-4,8768]
		<b>COBAS®</b>	0,02 - 0,43	0,112 $\pm$ 0,085	0,04 - 0,64	0,129 $\pm$ 0,145	0,634	[-0,0978-1,0619]
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	<b>Cordon</b>	<b>COBAS®</b>	1,50 - 469,60	74,77 $\pm$ 102,938	1,50 - 245,30	54,710 $\pm$ 64,120	0,000	[-22,5797-62,7054]
	<b>Veineux</b>		1,50 - 333,10	17,508 $\pm$ 48,414	1,50 - 104,90	22,853 $\pm$ 29,926	0,008	[-24,8938-14,2044]



**Figure II.9 :** Taux d'hémoglobine chez les nouveau-nés étudiés.



**Figure II.10 :** Taux des globules blancs chez les nouveau-nés étudiés.



**Figure II.11 :** Taux des plaquettes chez les nouveau-nés étudiés.

Deux automates ont été utilisés pour le dosage de la PCT. En utilisant le VIDAS<sup>®</sup>, le taux de PCT dans le sang du cordon avait une valeur minimale de 0,05 ng/mL et une valeur maximale de 24,29 ng/mL. La moyenne de ce dernier était de  $0,560 \pm 1,975$  ng/mL (voir Figure II.12 en haut). Par contre, le taux de PCT dans le sang veineux du nouveau-né avait une valeur minimale de 0,05 ng/mL, une valeur maximale de 69,16 ng/mL et une moyenne de  $2,695 \pm 9,890$  ng/mL (voir Figure II.13 en haut). En utilisant le COBAS<sup>®</sup>, le taux de PCT dans le sang du cordon avait une valeur minimale de 0,033 ng/mL et une valeur maximale de 0,553 ng/mL. La moyenne de ce dernier était de  $0,119 \pm 0,093$  ng/mL (voir Figure II.12 en bas). Par contre, le taux de PCT dans le sang veineux du nouveau-né avait une valeur minimale de 0,02 ng/mL, une valeur maximale de 0,425 ng/mL et une moyenne de  $0,112 \pm 0,085$  ng/mL (voir Figure II.13 en bas).

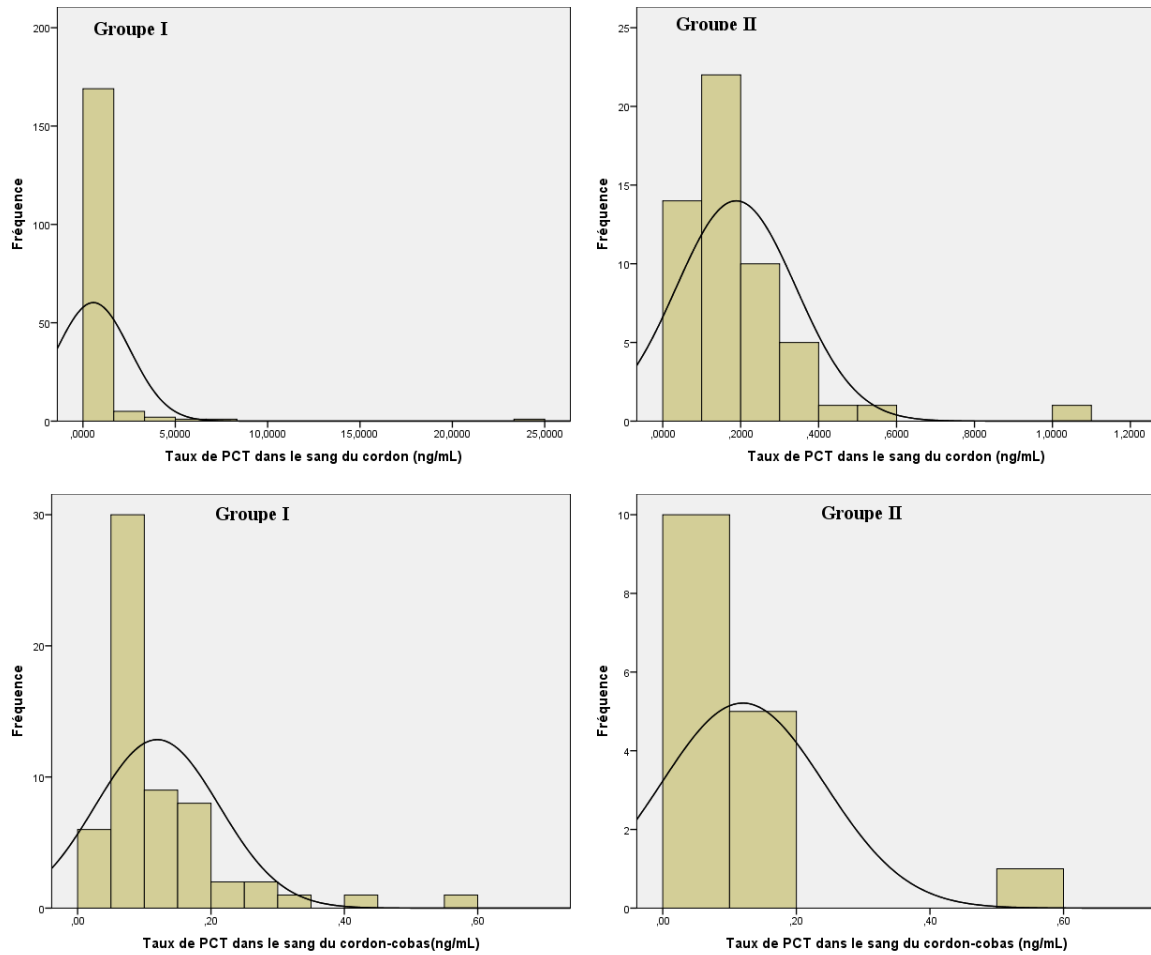
L'intervalle de l'IL-6 dans le sang du cordon était de 1,5 à 469,6 pg/mL avec une moyenne de  $74,78 \pm 102,94$  (voir Figure II.14 à gauche). Celui de l'IL-6 dans le sang veineux du nouveau-né était de 1,5 à 333,1 pg/mL avec une moyenne de  $17,51 \pm 48,41$  pg/mL (voir Figure II.15 à gauche).

### **II.2.3.2. Groupe II (nouveau-nés témoins) :**

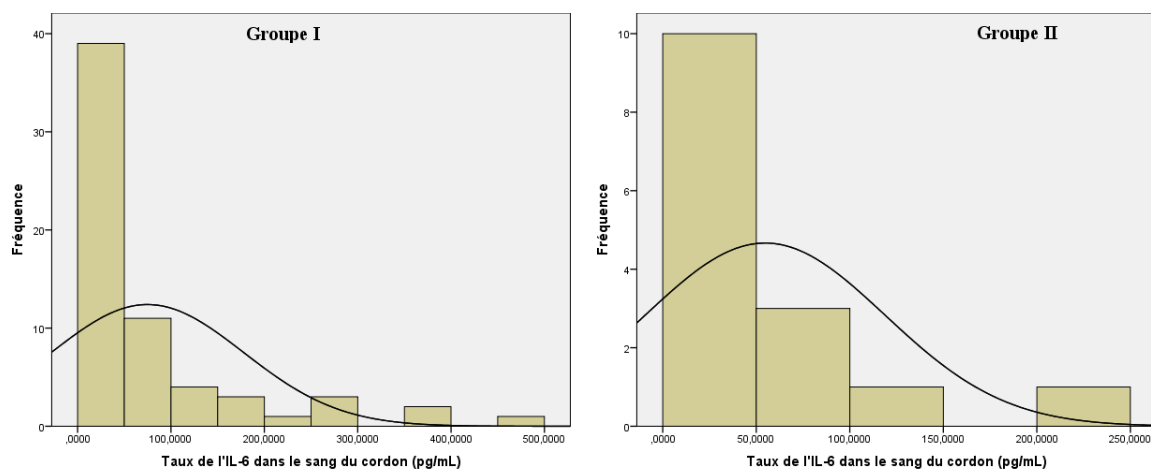
#### **A. Numération formule sanguine :**

Le Tableau II.4 montre que chez les nouveau-nés témoins, le taux d'hémoglobine (HGB) variait entre 13,1 et 21,0 avec une moyenne de  $16,21 \pm 1,71$  g/dL (voir Figure II.9 à droite). Le taux de globules blancs (GB) avait une valeur minimale de 8,9, une valeur maximale de 27,6 et une moyenne de  $15,557 \pm 5,006$   $10^9/L$  (voir Figure II.10 à droite). L'intervalle du taux de plaquettes (PLT) était entre 138 et 387 avec une moyenne de  $255,05 \pm 66,23$   $10^9/L$  (voir Figure II.11 à droite).

Une hyperleucocytose et une thrombopénie ont été retrouvées chez 01 nouveau-né témoin. Alors que l'anémie a été notée chez 27,5 %. Aucun cas de leucopénie n'a été observé.



**Figure II.12 :** Taux de la PCT dans le sang du cordon (en haut VIDAS<sup>®</sup>, en bas COBAS<sup>®</sup>).



**Figure II.13 :** Taux de l'interleukine-6 dans le sang du cordon (COBAS<sup>®</sup>).

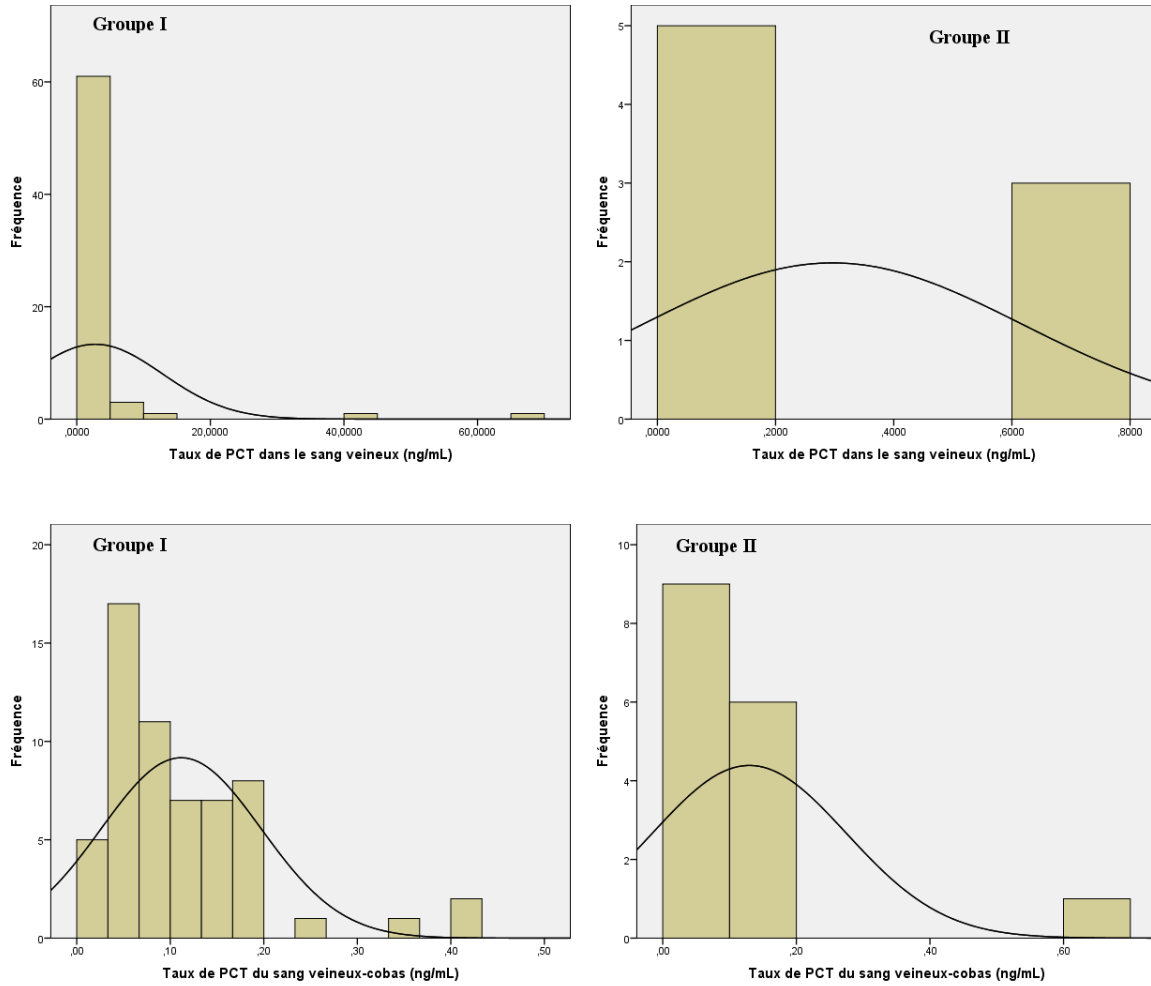
A. Paramètres biologiques (CRP, PCT, IL-6) :

Tous les nouveau-nés du groupe témoins avaient une CRP négative (CRP <18 mg/L).

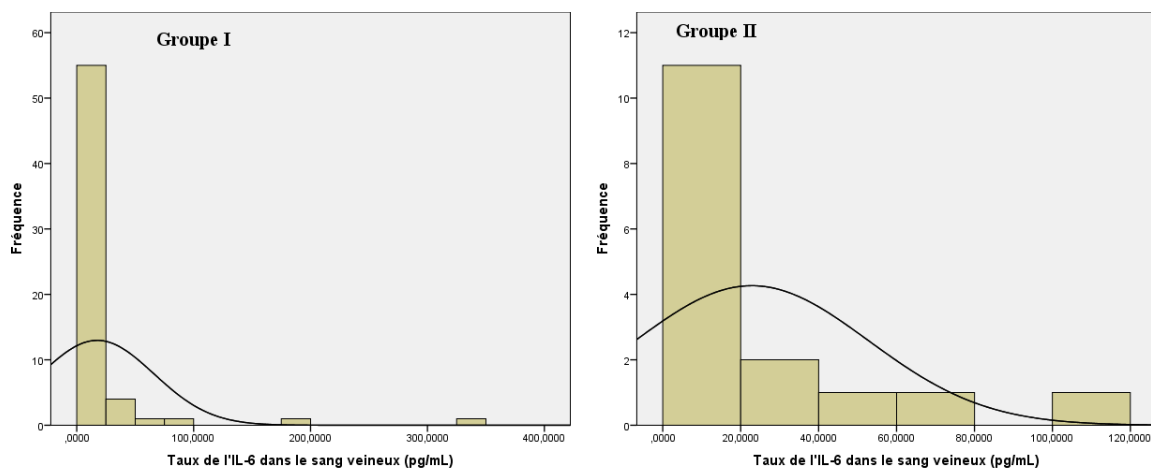
Le taux de PCT dans le sang du cordon avait des valeurs minimales de 0,05 ng/mL, 0,03 ng/mL et des valeurs maximales de 1,01 ng/mL, 0,55 ng/mL par VIDAS<sup>®</sup> et COBAS<sup>®</sup> respectivement (voir Figure II.12). Les moyennes respectives étaient de  $0,188 \pm 0,153$  ng/mL et de  $0,119 \pm 0,122$  ng/mL. Le VIDAS<sup>®</sup> a donné des taux de PCT dans le sang veineux du nouveau-né entre 0,05 et 0,76 ng/mL avec une moyenne de  $0,201 \pm 0,275$  ng/mL. Alors que le COBAS<sup>®</sup> a donné des taux entre 0,04-0,64 ng/mL avec une moyenne de  $0,129 \pm 0,145$  ng/mL (voir Tableau II.4).

Le taux de l'IL-6 dans le sang du cordon avait une valeur minimale de 1,5 pg/mL et une valeur maximale de 245,3 pg/mL (voir Figure II.14 à droite). Celui de l'IL-6 dans le sang veineux du nouveau-né avait une valeur minimale de 1,5 pg/mL et une valeur maximale de 104,90 pg/mL (voir Figure II.15 à droite). Les moyennes étaient respectivement de  $54,71 \pm 64,12$  et  $22,85 \pm 29,93$  pg/mL (voir Tableau II.4).





**Figure II.14 :** Taux de la PCT veineux (en haut VIDAS<sup>®</sup>, en bas COBAS<sup>®</sup>).



**Figure II.15 :** Taux de l'interleukine-6 veineux (COBAS<sup>®</sup>).

#### II.2.4. Différences entre les groupes et estimation du risque :

La comparaison des moyennes des deux groupes par le test T-Student nous a permis de trouver une différence statistiquement significative entre le groupe I et le groupe II dans le taux de la procalcitonine du sang de cordon et du sang veineux (VIDAS<sup>®</sup>), le taux d'interleukine-6 du sang de cordon et du sang veineux et l'indice d'APGAR à la 5<sup>ème</sup> minute ( $p < 0,05$ , voir Tableaux II.2 et II.4). Alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été remarqué pour le poids, l'âge gestationnel, le taux de la procalcitonine du sang de cordon et du sang veineux (COBAS<sup>®</sup>), les taux d'hémoglobine, de globules blancs et de plaquettes ( $P > 0,05$ , voir Tableaux II.1 et II.4).

Pour les variables catégorielles, les tests de Khi deux ou de ficher exact nous ont montré l'existence d'une différence significative entre le groupe I et le groupe II dans la présence de signes cliniques et le taux de CRP ( $p = 0,007, 0,024$  respectivement, voir Tableaux II.5). Aucune différence significative n'a été retrouvé pour le sexe, le taux d'admission, la présence d'une détresse respiratoire à la naissance ou d'autres signes cliniques, un IA  $< 7$ , la présence d'une anémie, d'une hyperleucocytose ou d'une thrombopénie ( $P > 0,05$ , voir Tableau II.5). Contrairement au groupe des témoins, le pourcentage des garçons était plus élevé dans le groupe des cas (55,6 % vs 46,4 %, voir Figure II.2). Le taux d'admission, d'IA  $< 7$  et de nouveau-nés présentant des signes cliniques étaient plus élevé dans le groupe I. Le nombre de nouveau-nés qui souffraient d'une détresse et/ou qui ont développé un ictère précoce était plus grand dans le groupe des cas (7,7 % vs 1,4 % et 5,1 % vs 1,4 % respectivement, voir Figure II.6 et II.7). Le nombre de nouveau-nés souffrant d'une perturbation de l'héogramme était plus élevé dans le groupe I que dans le groupe II (voir Tableau II.5). Le taux de nouveau-nés souffrant d'une anémie est plus grand dans le groupe II. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative ( $P > 0,05$ , voir Tableau II.5).

**Tableau II.5** : Estimation du risque lié aux différentes variables chez les nouveau-nés

<b>Variables</b>		<b>Groupe I</b>	<b>Groupe II</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95 %</b>
<b>Sexe</b>	<b>Féminin</b>	44,4 %	53,6 %	0,186	0,690	[0,394-1,186]
	<b>Masculin</b>	55,6 %	46,4 %			
<b>IA &lt; 7</b>		5,1 %	1,4 %	0,239	3,273	[0,457-28,941]
<b>Présence de signes cliniques</b>		9,6 %	1,4 %	0,007	1,388	[1,284-1,500]
<b>Détresse respiratoire à la naissance</b>		7,6 %	1,4 %	0,063	5,635	[0,726-43,245]
<b>CRP ≥ 18 mg/L</b>		7,6 %	0 %	0,024	0,726	[0,672-0,782]
<b>Anémie</b>		14,2 %	27,5 %	0,709	1,474	[0,191-11,387]
<b>Hyperleucocytose</b>		1,5 %	1,4 %	0,593	0,517	[0,044-6,019]
<b>Thrombopénie</b>		0 %	1,4 %	0,213	2,6	[1,844-3,667]

Le sexe masculin a été associé à un risque plus élevé d'infection (OR= 0,690, voir Tableau II.5). Comme nous le montre ce tableau, le risque d'infection néonatale est respectivement 3,273 fois plus élevé en cas d'IA <7 et 5,635 fois élevé en présence d'une détresse respiratoire à la naissance.

Aucun cas de CRP positive n'a été retrouvé dans le groupe II. Par contre, 6,6 % des nouveau-nés du groupe I ont eu une CRP positive (taux  $\geq$  18 mg/L). Cette différence a montré une valeur de P significative (P= 0,024, voir Tableau II.5). Le risque lié à une CRP positive était de 0,726.

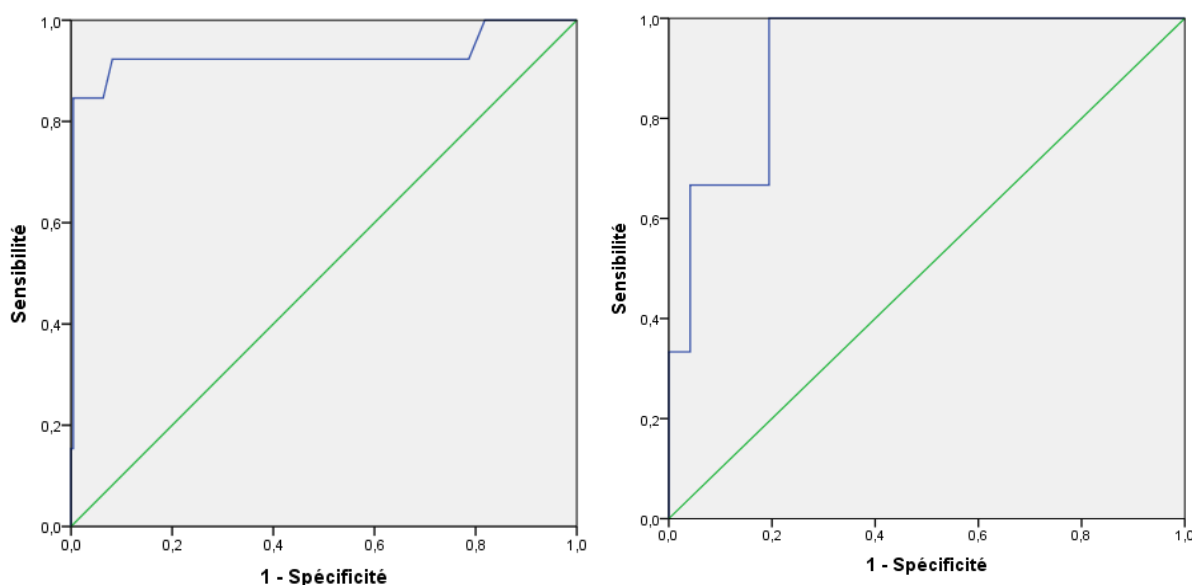
Les taux de PCT dans le sang du cordon et dans le sang périphérique des nouveau-nés étudiés étaient significativement élevés (p= 0,000 et p= 0,026 respectivement) dans le groupe des nouveau-nés suspects d'infection. Pareillement, le taux d'IL-6 dans le sang du cordon était aussi plus élevé dans le groupe des cas (p= 0,000). Par contre, le taux d'IL-6 dans le sang périphérique du groupe I était inférieure à celui du groupe II (p= 0,008). Les résultats sont illustrés dans le Tableau II.4.

Dans les deux groupes, le taux de PCT dans le sang veineux était plus élevé par rapport au taux de PCT dans le sang du cordon. Inversement, le taux d'IL-6 était supérieur dans le sang du cordon par rapport à celui dans le sang veineux.

## **II.2.5. Performances des marqueurs étudiés :**

### **II.2.5.1. Procalcitonine :**

Concernant la procalcitonine dosée par VIDAS<sup>®</sup>, à partir des courbes ROC, les meilleures sensibilité et spécificité du taux de la procalcitonine dans le sang du cordon ombilicale (voir Figure II.16, à gauche) ont été observés pour un seuil de 0,595 ng/mL. A cette valeur seuil, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement 92,3 % et 91,8 %. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,930 ; IC [0,814-1,000] (voir Tableau II.6).



**Figure II.16 :** Courbe ROC du taux de PCT dans le sang du cordon (à gauche), dans le sang veineux (à droite).

**Tableau II.6 :** Les caractéristiques de la courbe ROC du taux de PCT

	<b>Zone</b>	<b>Erreur standard</b>	<b>P</b>	<b>IC à 95 %</b>
<b>PCT du sang du cordon</b>	0,930	0,059	0,000	[0,814 - 1,000]
<b>PCT du sang veineux</b>	0,921	0,054	0,014	[0,816 -1,000]

Dans le groupe des nouveau-nés suspects d'infection, 83,8 % des nouveau-nés avaient un taux de procalcitonine dans le sang du cordon inférieur au seuil déterminé par la courbe ROC (0,595 ng/mL) dont 0,5 % avaient une CRP positive alors que 16,2 % avaient un taux supérieur ou égale à 0,595 ng/mL dont 38,7 % avaient une CRP positive (voir Tableau II.7). Dans le groupe des témoins, 98,1 % des nouveau-nés (68) avaient un taux de procalcitonine dans le sang du cordon inférieure à 0,595 ng/mL alors qu'un seul cas (1,9 %) avait un taux supérieur à cette valeur et une CRP négative. Les valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement 0,387 et 0,995.

L'analyse de la courbe ROC du taux de la procalcitonine du sang veineux (voir Figure II.16, à droite) montre que la valeur seuil de 1,12 ng/mL a donné une meilleure sensibilité et/ou spécificité. A cette valeur, la sensibilité était de 100 % et la spécificité était de 80,5 %. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,921, IC [0,816-1,000] (voir Tableau II.6).

**Tableau II.7 :** Tableau croisé taux de CRP \* taux de marqueurs étudiés

			CRP Négative	CRP Positive	VPP	VPN
<b>PCT</b>	<b>Cordon</b>	<b>Négative</b>	99,5 %	0,5 %	0,387	0,995
		<b>Positive</b>	61,3 %	38,7 %		
	<b>Veineux</b>	<b>Négative</b>	100,0 %	0,0 %	0,188	1,00
		<b>Positive</b>	81,3 %	18,8 %		
<b>IL-6</b>	<b>Cordon</b>	<b>Négative</b>	98,0 %	2,0 %	0,138	0,980
		<b>Positive</b>	86,2 %	13,8 %		
	<b>Veineux</b>	<b>Négative</b>	94,4 %	5,6 %	0,125	0,944
		<b>Positive</b>	87,5 %	12,5 %		

Dans le groupe I, 62,7 % des nouveau-nés avaient un taux de procalcitonine dans le sang veineux inférieur au seuil déterminé par la courbe ROC (1,12 ng/mL) dont 2,0 % avaient une CRP positive alors que 37,3 % avaient un taux supérieur ou égale à 1,12 ng/mL dont 13,8 % avaient une CRP positive. Dans le groupe II, trois cas avaient un taux dans le sang veineux supérieur à 1,12 ng/mL et une CRP négative. Les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement 0,188 et 1,00 (voir Tableau II.7).

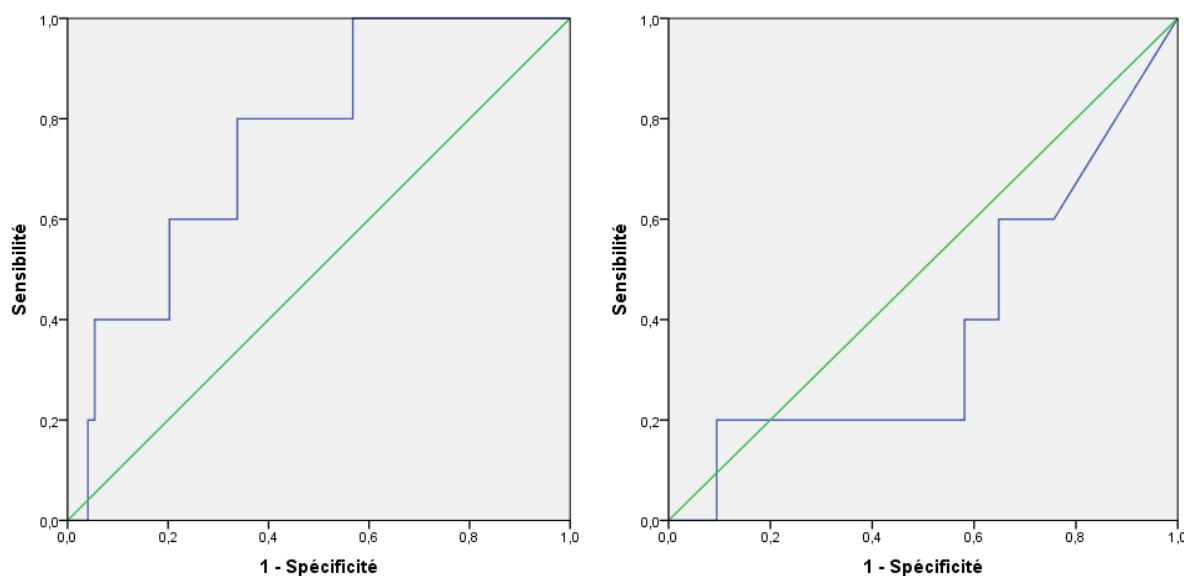
#### II.2.5.2. Interleukine-6 :

L'analyse des courbes ROC de la Figure II.17 a retrouvé des meilleures performances du taux de l'IL-6 dans le sang du cordon et celui dans le sang veineux à des valeurs seuil de 54,89 pg/mL et 38,4 pg/mL respectivement.

A une valeur de 54,89 pg/mL de l'IL-6 dans le sang du cordon, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement 80 % et 66,2 %. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,759 ; IC [0,574 - 0,944]. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement 20 % et 90,54 % à la valeur de 38,4 pg/mL de l'interleukine-6 dans le sang veineux du nouveau-né. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,384 ; IC [0,120 - 0,648] (voir Tableau II.8).

Plus que le tiers soit (37,5 %) des nouveau-nés ont un taux d'IL-6 dans le sang du cordon supérieur à 54,89 pg/mL. Alors que seulement 7,9 % ont un taux d'IL-6 dans le sang veineux supérieur à 38,4 pg/mL.

Les valeurs prédictives positive et négative d'IL-6 dans le sang du cordon étaient respectivement 0,138 et 0,980. Les valeurs prédictives positive et négative d'IL-6 dans le sang veineux étaient de 0,125 et 0,944 respectivement (voir Tableau II.7).



**Figure II.17 :** Courbes ROC du taux d'IL-6 dans le sang du cordon (à gauche), dans le sang veineux (à droite).

**Tableau II.8 :** Les caractéristiques de la courbe ROC du taux d'IL-6

	<b>Zone</b>	<b>Erreur standard</b>	<b>P</b>	<b>IC à 95 %</b>
<b>IL-6 du sang du cordon</b>	0,759	0,094	0,053	[0,574 - 0,944]
<b>IL-6 du sang veineux</b>	0,384	0,135	0,387	[0,120 - 0,648]

### II.2.5.3. Comparaison des deux marqueurs :

Le Tableau II.9 donne une comparaison des performances des deux marqueurs étudiés dans les différents types de prélèvements analysés.

La procalcitonine du sang veineux a donné la meilleure sensibilité (100 % vs 92,3 %) alors que la procalcitonine du sang du cordon a donné la meilleure spécificité (91,8 % vs 80,5 %). Ils constituent des excellents tests pour différencier une population des nouveau-nés infectée de celle non infectée ( $AUC > 0,9$ ). La valeur seuil dans le sang veineux était supérieure à celle dans le sang du cordon (1,12 ng/mL vs 0,595 ng/mL).

L'IL-6 du sang du cordon s'est avéré d'une bonne valeur diagnostic dans la prédiction des infections bactériennes néonatales précoces ( $AUC > 0,5$ ) avec une bonne sensibilité

(80 %) mais avec une faible spécificité (66,2 %). Autrement, l'IL-6 du sang veineux a montré des mauvaises performances avec une faible valeur diagnostic dans la prédiction des infections bactériennes néonatales précoces (AUC < 0,5). Sa sensibilité était médiocre (20 %) mais sa spécificité était bonne (90,54 %). Contrairement à la procalcitonine, la valeur seuil de l'interleukine-6 dans le sang veineux (38,4 pg/mL) était inférieur à celle dans le sang du cordon (54,89 pg/mL).

Les quatre tests étudiés sont excellents pour exclure le diagnostic de l'infection néonatale (VPN = 99,5, 100,0, 98,0, 94,4 respectivement). Par contre les VPP étaient faibles.

La procalcitonine s'est avérée plus performante que l'interleukine-6 dans la prédiction des infections néonatales précoces.

**Tableau II.9** : Comparaison des performances de la PCT et de l'IL-6

	PCT (VIDAS®)		IL-6 (COBAS®)	
	Cordon	Veineux	Cordon	Veineux
<b>Valeur seuil</b>	0,595 ng/mL	1,12 ng/mL	54,89 pg/mL	38,4 pg/mL
<b>Sensibilité (%)</b>	92,3 %	100,0 %	80 %	20 %
<b>Spécificité (%)</b>	91,8 %	80,5 %	66,2 %	90,54 %
<b>VPP (%)</b>	38,7 %	18,8 %	13,8 %	12,5 %
<b>VPN (%)</b>	99,5 %	100,0 %	98,0 %	94,4 %
<b>AUC (%)</b>	93,0 %	92,1 %	75,9 %	38,4 %
<b>Valeur diagnostic</b>	Excellente	Excellente	Bonne	Faible



### **II.3. DONNÉES CHEZ LES MÈRES :**

#### **II.3.1. Données sociodémographiques :**

##### **II.3.1.1. Groupe I (nouveau-nés suspects) :**

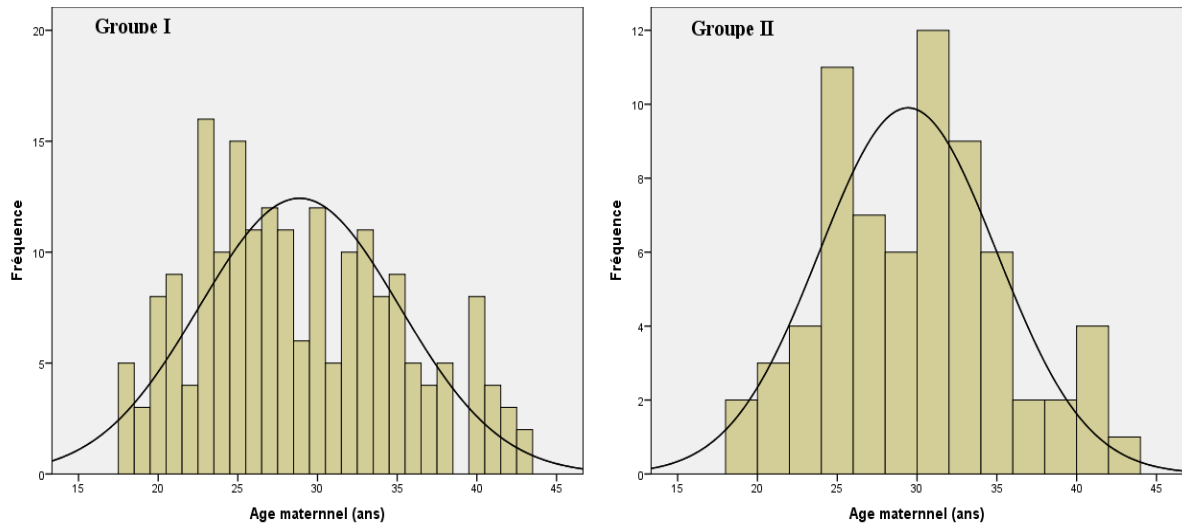
Selon le Tableau II.10 et la Figure II.18, les mères du groupe I avaient une moyenne d'âge de  $28,87 \pm 6,291$  ans. La plus jeune avait 18 ans et la plus âgée avait 43 ans. Plus de la moitié soit 51,3 % des mères avaient un âge entre 20 et 29 ans et 36 % avaient un âge entre 30 et 39 ans. 8,6 % avaient un âge supérieur à 40 ans et 4,1% inférieur à 20 ans. La Figure II.19 (à gauche) montre que 98,5 % de ces mères étaient des femmes au foyer. Quarante-huit pour cent (48,0 %) venaient de la commune de Sétif alors que 52,0 % venaient des autres communes de la Willaya de Sétif (voir Figure II.20 à gauche).

##### **II.3.1.2. Groupe II (nouveau-nés témoins) :**

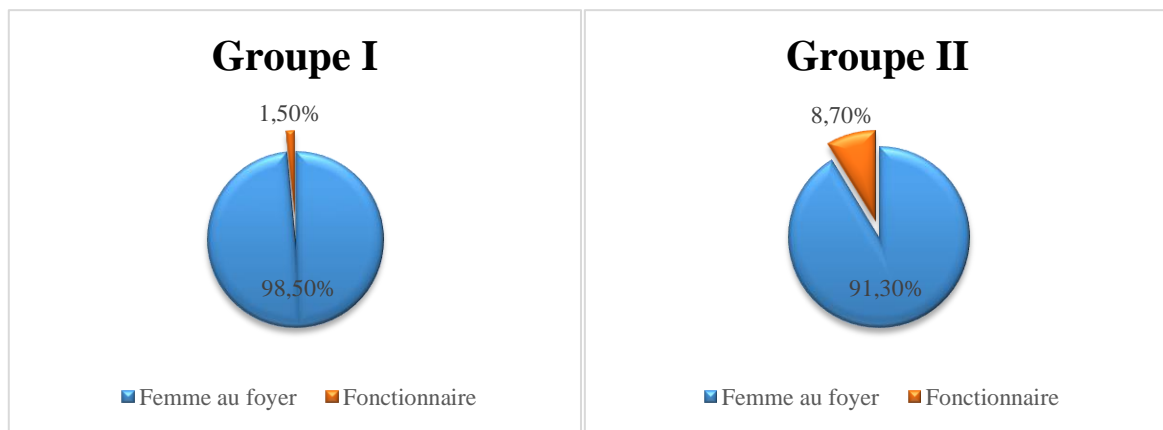
Concernant le groupe II, la moyenne d'âge maternel était de  $29,22 \pm 5,623$  ans avec des extrêmes de 19 ans et 42 ans dont 2,9 % était inférieur à 20 ans et 7 % supérieur à 40 ans. La majorité des mères avaient un âge de 20-29 ans ou de 30-39 ans avec des pourcentages respectifs de 47,8 % et 42 % (voir Tableau II.10 et Figure II.18 à droite). La figure II.19 (à droite) montre un taux de 91,3 % de femmes au foyer. Un taux de 56,5 % des mères de ce groupe venaient de la commune de Sétif par contre 43,5 % venaient des autres communes de la Willaya de Sétif (voir Figure II.20 à droite).

**Tableau II.10** : Données sociodémographiques et médico-obstétricales des mères

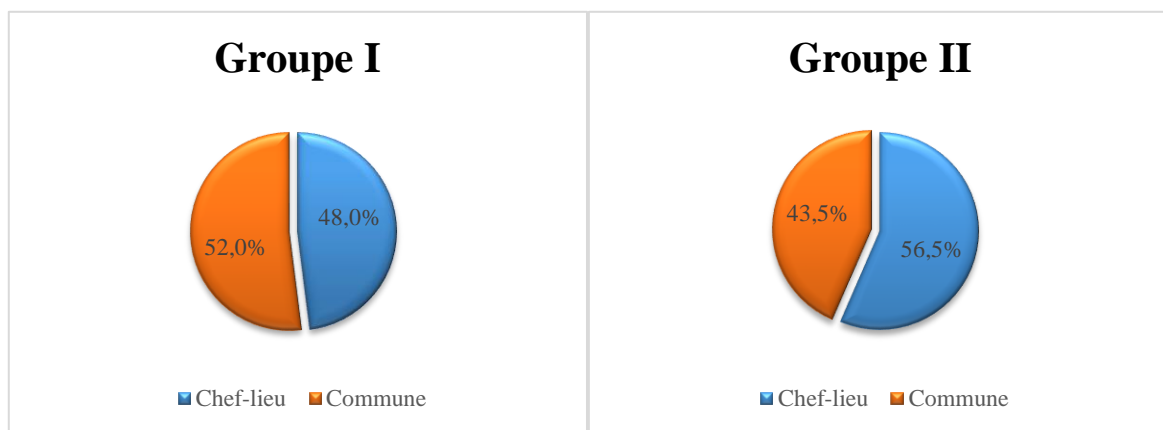
Variables		Groupe I		Groupe II		P
		Intervalle	Moyenne $\pm$ SD	Intervalle	Moyenne $\pm$ SD	
Age (ans)		18 - 43	28,87 $\pm$ 6,291	19 - 42	29,22 $\pm$ 5,623	0,079
Température (°C)		36 - 40	37,52 $\pm$ 0,828	37 - 38	37,41 $\pm$ 0,495	0,164
Gestité		1-7	2,34 $\pm$ 1,55	1-9	2,68 $\pm$ 1,52	0,115
Parité		0 - 6	1,08 $\pm$ 1,368	0 - 6	1,30 $\pm$ 1,298	0,556
Antécédent	Césarienne	0 - 1	0,10 $\pm$ 0,297	0 - 2	0,12 $\pm$ 0,365	0,354
	Avortement	0 - 2	0,18 $\pm$ 0,492	0 - 2	0,29 $\pm$ 0,571	0,089



**Figure II.18 : Répartition des mères selon l'âge.**



**Figure II.19 : Répartition des mères selon la profession.**



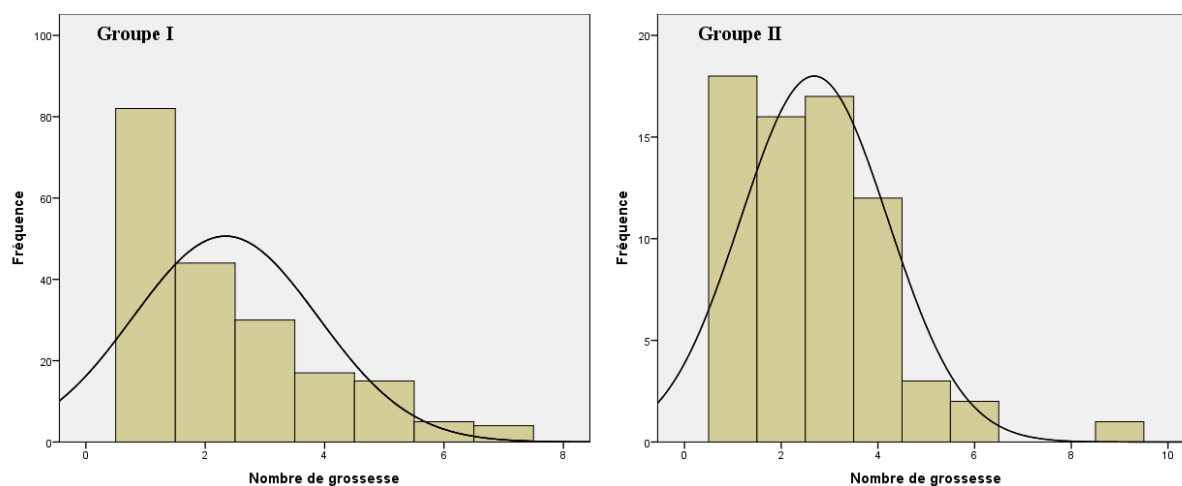
**Figure II.20 : Répartition des mères selon la région.**

### II.3.2. Données médico-obstétricales :

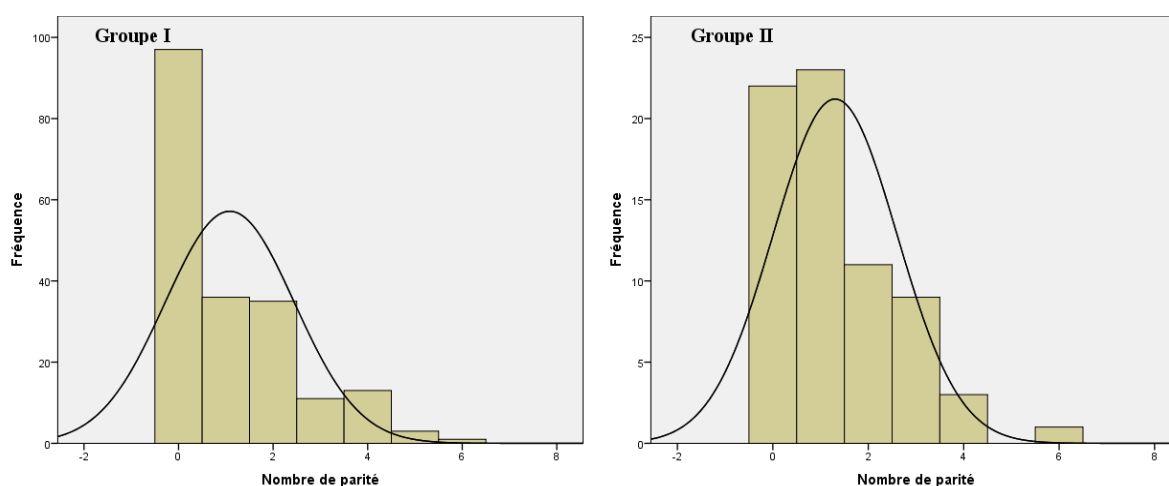
#### II.3.2.1. Groupe I (nouveau-nés suspects) :

Le Tableau II.10 et les Figures II.21, 22, 23 et 24 (à gauche) montrent que la gestité variait entre 1 et 7 avec une moyenne de  $2,34 \pm 1,552$ . Plus de la moitié soit 59,9 % des mères étaient multigestes et 40,1 % étaient primigestes. Ces mères avaient une moyenne de parité de  $1,08 \pm 1,368$ , des moyennes d'antécédents d'accouchement par voie haute et/ou d'avortement de  $0,10 \pm 0,297$  et  $0,16 \pm 0,476$  respectivement. La parité variait entre 0 et 6 dont la majorité soit 48,7 % des cas (N = 96) étaient des nullipares, le tiers soit 34,5 % (N = 68) étaient des multipares et 16,8 % (N = 32) de primipares. Un seul antécédent d'accouchement par voie haute était retrouvé chez 9,6 % des mères. L'antécédent d'avortement était noté chez 13,7 % dont 9,1 % un seul avortement et 4,6 % deux avortements. 5,1% de ces femmes souffraient d'un travail long et difficile avec accouchement instrumental dans un seul cas (voir Figure II.25). Quatre cas de présentation de siège ont été observés. Aucun cas de grossesse gémellaire n'a été remarqué dans ce groupe.

L'analyse des critères anamnestiques nous a permis d'identifier cinq principaux facteurs de risque chez les mères du groupe I (voir Figure II.26). Un liquide amniotique teinté et/ou fétide a été observé chez 55,6 % des mères dont 40,2 % présentaient un liquide verdâtre, 13,3 % un liquide jaunâtre et 2,1 % un liquide méconial. L'infection urogénitale au troisième trimestre de la grossesse a été retrouvée chez 50,8 % des mères dont seulement 27,9 % ont reçu un traitement. Concernant la durée de la rupture des membranes par rapport au début du travail, dans 37,3 % des cas la rupture des membranes était prolongée dont 23,5 % une RPM entre 12 h et 24 h et 13,8 % une RPM  $\geq 24$  h. La majorité soit 72,73 % ont reçu une antibioprofylaxie anténatale. La température corporelle frontale pendant l'accouchement était anormale chez 18,8 % des femmes dont 12,2 % présentaient une hyperthermie alors que 6,6 % présentaient des hypothermies. La moyenne était de  $37,52 \pm 0,828$  °C avec une valeur minimale de 36 °C et une valeur maximale de 40 °C (voir Tableau II.10 et Figure II.27 à gauche). Tous ces éléments appartiennent aux critères majeurs (grade A), sauf pour le liquide amniotique teinté et/ou fétide et la RPM entre 12 h et 24 h.



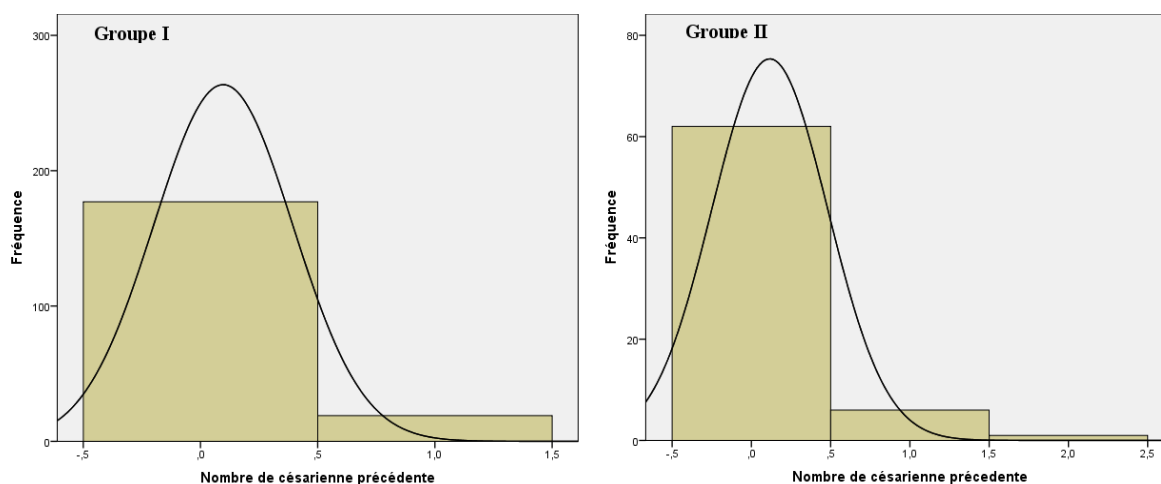
**Figure II.21 :** Répartition des mères selon la gestité.



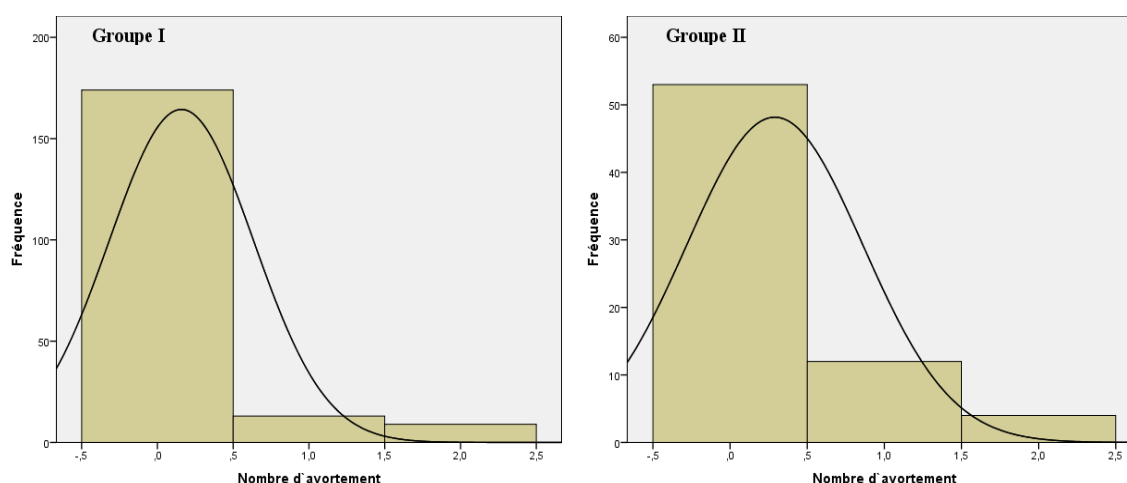
**Figure II.22 :** Répartition des mères selon la parité.

### II.3.2.2. Groupe II (nouveau-nés témoins) :

Les mères du groupe témoins avaient des moyennes de gestité, de parité, d'antécédents d'accouchement par voie haute et d'antécédents d'avortement respectives de  $2,68 \pm 1,53$ ,  $1,30 \pm 1,298$ ,  $0,12 \pm 0,365$  et  $0,29 \pm 0,571$ . La gestité variait entre 1 et 9 avec 68,1 % des femmes étaient multigestes et 31,9 % étaient primigestes (voir Tableau II.10 et Figure II.21 à droite). Pour la parité, l'intervalle était entre 0 et 6 avec la majorité des femmes étaient soit des nullipares ou des primipares (37,7 % et 36,2 % respectivement) et 26,1 % étaient des multipares (voir Tableau II.10 et Figure II.22 à droite). Un antécédent d'accouchement par voie haute a été retrouvé chez 10,1 % des mamans du groupe témoins (8,7 % un seul antécédent et 1,4 % deux antécédents, voir Figure II.23 à droite).

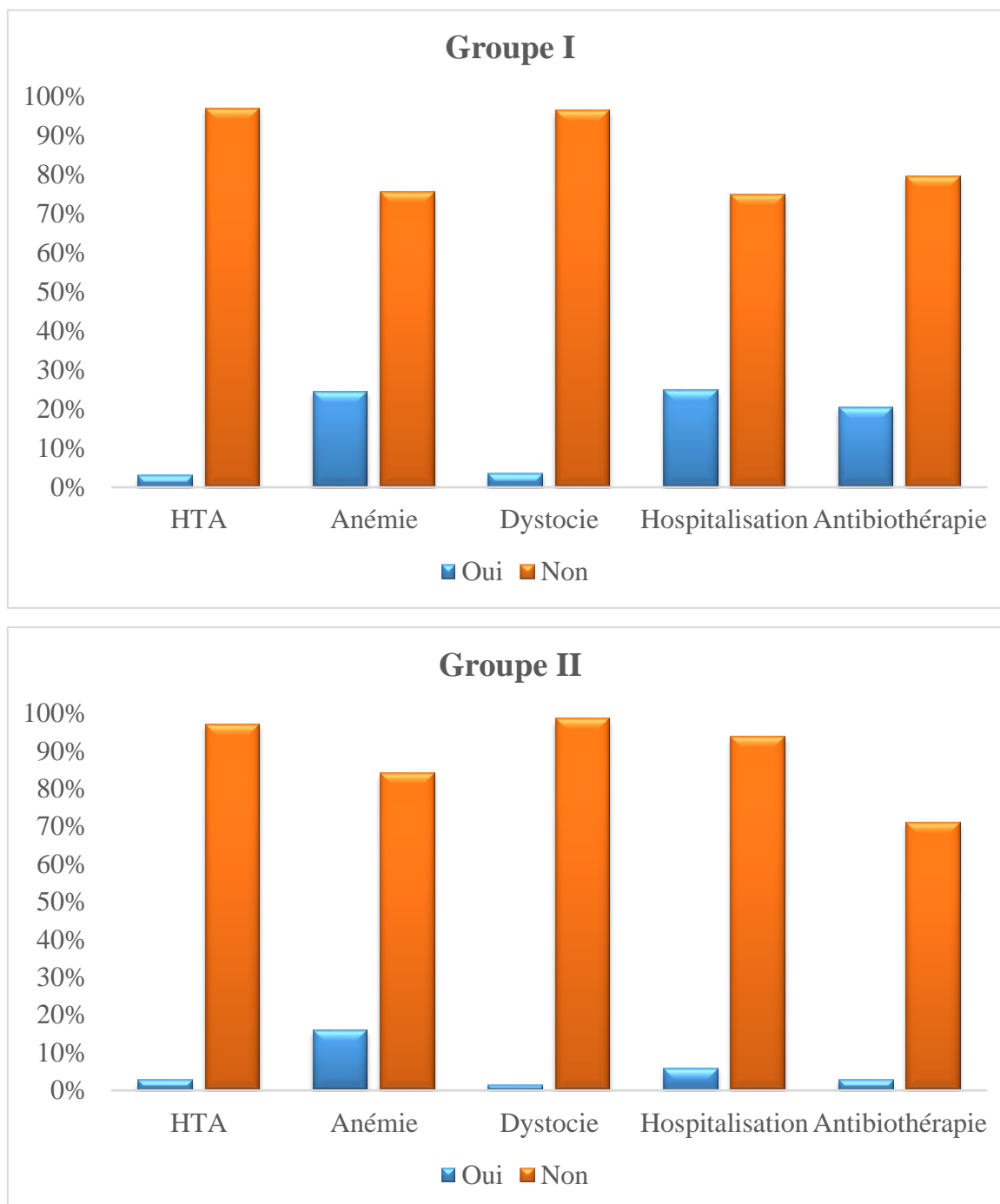


**Figure II.23 :** Répartition des mères selon l'antécédent d'accouchement par voie haute.

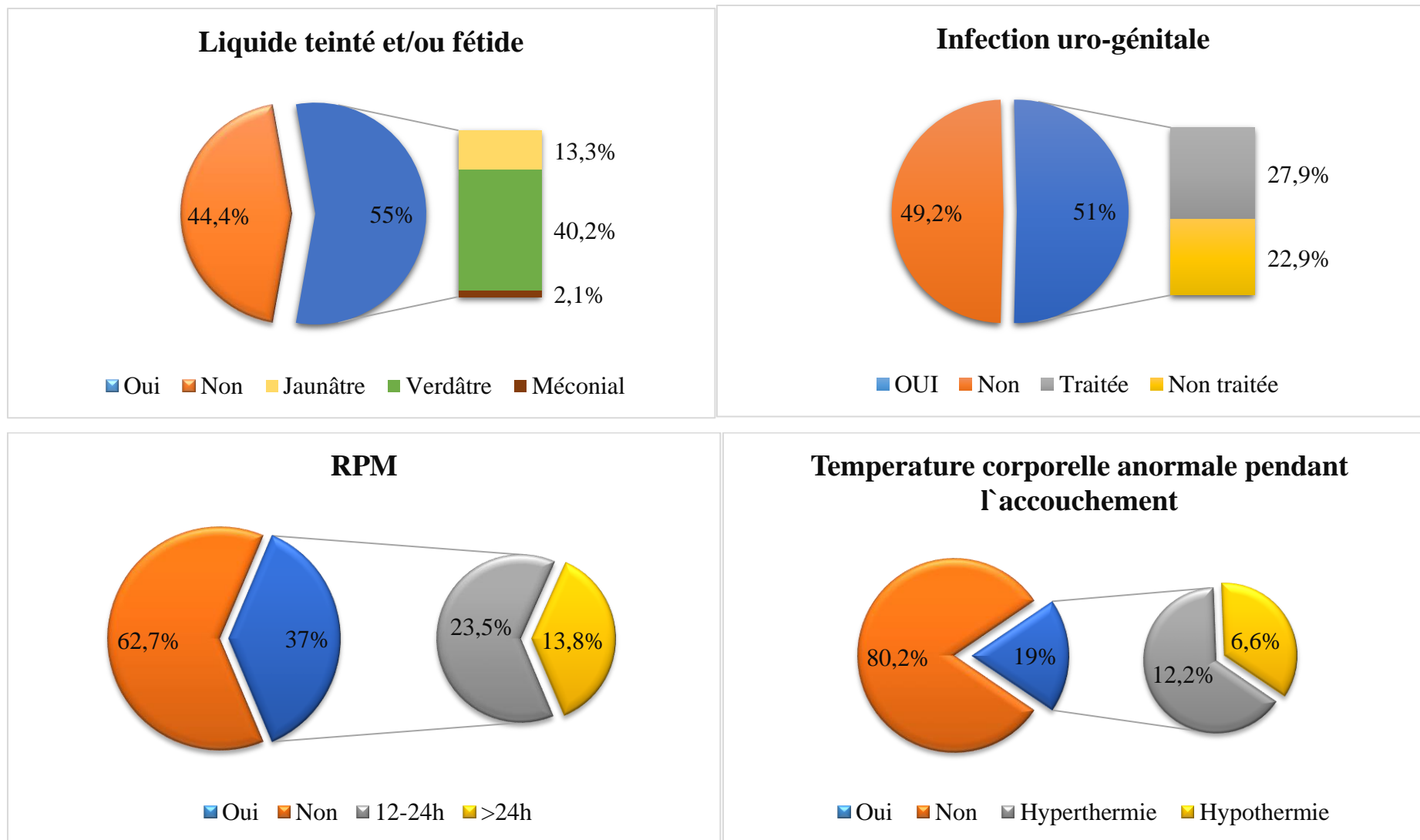


**Figure II.24 :** Répartition des mères selon l'antécédent d'avortement.

15,9 % des mères avaient un seul antécédent d'avortement et 5,8 % avaient deux antécédents d'avortement (voir Figure II.24 à droite). Un seul cas de grossesse gémellaire a été retrouvé et une seule femme souffrait d'une dystocie et l'accouchement était non instrumental (voir Figure II.25). Un seul cas de présentation de siège a été observé. Les mères du groupe II n'avaient aucun des facteurs de risque de l'infection néonatale discutés précédemment. La température corporelle frontale de ces mères mamans était entre 37-38 °C avec une moyenne de  $37,41 \pm 0,495$  °C (voir Tableau II.10 et Figure II.27 à droite).

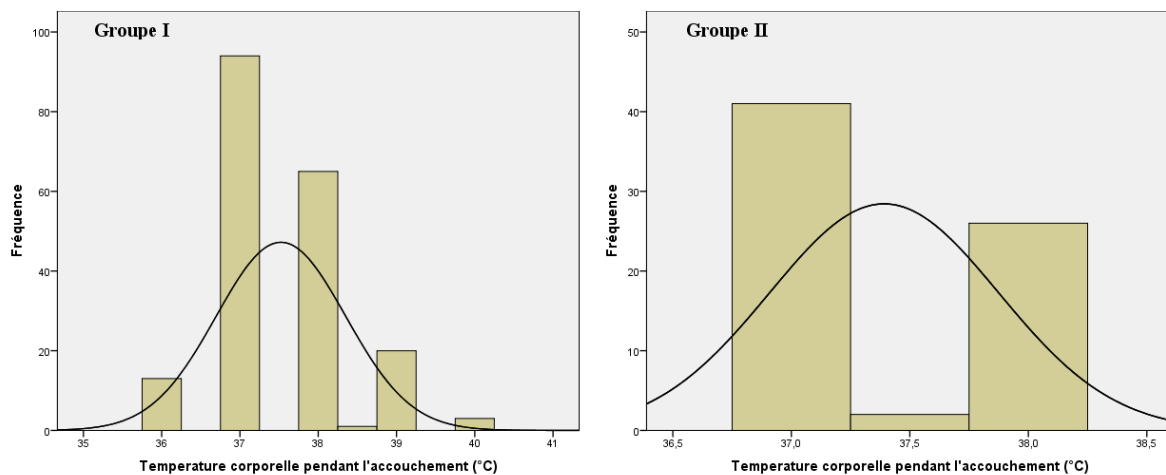


**Figure II.25 :** Répartition des mères selon l'historique médico-obstétricale.



**Figure II.26 :** Répartition des mères du groupe I selon les facteurs de risque.





**Figure II.27 :** Répartition des mères selon la température corporelle pendant l'accouchement.

Les histogrammes de la Figure II.25 et le Tableau II.11 montrent que 24,5 % des femmes du groupe I contre 15,9 % du groupe II souffraient d'une anémie connue et traitée. L'hypertension artérielle était présente chez 3,1 % des femmes du groupe I contre 2,9 % des femmes du groupe II. Un cas souffrait d'une stérilité de 05 ans, un autre cas souffrait de la maladie de Crohn et 05 cas de goître. L'hospitalisation durant le dernier trimestre a été retrouvée chez 25,0 % des femmes du groupe I et chez 7,2 % des femmes du groupe II. Les motifs d'hospitalisation étaient une RPM (N =33), un oligoamnios (N =2), une HTA gravidique (N =2), un hématome rétroplacentaire (N =1), un dépassement de terme (N =9) pour le groupe I et un oligoamnios (N =2), une HTA gravidique (N =1), un dépassement de terme (N =2) pour le groupe II. 21,8 % des mères du groupe I ont pris des antibiotiques durant le dernier trimestre surtout pour traiter des angines contre seulement 4,3 % des mamans du groupe II.

**Tableau II.11** : Risque infectieux en rapport avec les antécédents obstétricaux

<b>Variables</b>	<b>Groupes</b>	<b>Groupe I</b>	<b>Groupe II</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC à 95 %</b>
	<b>HTA</b>	6,6 %	2,9 %	0,570	1,358	[0,520-10,765]
	<b>Anémie</b>	31,4 %	11,8 %	0,002	1,710	[1,515-7,801]
	<b>Accouchement dystocique</b>	5,1%	1,4 %	0,376	2,519	[0,457-28,941]
	<b>Hospitalisation durant le dernier trimestre</b>	25,0 %	7,2 %	0,001	5,417	[1,613-11,132]
	<b>Antibiothérapie durant le dernier trimestre</b>	20,4 %	2,9 %	0,001	8,590	[1,840-20,505]

### II.3.3. Différences entre les groupes et estimation des risques :

Selon les Tableaux II.10 et II.11, aucune différence statistique significative ( $P > 0,05$ ) n'a été remarquée entre le groupe des cas et le groupe de témoins dans l'âge maternel, le nombre de parité, le nombre de césariennes précédentes, la présence d'un antécédent d'avortement, la présence d'une HTA, la présence d'une anémie et en cas d'accouchement dystocique. Alors qu'une différence statistiquement significative entre les deux groupes dans l'hospitalisation et l'antibiothérapie durant le dernier trimestre a été remarquée ( $P = 0,001$ ).

Nous avons noté aussi une association statistiquement significative entre certains antécédents obstétricaux et la survenue de l'INP ( $p < 0,05$ ). Les valeurs de P sont montrées dans le Tableau II.12. Il existe une association entre l'infection néonatale précoce et l'infection urogénitale au cours du dernier mois de grossesse notée dans 48,0 % chez les mamans des nouveau-nés suspects. La rupture prématurée des membranes d'une durée entre 12h et 24h a été enregistré dans 23,5 % des cas. Alors qu'une rupture prématurée des membranes d'une durée supérieure ou égale à 24h a été observé dans 13,8 % chez les mamans des nouveau-nés du groupe I. Un liquide amniotique teinté et/ou fétide a été répertorié dans 55,6 % des cas. Ces antécédents semblent corrélés positivement à la survenue d'une infection néonatale précoce et ont été retenus comme facteurs de risque dans l'avènement de l'infection chez le nouveau-né issu de cette grossesse.

**Tableau II.12 :** Estimation du risque des différents facteurs de risque recensés dans le groupe des nouveau-nés suspect d'infection néonatale (groupe I)

<b>Variables</b>	<b>Pourcentage (%)</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>
<b>RPM <math>\geq</math> 12 h</b>	23,5	0,000	1,793
<b>RPM <math>\geq</math> 24 h</b>	13,8	0,001	1,676
<b>Liquide teinté et/ou fétide</b>	55,6	0,000	1,460
<b>Infection uro-génitale</b>	48,0	0,000	1,408
<b>Hyperthermie</b>	12,2	/	/
<b>Hypothermie</b>	6,6	/	/

Vue les valeurs d'Odds ratio (OR) présentées dans le Tableau II.12, le risque d'infection néonatale précoce est respectivement 1,8 fois élevé en cas de présence de rupture prématurée des membranes entre 12 h et 24 h avant l'accouchement (RPM  $\geq$  12 h, OR = 1,793) ; 1,7 fois élevé en présence de rupture prématurée des membranes de plus de 24 heures avant

l'accouchement (RPM  $\geq$  24 h, OR = 1,676) ; 1,4 fois élevé en présence d'un liquide amniotique teinté et/ou fétide ou d'une infection urogénitale durant le dernier trimestre de la grossesse (OR = 1,460 et 1,408 respectivement). Ce risque est aussi augmenté en cas de présence d'une hypertension artérielle ou d'anémie au cours de la grossesse (OR = 1,4 et 1,7 respectivement), en cas d'un travail long et difficile (OR = 2,519). Le risque d'infection est très élevé durant l'hospitalisation ou en cas de prise d'antibiotiques au cours du dernier trimestre de la grossesse (OR = 5,417 et 8,590 respectivement).

C'est ainsi qu'une identification des nouveau-nés à risque sur la base des antécédents obstétricaux maternels permettrait une intervention en amont et donc une approche efficiente dans la prévention des conséquences liées à l'infection du nouveau-né.

Autrement, le Tableau II.13 montre le taux de nouveau-nés qui ont eu une CRP positive à 12 h après la naissance en fonction des différentes données chez la mère. Un taux élevé de nouveau-nés avec une CRP positive sont nés d'une mère souffrant d'une HTA, un liquide teinté et/ou fétide ou une hyperthermie au cours de l'accouchement. La présence d'infection urogénitale, d'accouchement dystocique, d'anémie d'antibiothérapie au cours du troisième trimestre de la grossesse n'a pas augmenté le taux de positivité de la CRP.

Les mères femmes au foyer et qui venaient des autres communes de la Willaya de Sétif ont plus de tendance d'avoir des nouveau-nés avec une CRP  $\geq$  18.

**Tableau II.13 :** Tableau croisé taux de CRP \* différentes données chez la mère du groupe I (N =196)

		<b>Taux de CRP</b>	
		<b>&lt; 18</b>	<b>≥ 18</b>
<b>RPM ≥ 12 h (%)</b>	<b>Oui</b>	93,5 %	6,5 %
	<b>Non</b>	93,3 %	6,7 %
<b>RPM ≥ 24 h (%)</b>	<b>Oui</b>	92,6 %	7,4%
	<b>Non</b>	93,5 %	6,5 %
<b>Liquide teinté et/ou fétide (%)</b>	<b>Oui</b>	90,8 %	9,2 %
	<b>Non</b>	96,6 %	3,4 %
<b>Infection uro-génitale (%)</b>	<b>Oui</b>	94,7 %	5,3 %
	<b>Non</b>	92,2 %	7,8 %
<b>Température corporelle maternelle (%)</b>	<b>Normale</b>	93,1 %	6,9 %
	<b>Hyperthermie</b>	90,9 %	9,1 %
	<b>Hypothermie</b>	100,0 %	0,0 %
<b>HTA (%)</b>	<b>Oui</b>	83,3 %	16,7 %
	<b>Non</b>	93,7 %	6,3 %
<b>Anémie (%)</b>	<b>Oui</b>	95,8 %	4,2 %
	<b>Non</b>	92,6 %	7,4 %
<b>Accouchement dystocique (%)</b>	<b>Oui</b>	100,0 %	0,0 %
	<b>Non</b>	93,1 %	6,9 %
<b>Hospitalisation durant le dernier trimestre (%)</b>	<b>Oui</b>	93,9 %	6,1 %
	<b>Non</b>	93,2 %	6,8 %
<b>Antibiothérapie durant le dernier trimestre (%)</b>	<b>Oui</b>	95,0 %	5,0 %
	<b>Non</b>	92,9 %	7,1 %
<b>Région (%)</b>	<b>Chef-lieu</b>	94,7 %	5,3 %
	<b>Commune</b>	92,2 %	7,8 %
<b>Profession (%)</b>	<b>FAF</b>	93,3 %	6,7 %
	<b>Fonctionnaire</b>	100,0 %	0,0 %

### **III.DISCUSSION :**

#### **III.1. LIMITATIONS DE L'ÉTUDE :**

En outre, la petite taille de l'échantillon des cas d'IN est également une limite qui a contribué au manque de puissance et de significativité de certaines analyses par sous-groupes. Malgré certaines limites, la méthodologie de notre étude lui confère une réelle crédibilité.

Le nombre limité de nouveau-nés inclus dans cette étude est dû à plusieurs raisons. Des difficultés rencontrées durant la réalisation de ce travail n'ont pas manqué, on peut citer ;

- Plusieurs échantillons du sérum étaient inappropriés (hémolysées ou de volume insuffisant).
- La réalisation d'un prélèvement chez le nouveau-né est difficile, parfois même impossible vue la fragilité de leurs veines. Ainsi, le volume du sang prélevé est souvent insuffisant pour faire l'analyse biologique.
- Un certain nombre de mamans ont été programmées en urgence pour un accouchement par voie haute.
- Vue leur coût élevé, les deux marqueurs étudiés (PCT et IL-6) restent indisponibles en routine. Le manque de réactifs explique le faible pourcentage de réalisation de ces deux examens. Toutefois, le nombre était adéquat pour la réalisation de l'étude.
- Les problèmes analytiques (problèmes liés à l'automate, la calibration ou au volume insuffisant d'échantillon).
- L'absence d'une collaboration obstétrico-pédiatrique efficace particulièrement pour la réalisation d'interview et la collecte des prélèvements.
- N'oublions pas les préoccupations variées et les charges pédagogiques de l'enseignant-chercheur limitant sa disponibilité dans des horaires durant la journée et l'indisponibilité durant la nuit.

#### **III.2. SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE :**

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été choisis en se basant sur les données retrouvées dans la littérature. Plusieurs études scientifiques ont montré que la prévalence des infections néonatale augmente chez les nouveau-nés prématurés et de faibles poids à la naissance (2,3,11,16,19,51,84,173–175). Belachew *et al* (1) dans une récente revue de la littérature ont mentionné que le risque d'infection est 1,42 fois plus élevé chez les nouveau-nés d'un poids à la naissance inférieur à 2500 g et ce risque est 3,36 plus élevé chez les prématurés. Cela peut

être expliqué par l'immaturation du système immunitaire et certains organes particulièrement le foie chez les prématurés (2,33), un déficit dans la capacité de synthèse des marqueurs pro-inflammatoires chez les prématurés peut être évoquée (2). Les auteurs décrivaient également des variations du taux de la procalcitonine en rapport avec l'âge gestationnel du nouveau-né, complexifiant encore son interprétation (23). En outre, Wang *et al* (176) ont trouvé que les nouveau-nés qui ont un âge gestationnel  $< 34$  SA ont un niveau de PCT plus élevé que les nouveau-nés qui ont un âge gestationnel  $\geq 34$  SA. Autrement, Chiesa *et al* (82) a signalé dans sa revue de la littérature que l'interleukine-6 est beaucoup plus exprimée chez les nouveau-nés prématurés. De ce fait, les nouveau-nés prématurés ( $< 37$  SA) ou qui ont un faible poids à la naissance ( $\leq 1500$ ) ont été exclus de notre étude pour avoir des résultats homogènes et comparables et éliminer cette variabilité liée à la prématurité et au faible poids à la naissance.

Une étude chinoise réalisée sur 691 nouveau-nés à tout âge confondu a montré que le seuil de la PCT dans le diagnostic des infections néonatales précoces varie en fonction de l'âge post-natal (176).

L'ensemble des nouveau-nés de notre étude ont été recrutés immédiatement après la naissance (le premier jour de vie). Les prélèvements du sang veineux pour le dosage de PCT et d'IL-6 ont été réalisés 3-4 h après la naissance chez tous les nouveau-nés recrutés. Cela nous permet aussi d'éviter les variabilités liées à l'âge post-natal et à l'augmentation physiologique durant les 24 premières heures de vie chez les nouveau-nés signalée par certains auteurs (4,84). Notre méthode de recrutement nous a permis de laisser suspecter un tableau d'infection materno-fœtale (Age post-natal  $< 3$  jours).

En revanche, les nouveau-nés présentant des malformations congénitales apparentes peuvent avoir des fonctions internes touchées (169). Ces nouveau-nés ont été exclus pour éliminer la possibilité d'avoir des taux de PCT et d'IL-6 perturbés à cause d'une perturbation hormonale et/ou enzymatique associée à la malformation. Ces nouveau-nés doivent être étudiés dans un groupe à part. Selon Eschborn *et al* (84), le taux de la CRP et de la PCT peuvent être faussement négatifs en cas d'immaturation du foie et de dysfonctionnement multiples des organes.

Plusieurs études ont montré que l'accouchement par césarienne diminue le risque de contamination par une infection et le taux de mortalité des nouveau-nés (2). A l'inverse, l'accouchement par voie vaginale augmente le risque de transmission des infections par voie verticale (177). Certaines études ont montré que le mode d'accouchement influence le taux de

la procalcitonine et de l'interleukine-6 (82,147). Par contre d'autres études ont trouvé que le mode d'accouchement n'a aucune influence sur le taux de ces paramètres (84). Pour notre étude, nous n'avons pris que les nouveau-nés nés par voie basse.

Certaines études ont montré l'existence d'une relation entre le diabète maternel et l'augmentation de la survenue des infections néonatales (178). La présence d'un diabète pendant la grossesse indique un mode d'accouchement par voie haute (179–181). Cependant, les nouveau-nés dont la maman est diabétique ont été exclus de notre étude.

Notre étude n'est pas exhaustive, cependant les données recueillies ne permettent pas de calculer l'incidence et le taux de mortalité et de morbidité. Des études portant sur un nombre plus important sont souhaitées.

### **III.3. DONNÉES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ :**

#### **III.3.1. Données anthropologiques :**

Notre étude a montré que les données sociodémographiques chez les nouveau-nés dont l'âge gestationnel, le sexe et le poids à la naissance n'ont pas une influence statistiquement significative sur la survenue de l'infection et le taux de la procalcitonine et l'interleukine-6. Ces résultats sont en concordance avec les résultats de quelques études qui ont trouvé que les niveaux de la PCT et de l'IL-6 ne sont pas modifiés par le sexe (84), le poids de naissance du nouveau-né (84) ou son âge gestationnel (63). Safeena *et al* (14), n'ont pas remarqué une différence significative dans la survenue de l'infection et le poids à la naissance entre le groupe des cas et le groupe des témoins.

Par contre, une étude à l'hôpital de Dodoma portant sur 322 nouveau-nés à tout âge gestationnel et post-natal confondu a montré que l'infection néonatale précoce est significativement associée à l'âge gestationnel et le poids à la naissance (6). Certaines études ont montré que l'infection néonatale est fréquente chez les nouveau-nés du sexe masculin ( $P < 0,05$ ) (16,18,19,182). D'autres études ont trouvé que le niveau de la procalcitonine varie en fonction du poids, d'âge gestationnel et post-natal (84,169). Le taux de procalcitonine diminue pour chaque 100 g de poids et chaque semaine d'âge gestationnel (84).

Cette variabilité dans les résultats est probablement associée aux caractéristiques de la population étudiée. Certaines études ont pris des nouveau-nés à toute âge gestationnel, post-natal et poids confondu.



### III.3.2. Données cliniques :

Les nouveau-nés étaient symptomatiques dans 9,6% des cas. Ils présentaient une détresse respiratoire dans 7,7 % des cas, un ictère dans 5,1% des cas et des lésions cutanées chez un seul cas (0,5 %). La présence d'une détresse respiratoire à la naissance a été également mentionnée par Folquet *et al* (183) et Masanja *et al* (6). Cette situation impose l'existence d'une structure de réanimation adéquate. En outre, les données de certaines études indiquent que la détresse respiratoire est fréquente en cas de rupture prématurée des membranes et sa fréquence est proportionnelle à la durée d'ouverture de ces derniers (21,59).

Nous avons aussi trouvé une association significative entre un IA < 7 et la survenue de l'infection néonatale précoce avec un risque de 3,3 plus élevé. Selon les études de Jabiri *et al* (19) et Gebremedhin *et al* (184) un IA < 7 est significativement liée à l'infection néonatale précoce. Yismaw *et al* (3) dans son étude a trouvé que les nouveau-nés qui ont un faible indice d'APGAR à la naissance sont 2,7 fois plus à risque d'infection. Nous avons trouvé un risque plus élevé dans notre étude.

### III.3.3. Données paracliniques :

Le bilan biologique couplé à l'anamnèse et à la clinique permet de poser le diagnostic d'infection bactérienne.

Bromiker *et al* (185) et Popescu *et al* (8) ont montré que les limitations de la bactériologie résumées dans une mauvaise sensibilité, le nombre important de faux positifs liés à une contamination, le nombre important de faux négatifs liés à des infections localisées nécessitant toujours un traitement antibiotique, un prélèvement de volume important (11) réalisé par un personnel de santé compétant dans des conditions d'hygiène minutieuses limite son utilisation dans le diagnostic précoce des infections bactériennes néonatales. Cependant, la bactériologie n'est pas toujours positive chez les nouveau-nés infectés et n'est pas toujours négative chez les nouveau-nés non infectés (8,14,87). Le taux de positivité des cultures chez les nouveau-nés souffrant d'infection néonatale précoce est faible (126). Safeena *et al* (14), ont évoqué le problème du manque d'un consensus pour la définition de l'infection néonatale et ils se sont posé la question à propos des résultats de la bactériologie. Dans leur étude, ils ont trouvé que seulement 8,3 % des nouveau-nés infectés ont une culture positive. Alors que la majorité (91,7 %), ont été désigné comme cliniquement infectés car ils ont une culture négative. Pareillement, selon l'étude de Bocoum, seulement 15 % des hémocultures sont revenues

positives (18) chez des nouveau-nés admis pour des INP. En effet, le taux de documentation des bactériémies en néonatalogie est de l'ordre de 45 % dans les pays développés (18). Une étude en Cameroun a trouvé que sur 104 prélèvements seulement 25 se sont avérés positifs (9). Paimode *et al* (5) ont trouvé un taux de positivité de 23,18 %. Les examens microbiologiques des prélèvements périphériques sont aujourd'hui non recommandés par les experts de l'AAP ou par la NICE anglaise (23).

D'autre part, contrairement à la CRP, la bactériologie n'est pas disponible en routine dans le laboratoire de biologie du centre mère et enfant de Sétif et elle n'est pas réalisable chez toute la population d'étude (les nouveau-nés témoins et asymptomatiques). L'absence de l'examen bactériologique constitue une limitation pour la confirmation de l'infection chez les nouveau-nés étudiés. Toutefois, le dosage de la CRP constitue aussi un examen de référence. Seule l'interprétation des données de l'hémogramme et le dosage de la CRP ont fait partie de notre étude. Ainsi, les nouveaux marqueurs évalués dans notre travail ont été comparés aux résultats de la CRP.

Certains auteurs exigent la documentation bactériologique des infections, mais la plupart adoptent des définitions plus simples des infections non microbiologiquement documentées en proposant des définitions à partir de critères cliniques et biologiques. Dans notre étude, la définition d'un cas d'infection néonatale a été établi en se basant sur des critères communs qui devaient respecter à la fois la pratique de nos cliniciens et les ressources de notre unité, en particulier en ce qui concerne les méthodes d'investigation et les techniques des laboratoires. Nous avons retenu, en concertation avec l'équipe médicale de l'unité de néonatalogie, que tout nouveau-né qui va mal ou toute anomalie dans les données paracliniques telles que l'hémogramme et surtout la CRP, apparus dès la naissance, doit, jusqu'à preuve du contraire, faire suspecter une infection néonatale précoce sans confirmation bactériologique.

### **III.3.3.1. Numération formule sanguine (NFS) :**

Certains de nos examens sont de réalisation facile telle que la NFS, cependant sa contribution au diagnostic d'infection néonatale est faible dans notre étude. Nous n'avons pas trouvé une différence significative des taux de globules blanc, de plaquettes et d'hémoglobine entre le groupe des nouveau-nés suspects et le groupe des nouveau-nés témoins. Bocoum dans sa thèse (18), a signalé que ces anomalies hématologiques étaient inconstances, peu précoces et aspécifiques chez les nouveau-nés infectés âgés de 0 à 3 jours . L'élévation du taux de globules

blancs est aussi un marqueur non spécifique d'une inflammation systémique (55). Les études ayant évalué les performances du nombre des globules blanc pour prédire l'infection néonatale précoce ont également montré des résultats médiocres (12,68).

Au premier jour après la naissance, les moyennes physiologiques des GB, PLT et HGB sont de  $17,2 \pm 7,5$ ,  $242 \pm 46$  et  $17,6 \pm 2$  respectivement (18). Dans notre étude, nous avons trouvé une moyenne du taux des GB de  $15,95 \pm 6,02$  chez le groupe des cas vs  $15,55 \pm 5,00$  chez le groupe des témoins. La moyenne du taux des PLT chez le groupe des cas était de  $272,96 \pm 62,87$  vs  $255,05 \pm 66,23$  chez le groupe des témoins. Les moyennes du taux d'hémoglobine chez le groupe des cas et le groupe des témoins étaient respectivement  $15,95 \pm 2,09$  et  $16,20 \pm 1,70$ . Bocoum *et al* (18) ont trouvé des résultats proches chez les nouveau-nés admis au service de néonatalogie pour un infection néonatale précoce soit des moyennes du taux de GB, PLT et HGB de  $15,22 \pm 9,92$ ,  $216,22 \pm 87,72$  et  $16,43 \pm 2,65$  respectivement. Le taux de nouveau-nés infectés souffrant d'une anémie est de 16,7 %. Dans notre étude, nous avons trouvé un taux proche (14,2 %) mais l'anémie était aussi présente chez les nouveau-nés témoins (27,5%). L'anémie a été aussi retrouvée par d'autres chercheurs avec un OR de 0,823 (68). Dans l'étude Bocoum, l'hyperleucocytose était observé chez 12,3 %, la leucopénie chez 6,6 % et la thrombopénie chez 25,6 % (18). Alors que, nous n'avons trouvé aucun cas de leucopénie ni de thrombopénie chez les nouveau-nés suspects d'INP et l'hyperleucocytose a été retrouvé chez seulement 1,5 % des nouveau-nés suspects contre 1,4 % des nouveau-nés témoins. Ces résultats sont différents parce que nous avons exclu les nouveau-nés prématurés alors que Bocoum, dans son étude, a pris des nouveau-nés à tout âge gestationnel confondu (l'anémie, l'hyperleucocytose, la leucopénie et la thrombopénie étaient fréquentes chez les prématurés).

La séquence chronologique classique de la réponse leucocytaire à l'infection est la suivante : ça commence par une neutropénie puis une myélémie et enfin une polynucléose neutrophile. La neutropénie est un phénomène assez précoce de durée généralement courte, elle est liée au trapping des polynucléaires neutrophiles sur le lieu de l'infection. L'apparition de formes jeunes de leucocytes dans la circulation sanguine traduit la forte stimulation médullaire, elle précède et accompagne l'hyperleucocytose. Ainsi, la constatation d'une neutropénie ou d'une hyperleucocytose et/ou d'une myélémie sont des marqueurs d'infection qui ont été étudiés au cours de la période néonatale au début des années 1970. Cependant, ces marqueurs ont une fiabilité très limitée pour différentes raisons ; il existe une évolutivité physiologique du nombre des polynucléaires neutrophiles et plus généralement des leucocytes au cours des premiers jours

de vie, ainsi qu'une variabilité liée à l'âge gestationnel. Ainsi, les taux de leucocytes du nouveau-né doivent être interprétés en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal, selon des normes qui ont été établies.

Cette variabilité physiologique associée à la variabilité liée au stade évolutif de l'infection rend difficile l'interprétation des chiffres des polynucléaires neutrophiles à cet âge de la vie et ce, d'autant plus que l'hémolyse, une toxémie maternelle, une fièvre maternelle, une souffrance fœtale aiguë peuvent modifier le taux de leucocytes circulant (18). La myélémie, présence de formes jeunes de la lignée blanche (myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes, « bands cells ») dans la circulation sanguine, existe normalement chez le nouveau-né. La valeur seuil de normalité se situe entre 5 et 10 % du taux des leucocytes circulants, selon que l'on souhaite une meilleure sensibilité ou spécificité. Certains auteurs se sont intéressés au rapport neutrophile immatures/neutrophiles totaux avec une valeur seuil de 20 % (12,14,98,99). Quoiqu'il en soit, la myélémie est un phénomène fugace que l'on ne peut pas mettre en évidence si le prélèvement sanguin est fait trop tôt ou trop tard par rapport au moment du début du phénomène infectieux. Dans notre série, l'hémogramme est réalisé chez tous les nouveau-nés inclus, des anomalies sont retrouvées dans le groupe des nouveau-nés suspects comme dans le groupe des nouveau-nés témoins. A noter que la myélémie et la neutropénie n'ont pas été recherchées dans notre étude.

### **III.3.3.2. Protéine C réactive (CRP) :**

La mesure de la CRP est préconisée comme un moyen anodin et pratique pour guider le diagnostic chez les nouveau-nés suspects d'IMF dans notre étude. Pareillement, plusieurs études se sont aussi basées sur le dosage de la CRP sérique comme un test de discrimination (22,68,126). Les auteurs ont même suggéré que certains nouveau-nés parmi ceux ayant une CRP positive avec une bactériologie négative pouvaient être réellement infectés (14). Plusieurs performances à des valeurs seuils hétérogènes ont été rapportées dans la littérature (voir Tableau II.4). Une méta-analyse a rapporté une sensibilité de 69 % et une spécificité de 77 % pour un seuil de 10 mg/L de la CRP dans le diagnostic des infections néonatales et a conclu que la CRP de 24 heures est fiable chez les nouveau-nés asymptomatiques, quelle que soit l'anamnèse infectieuse (18,186). En 2019, Chiu *et al* dans leur étude rétrospective, ont trouvé qu'une valeur de CRP > 25 mg/L peut prédire avec une grande précision les infections bactériennes chez les nouveau-nés fébriles (68). L'étude de Hamiel *et al* a montré que la CRP à une valeur supérieure à 46,1 mg/L est bon marqueur d'infection bactérienne (106).

Un dosage répété de la CRP (2-3 fois) améliore sa valeur diagnostic au cours des infections néonatales (84,149). Des études ont trouvé que le taux de CRP augmente en cas de RPM, l'administration anténatale de stéroïdes et d'antibiotiques et en cas d'accouchement par voie basse (84).

Dans notre étude cas-témoins, on a observé une différence significative entre les deux groupes dans le taux de CRP. Cela a été aussi retrouvé par Safeena *et al* (14). Le taux de positivité dans notre étude est de 7,6 % alors que Bocoum *et al* (18) ont trouvé un taux plus élevé (13,7 %). Des valeurs négatives de la CRP sont bonnes pour exclure l'INP (4).

### III.3.3.3. Procalcitonine (PCT) :

Plusieurs études portant sur l'évaluation du dosage de la procalcitonine dans la prédiction des infections néonatales ont été réalisées dans divers pays. Toutefois, notre étude est la première à évaluer les performances de la procalcitonine en Algérie. Nous avons montré que le dosage de la procalcitonine a une très bonne valeur diagnostic pour distinguer les nouveau-nés infectés de ceux non infectés dans les infections néonatales précoces, quel que soit le type de prélèvement. A l'exception de Huetz *et al* (13) et Frerot *et al* (165) qui ont trouvé que le dosage de la procalcitonine dans le sang du cordon ombilicale a une faible valeur diagnostic à cause d'une sensibilité limitée (Sensibilité = 42 % et 69 % respectivement), les autres auteurs ont attribué une bonne valeur diagnostic au dosage de la procalcitonine dans le sang du cordon ombilicale ou dans le sang veineux du nouveau-né ( voir Tableaux II.14 et II.15). Cela concorde bien avec nos résultats.

Trois revues systématiques de la littérature ont montré une grande hétérogénéité de performances (seuil, sensibilité, spécificité, VPP, VPN, AUC) de la procalcitonine dans le diagnostic de l'infection néonatale précoce (41,84,115). Les valeurs seuils retrouvées à partir des courbes ROC variaient entre 0,004 - 100 ng/mL (84). La sensibilité et la spécificité varient de 28,4 à 100 % et de 8 à 100 % respectivement (84). Les VPP et les VPN varient entre 50 et 100 (84). L'AUC est entre 0,5 et 0,8. Les études citées dans ces revues s'appuyaient sur différentes techniques de dosage, différentes valeurs seuils, différents critères de jugement d'infection, différents types d'infection (tardive ou précoce), différents temps de prélèvement et différentes populations ont été étudié, ce qui explique leurs résultats hétérogènes. Autrement, Wang *et al* (176), ont mis en évidence pour la procalcitonine à  $t < 12$  h, une sensibilité de 68,8 % et une spécificité de 85,1 %. A  $t \geq 12$  h, la sensibilité est de 73,7 % et la spécificité est de 88,3 %.

**Tableau II.14** : Performances du dosage de la PCT dans le sang du cordon dans la prédiction des infections néonatales

Étude	N	AG	ER	Technique	Seuil	Sen	Spé	VPP	VPN	AUC	Valeur	Réf
Adouani <i>et al</i> (2020), <u>Algérie</u>	265	≥ 37	CRP ≥ 18 mg/L	ECLIA	0,595	92,3	91,8	38,7	99,5	93	Bonne	/
Huetz <i>et al</i> (2020), <u>France</u>	3051	> 36	Bactériologie CRP ≥ 20 mg/L	ECLIA	0,6	42	98,7	26,3	99,2	/	Faible	(13)
Frerot <i>et al</i> (2019), <u>France</u>	186	24-27	Bactériologie CRP ≥ 10 mg/L	IF	0,7	69	70	45,3	90,4	75	Faible	(165)
Oria de Rueda Salguero <i>et al</i> (2017), <u>Espagne</u>	136	Tout	Bactériologie CRP H <sub>6-12</sub> ≥ 15 mg/L, H <sub>24</sub> ≥ 20 mg/L	ECLIA	0,6	100	95,2	62,5	100	96,9	Bonne	(66)
<p><b>TP</b> : Type du prélèvement, <b>N</b> : nombre, <b>AG</b> : âge gestationnel, <b>AP</b> : âge post-natal, <b>IN</b> : Infections néonatales, <b>INP</b> : Infections néonatales précoces, <b>INT</b> : Infections néonatales tardives, <b>Sen</b> : Sensibilité, <b>Spé</b> : Spécificité, <b>VPP</b> : Valeurs prédictives positives, <b>VPN</b> : Valeurs prédictives négatives, <b>CJ</b> : Critères de jugement, <b>ER</b> : Examen de référence, <b>IF</b> : Immunofluorescence.</p>												

**Tableau II.15** : Performances du dosage de la PCT dans le sang veineux dans la prédiction des infections néonatales

Étude	Type	N	AG	AP	Critère	ER	Technique	Seuil	Sen	Spé	VPP	VPN	AUC	Valeur	Réf
Adouani <i>et al</i> (2020), Algérie	Pro	265	≥ 37	J0	INP	CRP ≥ 18 mg/L	ECLIA	1,12	100	80,5	18,8	100	92,1	Bonne	/
Liu <i>et al</i> (2020), Chine	Rétro	131	Tout	> J3	INT	Bactériologie CRP > 33,27 mg/L	ECLIA	0,93	96,2	96,4	/	/	97,9	Bonne	(63)
Paimode <i>et al</i> (2020), Inde	Pro	440	Tout	Tout	IN	Bactériologie	/	0,1	58,8	92	/	/	/	Bonne	(5)
Rashwan <i>et al</i> (2019), Egypte	Pro	168	Tout	Tout	IN	Bactériologie	ELISA	0,389	97	100	100	93,7	/	Bonne	(121)
Ahmed <i>et al</i> (2019), Egypte	Pro	60	Tout	≤ J3	INP	Bactériologie	ELISA	2,3	72,2	80,9	61,9	87,2	79,8	Bonne	(111)
Charles <i>et al</i> (2018), Inde	Pro	75	Tout	Tout	IN	Bactériologie	ELISA	1,32	88,9	80,3	/	/	/	Bonne	(85)
Mahendiran <i>et al</i> (2017), Inde	Pro	70	≥ 37	J0	INP SAM	Bactériologie CRP > 6 mg/L	ELISA	0,1 1,1	90 40	8 86	/	/	53	Bonne	(149)
He <i>et al</i> (2017), Chine	Pro	151	≥ 34	≤ J3	INP	Bactériologie CRP > 10 mg/L	ECLIA	0,5	86,8	57,8	62,8	84,2	72,3	Bonne	(126)
Maamouri <i>et al</i> (2017), Iran	Pro	100	≥ 37	≥ J2	IN	CRP > 6 mg/L	Immuno-métrie	/	92	89	85	83	/	Bonne	(22)

Concernant les études récemment publiées qui ont évalué la procalcitonine dans le sang veineux, selon l'étude de Liu *et al* (63), le taux de la procalcitonine sérique augmente significativement chez les nouveau-nés présentant un tableau d'infection néonatale tardive d'origine bactérienne alors que ceux qui présentent un tableau d'infection néonatale tardive d'origine fongique n'ont pas un taux de PCT significativement élevé par rapport aux nouveau-nés témoins. La valeur seuil pour le diagnostic des infections néonatales tardives d'origine bactérienne était 0,93 ng/mL, l'aire sous la courbe était 0,979, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement 96,2 % et 96,4 %. Nous avons trouvé une valeur seuil proche (1,12 ng/mL) avec une meilleure sensibilité (100 %).

Une étude en Inde a évalué le rôle de la procalcitonine dans la différenciation des nouveau-nés infectés de ceux non infectés chez 70 nouveau-nés souffrant d'un syndrome d'aspiration méconiale (SAM). Ils ont trouvé que la moyenne de la procalcitonine chez les nouveau-nés infectés n'était pas significativement différente de celle chez les nouveau-nés non infectés. Une mauvaise spécificité (8 %) a été retrouvée à un seuil de 0,1 ng/mL. La sensibilité était de 90 % avec une AUC de la courbe ROC de 0,530. A une valeur seuil de 1,1 ng/mL, les sensibilité et spécificité étaient 40 % et 86 % respectivement. Ils ont conclu que la procalcitonine a une mauvaise valeur diagnostic dans l'infection chez les nouveau-nés nés avec un syndrome d'aspiration méconiale (149). Les performances à un seuil de 1,12 ng/mL retrouvés dans notre étude sont meilleures. A l'exception de Charles *et al* (85) et Ahmed *et al* (111), les autres auteurs ont trouvé des valeurs seuils plus faibles ( voir Tableau II.15).

Autrement, le dosage de la procalcitonine dans le sang du cordon ombilical a aussi montré d'intérêt (voir Tableau II.14). Une étude française récente portant sur 3080 nouveau-nés à terme a proposé un algorithme de décision en s'appuyant sur le résultat du dosage de la procalcitonine dans le sang du cordon ombilical (13). Cet algorithme a pu aider le clinicien dans le diagnostic des infections néonatales précoces et minimiser l'antibiothérapie injustifiée chez 39 % des nouveau-nés à risque. Cette étude a admis une valeur seuil de 0,6 ng/mL avec une sensibilité de 42 % et une spécificité de 98,7 %, des valeurs prédictives positives et négatives de 26,3 % et 99,2 % respectivement. Dans cette étude, le seul cas prouvé infecté par une culture de liquide gastrique positive 10 h après la naissance en montrant la présence des SGB était asymptomatique à la naissance (13). Ce nouveau-né a été traité par amoxicilline et amikacine. Ce seuil de positivité au sang du cordon ombilical a été admis par Diakité *et al* (59) et Oria de



Rueda Salguero *et al* (66). Frerot *et al* (165), dans leur étude, ont aussi trouvé une valeur seuil proche mais avec des performances limitées.

Dans notre étude, nous avons trouvé le même seuil pathologique (0,595 ng/mL) de la procalcitonine au sang du cordon comme meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Les performances diagnostiques ont été jugées prometteuses avec des meilleurs résultats (sensibilité=92,3 %, spécificité=91,8 %, VPP=38,7 % et VPN=99,5 %). Cela montre que le dosage de la procalcitonine dans le sang du cordon apporte une aide précieuse dans le diagnostic et le traitement des infections néonatales bactériennes précoces.

Nous avons trouvé des faibles valeurs prédictives positives (38,7 %) mais des bonnes valeurs prédictives négatives (99,5 %). Ce résultat a été aussi observé par d'autres auteurs (voir Tableau II.14). En raison de sa bonne valeur prédictive négative, la PCT est excellent pour exclure l'infection en cas de valeurs normales. Yen *et al* (40) ont aussi rapporté que la valeur prédictive négative du dosage de la procalcitonine est acceptable. Mintegi *et al*, ont aussi montré qu'une valeur de PCT sérique inférieure à 0,5 ng/mL avec une CRP inférieure à 20 mg/L permettent au clinicien d'éviter une antibiothérapie en toute sécurité (187).

De nombreux chercheurs se sont intéressés à la comparaison entre le dosage de la CRP et la procalcitonine comme marqueur de l'infection néonatale (10,63,84,85,121,188). La majorité de ces études ont montrés que la valeur diagnostic de la procalcitonine est meilleure que celle de la CRP dans le diagnostic des infections néonatales (68,106). Certaines études ont montrés que la spécificité de la CRP est identique ou même meilleure dans le diagnostic des infections néonatales tardives particulièrement les infections localisées (84,85,106,149). Ainsi, la procalcitonine constitue à l'heure actuel un excellent marqueur biologique (84), cependant elle est beaucoup moins utilisée que le dosage de la CRP (68). Charles *et al* (85) propose la conjonction du dosage de la procalcitonine au dosage de la CRP pour améliorer les performances. Nous n'avons pas pu faire la comparaison des performances de la CRP et de la PCT puisque nous avons utilisé une méthode semi-quantitative pour le dosage de la CRP.

Quelques études ont évalué l'utilité de la procalcitonine dans le suivi thérapeutique des infections (4,13,87,151,152). Gregoriano *et al* (87) ont rapporté un seuil de procalcitonine sérique de 0,5 ng/mL pour guider le traitement antibiotique des infections. Un taux de PCT < 0,5 ng/mL reflète l'efficacité du traitement. Nous n'avons pas pu faire le suivi thérapeutique car le taux d'incidence des infections est faible dans notre population d'étude.

### III.3.3.4. Interleukine-6 (IL-6) :

Le nombre d'études se penchant sur l'évaluation de l'utilité du dosage de cette cytokine dans le diagnostic des infections néonatales restent limité par comparaison au nombre d'études évaluant la CRP ou la procalcitonine. Chiesa *et al* (82) ont signalé une élévation significative du taux de l'interleukine-6 après la naissance qui peut témoigner une agression bactérienne. Cependant, ce taux doit être interprété en fonction de l'âge gestationnel et l'âge post-natal (82). Dans cette même revue de la littérature, les auteurs ont mentionné que le taux élevé de l'interleukine-6 peut prédire l'infection intra-utérine menant souvent à une rupture prématurée des membranes et une prématurité spontanée. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une influence significative de l'âge gestationnel, l'âge post-natal sur le taux de l'interleukine-6 car nous avons pris des nouveau-nés à terme à leur premier jour après la naissance.

L'interleukine-6 a été évaluée par quelques chercheurs dans quelques séries de petite taille mais ses performances diagnostiques pour prédire la survenue d'une infection néonatale précoce restent modestes (voir Tableau II.16) (41,82,115,153). Memar *et al*, dans une récente revue de littérature, ont rapporté que la valeur seuil de l'interleukine-6 varie entre 10 et 70 pg/mL avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 84 % (115).

Concernant les études évaluant l'utilité du dosage de l'interleukine-6 dans le sang veineux, He *et al* ont trouvé une valeur seuil de 75,4 pg/mL avec une sensibilité de 64,7 % et une spécificité de 69,9 % (126). Alors que Ahmed *et al* ont trouvé une valeur seuil plus faible de 24 pg/mL avec une meilleure sensibilité de 94,4 % et une spécificité plus faible soit 52,4 % (111). Ils ont conclu que la valeur diagnostic du dosage de l'interleukine-6 dans le sang veineux du nouveau-né pour le diagnostic de l'infection néonatale est faible à cause d'une mauvaise sensibilité et/ou spécificité. Nous avons aussi trouvé une faible valeur diagnostic de l'interleukine-6 du sang veineux à cause d'une faible AUC (38,4 %) et une mauvaise sensibilité de 20 % à une valeur seuil de 38,4 pg/mL. Cette valeur de sensibilité n'est pas acceptable cliniquement. Alors que la spécificité dans notre étude était bonne (90,5 %). Les VPP retrouvées dans notre étude sont faibles (12 %) par rapport à celles rapportées par He *et al* (63,8 %) et Ahmed *et al* (45,9 %)(111,126). Nos VPN (94,4 %) sont comparables à celles retrouvées par Ahmed *et al* (95,7 %).

**Tableau II.16** : Performances du dosage de l'interleukine-6 dans la prédiction des infections néonatales

Étude	TP	Type	N	AG	AP	CJ	ER	Technique	Seuil	Sen	Spé	VPP	VPN	AUC	Valeur	Réf
<i>Adouani et al (2020), Algérie</i>	Sang veineux	Prospective	265	$\geq 37$	J0	INP	CRP $\geq 18$ mg/L	Immuno-enzymatique	38,4	20	90,5	12,5	94,4	38,4	Faible	/
<i>He et al (2017), Chine</i>			151	$\geq 34$	$\leq J3$		CRP > 10 mg/L	Multiplex bead array	75,4	64,7	69,9	63,8	70,7	70,6		(126)
<i>Ahmed et al (2019), Egypte</i>			60	Tout		Bactériologie	ELISA	24	94,4	52,4	45,9	95,7	75,1	(111)		
<i>Rashwan et al (2019), Egypte</i>			168	Tout	Tout	IN		Bactériologie	22	82,35	100	100	93,7	/	(121)	
<i>Adouani et al (2020), Algérie</i>			Sang du cordon	Rétro	265	$\geq 37$	J0	INP	CRP $\geq 18$ mg/L	Immuno-enzymatique	54,89	80	66,2	13,8	98	75,9
<i>El bakry et al (2016), Egypte</i>	75	< 37			Bactériologie CRP	ELISA			47,5	98,3	93,9	98,3	93,3	90	(153)	
<i>Steinberger et al (2014), Autriche</i>	218				Bactériologie CRP $\geq 8$ mg/L				15,85	73,3	84	46,7	94,4	81	(189)	
<i>Cobo et al (2013), Espagne</i>	176				Bactériologie				38	83	82	30	98,1	91	(190)	

Par contre, Rashwan *et al* (121) ont trouvé que l'interleukine-6 du sang veineux est un bon test dans la prédiction des infections néonatales à une valeur seuil plus faible de 22 pg/mL. A cette valeur seuil, la sensibilité est de 82,35 % et la spécificité est de 100 %. Les VPP et les VPN sont respectivement de 100 % et de 93,7 %.

Autrement, nous avons remarqué que la valeur diagnostic du dosage de l'interleukine-6 dans le sang du cordon ombilicale est meilleure à celle de son dosage dans le sang veineux (AUC = 75,9 % vs 38,4 %). A une valeur seuil de 54,89 pg/mL, la sensibilité est de 80 % et la spécificité est de 66,2 %. Les autres chercheurs ont aussi montré que le dosage de l'interleukine-6 dans le sang du cordon ombilicale a une bonne valeur diagnostic. Les AUC(s) varient entre 81 % et 91 % (voir Tableau II.16). El bakry *et al* (153) ont trouvé une valeur seuil proche à celle retrouvée dans notre étude avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité. Pareillement, Steinberger *et al* (189) et Cobo *et al* (190) remarqué des valeurs seuils plus faibles (15,85 pg/mL et 38 pg/mL respectivement). Steinberger *et al* (189) ont retrouvé une sensibilité inférieure à celle aperçue dans notre étude (73,3 vs 80). Alors que Cobo *et al* (190) ont trouvé une sensibilité comparable (83 vs 80).

A l'exception de l'étude de El bakry *et al*, les autres études ont rapporté des faibles VPP. Nous avons aussi trouvé des faibles VPP (13,8 %). En outre, les valeurs prédictives négatives du dosage de l'interleukine-6 dans le sang du cordon ombilicale retrouvées dans notre étude sont bonnes (98 %). Cela a été également retrouvé par les autres auteurs (voir Tableau II.16).

Cette hétérogénéité dans les résultats est peut-être liée à la population (âge gestationnel, âge post-natal, poids), critères d'inclusion et de jugement, la technique utilisée. Certaines études ont pris des nouveau-nés à tout Age gestationnel confondu. D'autres ont pris des nouveau-nés soit à terme soit préterme séparément. L'âge post-natal a été aussi variable. Certaines études ont évalué le dosage de l'interleukine-6 durant les premières 24 heures après la naissance, alors que les autres études ont évalué son dosage après le premier jour de la naissance. Concernant les critères d'inclusion et d'exclusion, quelques études ont sélectionné la population sur la base des facteurs de risque, d'autres ont fait la sélection sur la base des signe cliniques et/ou biologiques. En plus, la méthodologie du travail, les examens de références utilisés pour confirmer le diagnostic de l'infection et les techniques de dosage varient d'une étude à l'autre.

Un certain nombre d'études ont comparées l'utilité du dosage de l'interleukine-6 et la procalcitonine dans la prédiction des infections néonatales (111,121,126). He *et al* (126), ont

évalué l'apport de plusieurs biomarqueurs dans le diagnostic des infections néonatales précoces. Ils ont conclu que la valeur diagnostic de la procalcitonine sérique est meilleure par rapport à celle de l'interleukine-6 sérique (sensibilité 86,76 vs 64,71, spécificité 57,83 vs 69,88, VPP 62,76 vs 63,77, VPN 84,21 vs 70,74 et AUC 0,723 vs 0,706 respectivement). Rashwan *et al* (121) et Ahmed *et al* (111) ont également confirmé que la procalcitonine sérique est meilleure que l'interleukine-6 sérique dans le diagnostic des infections néonatales. Nous avons trouvé des résultats comparables. Autrement, Steinberger *et al* (189) ont comparé l'interleukine-6 et la procalcitonine dans le sang du cordon ombilicale. Dans cette étude, ils ont conclu que le dosage de la procalcitonine est meilleur dans la prédiction des infections néonatales surtout précoces. Cependant, le dosage combiné de l'IL-6 avec la PCT améliore sa valeur diagnostic (115). Notre étude a trouvé des résultats semblables.

### **III.4. DONNÉES CHEZ LA MÈRE :**

#### **III.4.1. Données sociodémographiques :**

Les deux groupes de notre série d'étude étaient composés principalement de femmes au foyer. Ce taux élevé est dû, probablement à la politique Algérienne qui garantit un accès gratuit aux structures sanitaires publiques. D'autre part, aux moyens financiers des femmes qui ne pouvaient pas s'offrir les services coûteux des cliniques privées.

Nous n'avons remarqué aucune différence significative entre les deux groupes dans l'âge maternel, la région et le niveau éducationnel. Par contre, la profession était significativement différente entre les deux groupes.

Contrairement à notre étude, Jabri *et al* ont trouvé que l'âge maternel inférieure à 20 ans et le niveau éducatif de la mère sont significativement associés à l'infection néonatale ( $p < 0,005$ ) alors que le niveau socio-économique n'est pas associé à l'infection ( $p > 0,005$ ) (19). Le niveau éducationnel de la mère joue un rôle important dans l'identification des signes de danger chez le nouveau-né et sollicitant une assistance médicale rapidement (8). Une étude récente a montré que les mamans qui ont un niveau d'étude secondaire sont 5 fois plus aptes à cerner les signes de danger communiqués par l'OMS (191).

Par contre, certains chercheurs trouvent que le niveau socio-économique, un mauvais suivi de la grossesse et les carences maternelles constituent des facteurs qui favorisent la survenue des infections néonatales (18).

La multiparité a été signalée comme un facteur de risque de la survenue des infections néonatale par certains chercheurs (192). D'autres ont retrouvé des résultats contradictoires (6).

#### **III.4.2. Données anamnestiques et obstétrico-cliniques :**

La recherche des facteurs de risque présente un intérêt certain dans l'étude des infections bactériennes. Ils permettent de sélectionner une population cible. En comparant notre étude à d'autres travaux, nous remarquons que le liquide amniotique teinté et/ou fétide prédomine dans notre étude, ce facteur de risque mineur a été également cité par d'autres auteurs (183). La rupture prématurée des membranes de plus de 12 h est aussi largement retrouvée dans la littérature avec une association statistiquement significative entre celle-ci et la survenue de l'infection (9,19,157). Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, la rupture de la poche des eaux entraîne un risque élevé des infections néonatales précoces. Le liquide amniotique pouvait être colonisé par la flore bactérienne vaginale dès la rupture des membranes (3,57). Il est en outre établi une relation entre l'infection uro-génitale et le risque de rupture avant terme des membranes (193). L'infection uro-génitale a été retrouvée chez 48 % des femmes du groupe I de notre série d'étude. Plusieurs autres auteurs ont mentionné l'association de l'infection uro-génitale avec l'infection néonatale (62).

Masanja *et al* (6) a trouvé qu'en plus de la chorioamniotite (OR=1,9) et la rupture prolongée des membranes (OR=2,8), plus de trois touchés vaginaux pendant le travail (OR=5,178) augmentent le risque de la survenue des infections néonatales précoces. Le nombre de touchés vaginaux n'a pas été étudié dans notre série. Dans la même étude, l'accouchement par voie basse, le liquide amniotique teinté et/ou fétide, l'âge maternel et le nombre de parité ont montré une association à l'infection par le test khi-deux ( $p < 0,005$ ) (6).

Une autre étude réalisé en Ethiopie portant sur 234 nouveau-nés a également montré que les facteurs de risque possible d'infection néonatale sont : une infection urinaire ou sexuellement transmissible [AOR = 5, 23; 95 % IC (1,82, 15,04)], rupture prolongée des membranes [AOR = 7, 43; 95 % IC (2,04, 27,1)], l'endroit de l'accouchement [AOR = 5, 7; 95 % IC (1,71, 19,03)], une fièvre durant le travail [AOR = 6, 1 95 % IC (1,29, 28,31)] (184). Une autre étude à l'hôpital Gondar en Ethiopie a retrouvé une association significative entre la fièvre maternelle intra-partum, la rupture prématurée des membranes de plus de 12 h, l'écoulement vaginal fétide et l'infection néonatale avec des risques respectives de 3,3, 2,7 et 2,7 (3).

Le portage maternelle du streptocoque groupe B (SGB) constitue un facteur de risque majeur dans la survenue d'infections néonatales précoces selon les recommandations de l'ANAES (69). Ce dernier n'a pas été recherché dans notre étude car ce test n'est pas réalisable dans nos laboratoires.

Selon Eschborn *et al* (84), le taux de PCT augmente en cas de RPM, d'administration anténatale de stéroïdes et d'antibiotiques. Mais seule l'association entre RPM et taux élevé de PCT est statistiquement significative.

L'absence de facteur de risque n'exclut pas la survenue d'infections néonatales. Deux cas d'infections néonatales précoces à *E. coli* ont été reportés chez deux nouveau-nés à terme souffrant de détresse respiratoire sans l'observation d'aucun facteur de risque anamnestique (194).

Ainsi, il découle de ces constats que l'infection néonatale précoce ne devrait pas être considéré comme une fatalité étant donné que des actions efficaces et moins coûteuses en aval pourraient permettre la prévention de celle-ci. Il s'agit essentiellement d'une surveillance qualifiée de la grossesse par des consultations prénatales bien conduites et une hygiène de vie conséquente au cours de la gestation (1). Ceci laisse entrevoir qu'en améliorant l'accessibilité aux soins prénatals et en misant sur une éducation sanitaire des femmes sur le comportement à moindre risque pendant la gestation, on pourrait améliorer la morbi-mortalité néonatale par la réduction de la fréquence des infections néonatales précoces bactériennes.

Certains nouveau-nés non infectés qui ont subi une souffrance fœtale ou une sortie difficile avec notion de dystocie ont une CRP ou PCT élevée. Le mécanisme de cette élévation n'est pas encore élucidé mais il est probable que l'hypoxie secondaire au traumatisme lié à la souffrance fœtale et à l'accouchement dystocique en soit responsable.

Une étude récente réalisée au Japon a montré que l'élévation du taux de la PCT et de l'IL-6 dans le sang du cordon ombilical peut orienter le diagnostic de l'IIU. Par contre leur dosage dans le liquide amniotique n'est pas significativement lié à l'IIU (42).

Notre étude a montré que le nombre de parité, le nombre de césarienne précédente ainsi que le nombre d'avortement précédent ne sont pas significativement associés à la survenue de l'infection néonatale précoce. Cela a été confirmé par plusieurs études (1,19).

Des études ont montré que l'incidence des infections néonatales précoces a diminué grâce à l'antibioprophylaxie per-partum chez les mères à risque d'IIU (59,66,97).

Ces résultats, limités par la puissance de notre étude, incitent à poursuivre une analyse sur des échantillons de plus grande taille.

### **CONCLUSION :**

La contribution de la biologie dans le diagnostic de l'infection néonatale doit se baser sur l'utilisation des marqueurs sensibles, spécifiques et surtout de réponse rapide. Le recours au dosage de la procalcitonine et de l'interleukine-6 a pu montrer son impact dans la prédiction des infections néonatales précoces. L'élévation du taux de ces deux marqueurs étudiés est plus précoce que l'élévation du taux du marqueur de référence utilisé en routine (la protéine C-réactive). Cette élévation est significativement associée à la survenue de l'infection. Néanmoins, le dosage de l'interleukine-6 est moins performant que le dosage de la procalcitonine.

La procalcitonine quel que soit dosé dans le sang veineux du nouveau-né ou dans le sang du cordon ombilicale a montré une excellente valeur diagnostic avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité. Cependant, les valeurs prédictives positives sont faibles. Par contre, le dosage de l'interleukine-6 dans le sang du cordon ombilicale a montré une valeur diagnostic modeste mais son dosage dans le sang veineux n'a montré aucune valeur diagnostic dans la prédiction des infections néonatales précoces. Pareillement, les valeurs prédictives positives de l'interleukine-6 du sang du cordon ombilicale sont aussi faibles.

En outre, vu leurs excellentes valeurs prédictives négatives, la procalcitonine et l'interleukine-6 sont performants pour exclure l'infection néonatale au sein d'une population de nouveau-nés suspects. Cela permet d'éviter en toute sécurité une hospitalisation du nouveau-né ainsi qu'une antibiothérapie inutile.



# **CONCLUSION GÉNÉRALE**

Le couple PCT/IL-6 est un marqueur important dans le diagnostic précoce des infections néonatales. Le bon usage de ces deux marqueurs contribue à une meilleure prise en charge du nouveau-né par un diagnostic étiologique précis et précoce de l'infection et la détermination de sa gravité. La procalcitonine permet de distinguer l'inflammation d'origine infectieuse d'autres causes de réactions inflammatoires non infectieuses. Cet apport dans le diagnostic des infections néonatales bactériennes peut être optimisé par un dosage répété de la procalcitonine ou la protéine C-réactive pour suivre l'évolution de la maladie, orienter la stratégie anti-infectieuse, juger son efficacité ou l'adapter en cas de nécessité. Ainsi, l'utilisation de ces marqueurs aide à minimiser les coûts liés aux antibiothérapies probabilistes, mal-adaptées, de longue durée, inutile ou inefficace, la réduction de la durée de l'hospitalisation ou la limitation du recours à certains examens secondaires coûteux. Cela permet d'optimiser des ressources médicales et financières des établissements de santé.

Les facteurs de risque relevés dans notre étude étaient essentiellement d'ordre périnatal. De ce fait, la lutte contre l'infection néonatale impose une réévaluation du système sanitaire Algérien :

1. La prévention et une prise en charge correcte des facteurs de risque infectieux par ;
  - Une sensibilisation de toute femme en âge de procréer des risques et conséquences de l'infection néonatale,
  - Un bon suivi de la femme enceinte au cours de sa grossesse,
  - Une prise en charge adéquate de l'accouchement,
  - La standardisation de dépistage systématique du portage maternel du SGB à 34 - 38 semaines de gestation,
  - La standardisation de la prophylaxie maternelle pendant un minimum de 48 heures à toutes les femmes connaissant un portage vaginal du SGB, une rupture prématurée des membranes ou une fièvre avant ou pendant le travail.
2. La prévention de l'infection à l'aide de moyens simples d'hygiène est aussi indispensable.
3. Le renforcement des établissements sanitaires par un personnel compétent et une meilleure dotation des laboratoires par des techniques moléculaires modernes, en vue d'obtenir des examens précis dans les plus brefs délais.

4. L'élaboration des lignes directives nationales validées par les scientifiques et régulièrement actualisées en fonction du progrès dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des infections néonatales.

5. On insiste également sur l'application des instructions du programme national de périnatalité.

Toutes ces mesures permettront une prise en charge adéquate de l'infection bactérienne néonatale. Ainsi, l'heure est venue de modifier nos habitudes diagnostiques et thérapeutiques de l'infection néonatale précoce. Les infections néonatales peuvent être minimisées grâce à des mesures simples et peu coûteuses.

Enfin, on ne peut pas conclure ce travail sans insister sur l'importance du renouvellement de ce genre de travaux dans les services de néonatalogie de nos hôpitaux pour essayer de dresser un profil global de l'infection néonatale dans notre pays, ce qui permettra de mieux adapter notre stratégie thérapeutique et de mener une politique de prévention bien ciblée pouvant amener à réduire le risque de cette maladie.

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Belachew A, Tewabe T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):55.
2. Crofts KF, Alexander-Miller MA. Challenges for the Newborn Immune Response to Respiratory Virus Infection and Vaccination. *Vaccines.* 2020;8(4):558.
3. Yismaw AE, Abebil TY, Biweta MA, Araya BM. Proportion of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal Intensive care unit Northwest Ethiopia 2017. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):542.
4. ERRAHMI I, Ilias ME. *Protocoles D'antibiothérapie En Néonatalogie : Guide Pratique.* Sidi mohamed ben abdellah; 2019.
5. Paimode SD, Sharma KK, Kour N. A prospective study of inflammatory biomarkers in neonatal sepsis at a tertiary level hospital. *Int J Contemp Pediatr.* 2020;7(4):896.
6. Masanja PP, Kibusi SM, Mkhoi ML. Predictors of Early Onset Neonatal Sepsis among Neonates in Dodoma, Tanzania: A Case Control Study. *J Trop Pediatr.* 2020;66(3):257–66.
7. Raignoux J, Benard M, Huo Yung Kai S, Dicky O, Berrebi A, Bibet L, et al. Test de dépistage rapide intra partum du portage vaginal de streptocoque du groupe B (SGB) pour le repérage des nouveau-nés à risque d'infection néonatale précoce à SGB. Étude observationnelle analytique dans une maternité de type III. *Arch Pediatr.* 2016;23(9):899–907.
8. Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, Chiume M, Lufesi N, Goldfarb DM, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(5):443–52.
9. Kemeze S, Moudze B, Chiabi A, Eposse C, Kaya A, Mbangue M, et al. Profil clinique et bactériologique des infections néonatales bactériennes à l'Hôpital Laquintinie de Douala, Cameroun. *Pan Afr Med J.* 2016;23:97.
10. Quadir AF, Britton PN. Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal

- bacterial infection. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(6):695–9.
11. Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier J-C. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(18):2219–28.
  12. Golding CN, Schaltz-Buchholzer F, Sanca L, Clipet-Jensen C, Benn CS, Au N, et al. Feasibility of manual white blood cell counts as a predictor of neonatal sepsis in a low-resource setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(8):566–74.
  13. Huetz N, Launay E, Gascoin G, Leboucher B, Savagner C, Muller JB, et al. Potential Impact of Umbilical-Cord-Blood Procalcitonin-Based Algorithm on Antibiotics Exposure in Neonates With Suspected Early-Onset Sepsis. *Front Pediatr*. 2020;8:127.
  14. Amber S, . S. Blood culture positivity for the diagnosis of neonatal sepsis: Is it always necessary. *Int J Clin Diagnostic Pathol*. 2020;3(1):215–7.
  15. World Health Organization. Proceedings of the Seventieth World Health Assembly. 2017.
  16. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):F547–53.
  17. Chimhini G, Chimhuya S, Madzudzo L, Heys M, Crehan C, Robertson V, et al. Auditing use of antibiotics in Zimbabwean neonates. *Infect Prev Pract*. 2020;2(2):100046.
  18. Bocoum A. Profil de l'hémogramme des nouveau-nés hospitalisés pour infection maternofoetale dans le service de néonatalogie du CHU Gabriel Touré, Bamako. Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako; 2019.
  19. Jabiri A, Wella HL, Semiono A, Sariah A, Protas J. Prevalence and factors associated with neonatal sepsis among neonates in Temeke and Mwananyamala Hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. *Tanzan J Health Res*. 2016;18(04).
  20. Moni SC, Mollah AH, Banerjee M, Khan TH, Sejuti A, Morshed SS. Neonatal Sepsis: Clinical characteristics, Epidemiology and Antibiotic Sensitivity Pattern of the Bacterial Pathogens in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med J*. 2020;29(2):366–75.

21. Delorme P, Garabedian C. Modalités de naissance en cas de rupture des membranes avant terme non compliquée. *RPC Rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF. Gynécologie Obs Fertil Sénologie.* 2018;46(12):1068–75.
22. Maamouri G, Boskabadi H, Azghandi M, Sayedi SJ, Bagheri F, Boskabadi A. The evaluation of serum procalcitonin levels in neonatal infections. *Int J Pediatr.* 2017;5(7):5287–94.
23. Guen CG-L, Launay É, Boscher C, Caillon J. Le point sur les infections néonatales. *Bull Acad Natl Med.* 2016;200(1):81–90.
24. Bezzaoucha A, El Kebboub A, Aliche A. Évolution de la mortalité néonatale au CHU de Blida (Algérie) de 1999 à 2006. *Bull la Soc Pathol Exot.* 2010;103(1):29–36.
25. Atif ML, Sadaoui F, Bezzaoucha A, Kaddache CA, Boukari R, Djelato S, et al. Prolongation of Hospital Stay and Additional Costs Due to Nosocomial Bloodstream Infection in an Algerian Neonatal Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):1066–70.
26. Rebiahi SA, Rahmoun M, Seddiki SML, Kadi K, Belhadji F, Chabni N, et al. Infections nosocomiales causées par *Staphylococcus aureus* producteur de biofilm dans l'unité de néonatalogie de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant de Tlemcen, Algérie. *J Pediatr Pueric.* 2014;27(5):228–35.
27. Chabni N, Regagba D, Meguenni K, Ghomari SM, Smahi MC. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal polyvalent unit of specialized mother-child hospital Tlemcen in western Algeria, “case-control study.” *J Pediatr Pueric.* 2015;28(2):71–9.
28. Ministère de la santé et de la population et de la réforme hospitalière. Programme National Périnatalité. 2016.
29. Algérie presse service. Le taux de mortalité infantile a diminué à 21 pour mille en 2017. 2018;
30. La Presse Médicale. Lancement du programme national de périnatalité 2016-2020. 2017;
31. El Watan. Lancement de la stratégie de réduction de la mortalité périnatale : Situation préoccupante de la néonatalité. 2017;

32. La Presse Médicale. Réduction de la mortalité néonatale en Algérie à moins de 12 décès en 2030. 2017;
33. Doherty TM, Hu A, Salik I. *Physiology, Neonatal*. StatPearls. StatPearls Publishing LLC; 2021.
34. Van Belkum M, Mendoza Alvarez L, Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cell Mol Life Sci*.2020;77:1209–27.
35. Tirone C, Pezza L, Paladini A, Tana M, Aurilia C, Lio A, et al. Gut and lung microbiota in preterm infants: immunological modulation and implication in neonatal outcomes. *Front Immunol*. 2019;10:2910.
36. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1).
37. Kan B, Razzaghian HR, Lavoie PM. An immunological perspective on neonatal Sepsis. *Trends Mol Med*. 2016;22(04):290–302.
38. Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL, Moldawer LL. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front Pediatr*. 2017;05:14.
39. Borghesi A, Stronati M, Castagnoli R, Ioimo I, Achille C, Manzoni P, et al. Novel approaches to the study of neonatal infections. *Am J Perinatol*. 2018;35(06):570–4.
40. Yen T-Y. How to predict serious bacterial infections in young febrile infants in the emergency department? *Pediatr Neonatol*. 2019;60(2):117–8.
41. Sharma A, Thakur A, Bhardwaj C, Kler N, Garg P, Singh M, et al. Potential biomarkers for diagnosing neonatal sepsis. *Curr Med Res Pract*. 2020;10(1):12–7.
42. Horinouchi T, Yoshizato T, Kozuma Y, Shinagawa T, Muto M, Yamasaki T, et al. Prediction of histological chorioamnionitis and neonatal and infantile outcomes using procalcitonin in the umbilical cord blood and amniotic fluid at birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(4):630–6.
43. Torii Y, Yoshida S, Yanase Y, Mitsui T, Horiba K, Okumura T, et al. Serological



- screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):205.
44. Delco CM. Sepsis néonatal: quelle est la place de la PCR/ESI-MS dans le processus diagnostic? University of Geneva; 2018.
  45. Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Reference ranges for serum immunoglobulin (Igg, iga, and igm) and igg subclass levels in healthy children. *Turkish J Med Sci*.2019;49(2):497–505.
  46. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Advances in neonatal infections. *Am J Perinatol*. 2020;37(S02):S5–9.
  47. DeMoss P, Asfour M, Hersey K. Anti-K1 (Kell) Antibody Expressed in Maternal Breastmilk: A Case Report of a Neonate with Multiple Intrauterine Transfusions and Postnatal Exposure to Kell Antibody in Maternal Breastmilk. Vol. 2017, Case Reports in Pediatrics. 2017.
  48. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017;82(3):387–95.
  49. Biasucci G. Gut perturbation and probiotics in neonatology. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2018;7(2):e070202.
  50. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The “golden Age” of Probiotics: A systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology*. 2017;112(01):09–23.
  51. Gilfillan M, Bhandari V. Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? *Res Reports Neonatol*. 2019;Volume 9:9–20.
  52. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32).
  53. de Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32:100769.

54. Khasawneh W, Kaplan NM, Hayajneh W. Early-onset Neonatal Sepsis in a Premature Infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):466–466.
55. Beucher G, Charlier C, Cazanave C. Diagnosis and management of intra-uterine infection: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12):1054–67.
56. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(4):265–73.
57. Yasmina A, Barakat A. Pre labour rupture of membranes (PROM) at term: prognostic factors and neonatal consequences. *Pan Afr Med J*. 2017;26:68.
58. Vergnano S, Heath PT. Fetal and neonatal infections. *Medicine (Baltimore)*. 2017;45(11):715–22.
59. Diakité FLF, Julé L, Morin L, Boithias C, Mokhtari M. Obstetric attitude to premature rupture of the membranes in the context of late prematurity (34–36 + 6SA) and to become newborns: Monocentric retrospective study in 2017 at the CHU of Bicêtre. *J Pediatr Pueric*. 2019 Oct;32(5):252–8.
60. Mithal LB, Palac HL, Yogev R, Ernst LM, Mestan KK. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants. *PLoS One*. 2017;12(01):e0168677.
61. Kayem G, Sentilhes L, Senat M V., Schmitz T. Preterm Premature Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice — Introduction. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12):994–5.
62. Omran A, Maarroof A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(01):82–7.
63. Liu C, Fang C, Xie L. Diagnostic utility of procalcitonin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *Transl Pediatr*. 2020;9(3):237–42.
64. Ozkan H, Koksall N, Dogan P. The effectiveness of serum amyloid a for prediction of neonatal cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Turk J*

- Pediatr. 2019;61(01):26–33.
65. Yangthara B, Horrasith S, Paes B, Kitsommart R. Predictive factors for intensive birth resuscitation in a developing-country: a 5-year, single-center study. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(4):570–6.
  66. Oria de Rueda Salguero O, Beceiro Mosquera J, Barrionuevo González M, Ripalda Crespo MJ, Olivás López de Soria C. Cord blood procalcitonin in the assessment of early-onset neonatal sepsis. *An Pediatr.* 2017;87(2):87–94.
  67. Sharma D, Khan J, Agarwal S. Salmonella typhi as cause of neonatal sepsis: case report and literature review. *J Matern Neonatal Med.* 2021;34(5):732–5.
  68. Chiu IM, Huang LC, Chen IL, Tang KS, Huang YH. Diagnostic values of C-reactive protein and complete blood cell to identify invasive bacterial infection in young febrile infants. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(2):197–200.
  69. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce ( $\geq 34$  SA). 2017.
  70. Haute Autorité de Santé. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. 2002.
  71. Yudin MH, Money DM. No 211-Dépistage et prise en charge de la vaginose bactérienne pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2017;39(8):e175–83.
  72. Duarte PO, Marcon GEB, Akagi KO, Grillo ZF, Silva BAK da, Dourado DM. Neonatal sepsis: evaluation of risk factors and histopathological examination of placentas after delivery. *Biosci J.* 2019;35(02):629–39.
  73. Galan Henriquez GM, Garcia-Munoz Rodrigo F. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives. *Res Reports Neonatol.* 2017;7(7):41–52.
  74. Bassir A, Dhibou H, Farah M, Mohamed L, Amal A, Nabila S, et al. Vaginal colonization by group B streptococcus among pregnant women in the region of Marrakech. *Pan Afr Med J.* 2016;23:107.
  75. Senat M V., Schmitz T, Bouchghoul H, Diguisto C, Girault A, Paysant S, et al. Term

- Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice — Short Text. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020;48(1):15–8.
76. Lejeune-Sadaa V, Mattuizzi A, Sentilhes L. Normal childbirth: physiologic labor support and medical procedures. Guidelines of the French National Authority for Health (HAS) with the collaboration of the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) and the French College of Midwives. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020;48(12):917–30.
  77. Haute Autorité de Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. 2002.
  78. Girault A. Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice — Methods for Inducing Labor. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020 Jan;48(1):48–58.
  79. Sentilhes L, Sénat M V., Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) — Texte des recommandations (texte court). *Rev Sage - Femme.* 2017;16(4):279–89.
  80. Skoll A, Boutin A, Bujold E, Burrows J, Crane J, Geary M, et al. N° 364 - La Corticothérapie Périnatale Pour Améliorer Les Issues Néonatales. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2018;40(9):1240–62.
  81. Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M, Bestvina T, Pliskova L, Zednikova B, et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. Song Q, editor. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182731.
  82. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine.* 2015;76(1):1–12.
  83. Organisation mondiale de la santé. Prise en charge d'une infection bactérienne potentiellement grave chez le jeune nourrisson lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière est impossible. 2016.

84. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2019;39(7):893–903.
85. Charles MVP, Kalaiivani R, Venkatesh S, Kali A, Seetha KS. Evaluation of procalcitonin as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018;61(1):81–4.
86. JC Mbonicura, C Murekatete, D Kamatari, S Bahimanga, J Niyonkuru RK. Profil épidémiologique et évolutif des urgences chirurgicales digestives non traumatiques de l'enfant au Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge. *Jaccr Africa*. 2020;4(3):493–8.
87. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis*. 2020;12(S1):S5–15.
88. Tziella C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New diagnostic Possibilities for neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2018;35(6):575–7.
89. Sanghavi A, Desai S, Nanavati R, Prabhat D. Correlation of haematological parameters and C-reactive protein between cord blood and first post-natal blood sample in preterm neonates: A prospective observational study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(06):922–7.
90. Lainey É, Fenneteau O. Particularités de la numération formule sanguine et apport de la cytologie en période néonatale. *Rev Francoph des Lab*. 2018;2018(500):36–47.
91. Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, Gando S, Ogura H, Shiraishi A, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thromb Res*. 2019;181:17–23.
92. Matsumoto N, Mori Y. High fibrin/fibrinogen degradation product and D-dimer levels for the diagnosis of invasive group A streptococcal infections during pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2020;47(4):483–9.
93. Manandhar SR, Basnet R. Micro-erythrocyte sedimentation rate in neonatal sepsis of a tertiary hospital: A descriptive cross-sectional study. *J Nepal Med Assoc*. 2020;58(226):377–82.
94. Rabinovici R, Abdullah F, Mathiak G, Feuerstein G. Platelet-activating factor in sepsis: An update. In : *Endotoxin in Health and Disease*. In: CRC Press. 2020. p. 561–79.

95. Nam M, Son BH, Seo JE, Kim IR, Park CK, Kim HK. Improved diagnostic and prognostic power of combined delta neutrophil index and mean platelet volume in pediatric sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(02):223–30.
96. Pamudji KM, Kardana IM. Diagnostic value of mean platelet volume in neonatal sepsis. *Paediatr Indones*. 2019;59(06):289-293.
97. Alshafei A, Hassan M, saba Y El, Khan A, Ahmed M. Mean platelet volume in asymptomatic chorioamnionitis-exposed infants. A retrospective case-control study. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2021;10(1):1–8.
98. Rosenfeld CR, Shafer G, Scheid LM, Brown LS. Screening and serial neutrophil counts do not contribute to the recognition or diagnosis of late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2019;205:105–11.
99. Husnain Ali, Ejaz Hussain, Imran Mahmood Khan, Iqtada Haider Shirazi, Muhammad Imran, Bilal Ahmad. Diagnostic Value of Immature-to-Total Neutrophil Ratio in Neonatal Sepsis. *J Islam Med Dent Coll*. 2019;8(4):166–70.
100. Gultekin-Elbir EE, Genc MR. Tinker, tailor, infection, inflammation. *J Perinat Med*. 2019;47(3):259–61.
101. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015;451:46–64.
102. Tunç T, Polat A, Özdemir R, Kiliçaslan B, Can E, Çelik HT, et al. Assessment of novel biomarkers: STREM-1, pentraxin-3 and pro-adrenomedullin in the early diagnosis of neonatal early onset sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(1):1–8.
103. Sabah Ibrahim BM. Evaluation of Polymorphnuclear Leucocyte Elastase as Diagnostic Tool in Neonatal Sepsis. *Egypt J Hosp Med*. 2018;72(2):4000–4.
104. Iskandar A, Arthamin MZ, Indriana K, Anshory M, Hur M, Di Somma S. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(23):3903–8.
105. Nur Ergor S, Yalaz M, Altun Koroglu O, Sozmen E, Akisu M, Kultursay N. Reference ranges of presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm neonates without

- infection, in relation to gestational and postnatal age, in the first 28 days of life. *Clin Biochem.* 2020;77:7–13.
106. Hamiel U, Bahat H, Kozer E, Hamiel Y, Ziv-Baran T, Goldman M. Diagnostic markers of acute infections in infants aged 1 week to 3 months: A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(1):e018092.
  107. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, Aktas A, Karatekin G, Uluhan R, et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Neonatal Med.* 2015;29(11):1–6.
  108. Ishii M, Hoshina T, Ichikawa S, Shimizu D, Araki S, Kinjo T, et al. The physiological variation in plasma presepsin levels during the early neonatal period. *Tohoku J Exp Med.* 2018;246(3):199–203.
  109. El-Madbouly AA, El Sehemawy AA, Eldesoky NA, Abd Elgalil HM, Ahmed AM. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect Drug Resist.* 2019;12:311.
  110. Miyosawa Y, Akazawa Y, Kamiya M, Nakamura C, Takeuchi Y, Kusakari M, et al. Presepsin as a predictor of positive blood culture in suspected neonatal sepsis. *Pediatr Int.* 2018;60(2):157–61.
  111. Ahmed AM, Mohammed AT, Bastawy S, Attalla HA, Yousef AA, Abdelrazek MS, et al. Serum biomarkers for the early detection of the early-onset neonatal sepsis: A single-center prospective study. *Adv Neonatal Care.* 2019;19(5):E26–32.
  112. Değirmencioğlu H, Ozer Bekmez B, Derme T, Öncel MY, Canpolat FE, Tayman C. Presepsin and fetuin-A dyad for the diagnosis of proven sepsis in preterm neonates. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):695.
  113. Seliem W, Sultan AM. Presepsin as a predictor of early onset neonatal sepsis in the umbilical cord blood of premature infants with premature rupture of membranes. *Pediatr Int.* 2018;60(5):428–32.
  114. Zayed KM, Saad AAEIA, Amin WM, El-Nasr MGA. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Al-Azhar J Pediatr.* 2020;23(02):825–51.

115. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(1):143–53.
116. Khattab AA, El-Mekkawy MS, Helwa MA, Omar ES. Utility of serum resistin in the diagnosis of neonatal sepsis and prediction of disease severity in term and late preterm infants. *J Perinat Med.* 2018;46(8):919–25.
117. Aygun O, Yildiz R. Evaluation of thrombomodulin and pentraxin-3 as diagnostic biomarkers in calves with sepsis. *Vet Med (Praha).* 2018;63(No. 7):313–20.
118. Zonda GI, Zonda R, Cernomaz AT, Păduraru L, Avasiloaiei AL, Grigoriu BD. Endocan - A potential diagnostic marker for early onset sepsis in neonates. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(4):311–7.
119. Zonda GI, Zonda R, Cernomaz AT, Paduraru L, Grigoriu BD. Endocan serum concentration in uninfected newborn infants. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(9):817–22.
120. Tang Z, Qin D, Tao M, Lv K, Chen S, Zhu X, et al. Examining the utility of the CD64 index compared with other conventional indices for early diagnosis of neonatal infection. *Sci Rep.* 2018;8(1):9994.
121. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AEA. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital based study. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(2):149–55.
122. Doughty C, O’Driscoll DN, Smith S, O’Curraín E, Grant T, O’Hare FM, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med.* 2020;1–8.
123. Bourika V, Hantzi E, Michos A, Margeli A, Papassotiriou I, Siahaniidou T. Clinical value of serum amyloid-A protein, high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein-A1 in the diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):749–55.
124. Cordeiro CN, Savva Y, Vaidya D, Argani CH, Hong X, Wang X, et al. Mathematical Modeling of the Biomarker Milieu to Characterize Preterm Birth and Predict Adverse Neonatal Outcomes. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(5):594–601.



125. Silwedel C, Speer CP, Haarmann A, Fehrholtz M, Claus H, Schlegel N, et al. Ureaplasma species modulate cytokine and chemokine responses in human brain microvascular endothelial cells. *Int J Mol Sci*.2019;20(14):3583.
126. He Y, Xia Du W, Jiang HY, Ai Q, Feng J, Liu Z, et al. Multiplex cytokine profiling identifies interleukin-27 as a novel biomarker for neonatal early onset sepsis. *Shock*. 2017;47(2):140–7.
127. Badr HS, El-Gendy FM, Helwa MA. Serum stromal-derived-factor-1 (CXCL12) and its alpha chemokine receptor (CXCR4) as biomarkers in neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(16):2209–15.
128. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Halil H, Isik S, et al. Role of N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Pediatr Infect Dis*. 2019;14(5):228–34.
129. Abo-ElMagd NM, Abdel-Salam SA, Aly YA, Fahim NA. The role of serum interleukin-27 as a diagnostic biomarker for diagnosis of neonatal sepsis. *Egypt J Immunol*. 2018;25(2):87–95.
130. Halil H, Tayman C, Buyuktiryaki M, Okur N, Cakir U, Serkant U. Serum interleukin-33 as a biomarker in predicting neonatal sepsis in premature infants. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2018;21(7):510–5.
131. Çelik HT, Portakal O, Yiğit Ş, Haşçelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int*. 2016;58(2):119–25.
132. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051.
133. Tascini C, Aimo A, Arzilli C, Sbrana F, Ripoli A, Ghiadoni L, et al. Procalcitonin, white blood cell count and C-reactive protein as predictors of *S. aureus* infection and mortality in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2020;301:190–4.
134. Joo Shiang A. Elevated procalcitonin levels in anaphylaxis. *Hong Kong J Emerg Med*. 2020;27(4):241–4.

135. Murasaki M, Nakanishi T, Kano K ichi, Shigemi R, Tanizaki S, Kono K, et al. Point-of-care procalcitonin may predict the need for surgical treatment in patients with small bowel obstruction. *Am J Emerg Med.* 2020;38(05):979–82.
136. Tsou PY, Rafael J, Ma YK, Wang YH, Raj S, Encalada S, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial pneumonia in children—a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Auckl).* 2020;52(10):683–97.
137. Lin J-C, Chen Z-H, Chen X-D. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. *Burns.* 2020;46(1):182–9.
138. Singh S, Chatterji T, Sen M, Dhayal IR, Mishra S, Husain N, et al. Serum procalcitonin levels in combination with <sup>1</sup>H NMR spectroscopy: A rapid indicator for differentiation of urosepsis. *Clin Chim Acta.* 2016;453:205–14.
139. Carr D, Barnes EH, Gordon A, Isaacs D. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F244–50.
140. Tujula B, Hämäläinen S, Kokki H, Pulkki K, Kokki M. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections. *Infect Dis (Auckl).* 2020;52(4):227–34.
141. Clark LT, Beuschel TS, Buss PM, Jameson AP, Dumkow LE. Comparison of procalcitonin testing to a targeted audit-and-feedback strategy on prescribed durations of therapy for community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;99(1):115–202.
142. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızel K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2020;137:155–302.
143. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020;70(3):538–42.
144. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2020;36(1):23–40.

145. Liu Y, Zhao L, Wu Z. Accuracy of C-Reactive Protein Test for Neonatal Septicemia: A Diagnostic Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:4076–81.
146. Petel D, Winters N, Gore GC, Papenburg J, Beltempo M, Lacroix J, et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(12):e022133.
147. Perrone S, Lotti F, Longini M, Rossetti A, Bindi I, Bazzini F, et al. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(2):F163–6.
148. Kitano T, Takagi K, Arai I, Yasuhara H, Ebisu R, Ohgitani A, et al. Elevated C-reactive protein in umbilical cord blood: Neonatal case review. *Pediatr Int.* 2019;61(06):583–6.
149. Mahendiran K, Batra P, Faridi MMA, Singh NP. Procalcitonin as Predictor of Bacterial Infection in Meconium Aspiration Syndrome. *Am J Perinatol.* 2018;35(8):769–73.
150. Kulshrestha R, Kulshrestha MR, Kalra RK. The Correlation of C - reactive protein And Phosphate Levels in Cord Blood Samples of Neonates with and without Sepsis. *Sch Int J Obstet Gynecol.* 2020;03(03):67–71.
151. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819–27.
152. Anaraki MR, Nouri-Vaskeh M, Oskouie SA. Effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy to shorten treatment duration in critically-ill patients with bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 2020;28(1):37–46.
153. Mahmoud AAA, Sobeih AA, Ismail YM, El Bakry MM. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset sepsis in preterm babies. *Benha Med J.* 2020;33(1):37–43.
154. Karakaş NM, Ecevit AN, Yalçın Y, Özdemir B, Verdi H, Tekindal MA, et al. Effect of maternal and neonatal interleukin-6 – 174 G/C polymorphism on preterm birth and neonatal morbidity. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(8):1009–15.
155. Schlapbach LJ, Kissoon N, Alhawsawi A, Aljuaid MH, Daniels R, Gorordo-Delsol LA,

- et al. World Sepsis Day: a global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(3):L518–22.
156. Sabry N, Ibrahim MH. A new approach to managing neonates born to mothers at risk for early-onset neonatal sepsis: is it cost-effective and can it reduce NICU admissions? *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2021;10(1):1–9.
157. Sénat M-V, Schmitz T, Bouchghoul H, Diguisto C, Girault A, Paysant S, et al. Term prelabor rupture of membranes: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Matern Neonatal Med*. 2020;1–5.
158. Money D, Allen VM. Prévention de l'infection néonatale à streptocoques du groupe B d'apparition précoce. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2016;38(12):S336–47.
159. Committee Opinion. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e95–101.
160. Tawhida FNE, Ghani T, Noorjahan -, Akhter S, Begum MN. Out Come of Expectant Management and Induction of Labour with Premature Rupture of Membrane in Term Pregnancy. *Anwer Khan Mod Med Coll J*. 2020;11(1):59–65.
161. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:1–6.
162. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42(5):232–9.
163. Soares H, Marinho CP, Flor-de-Lima F, Guimarães H. Red blood cells transfusions in very low birth weight neonates. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2018;7(2):E070207.
164. Organisation mondiale de la santé. *Méningite à Méningocoques*. 2015.
165. Frerot A, Baud O, Colella M, Taibi L, Bonacorsi S, Alberti C, et al. Cord blood procalcitonin level and early-onset sepsis in extremely preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(9):1651–7.

166. Robert-Gangneux F, Dion S. Toxoplasmosis and pregnancy. *J Pediatr Pueric.* 2020;33(5):209–20.
167. Satar M, Engin Arisoy A, Celik IH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Türk Pediatr ArşivI.*2019;53(sup1):88–100.
168. Coetzee M, Mbowane NT, de Witt TW. Neonatal sepsis: Highlighting the principles of diagnosis and management. *SAJCH South African J Child Heal.* 2017;11(02):99–103.
169. Cresi F, Maggiora E. Feeding intolerance and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2018;07(02):e070227–e070227.
170. Sung J-H, Choi S-J, Oh S, Roh C-R, Kim J-H. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(5):775–83.
171. Roche. Elecsys BRAHMS PCT 08828679190. 2021 p. 1–6.
172. Roche diagnostics. Elecsys IL-6. 2020.
173. Higgins R, Silver R. Maternal fever, prematurity and early-onset sepsis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(5):784–784.
174. Cheng J, Li J, Tang X. Analysis of perinatal risk factors for small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age late-term infants. *Exp Ther Med.* 2020;19(03):1719–24.
175. Åberg K. Neonatal complications following birth by vacuum extraction. Karolinska Institutet; 2017.
176. Wang S-Y, Yu J-L. Diagnostic value of procalcitonin in neonatal early-onset sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*2020;22(4):316–22.
177. Esteghamati A, Mazouri A, Sayyahfar S, Khanaliha K, Haghghi F, Faramarzi M, et al. Transmission rates of chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infections from pregnant women to newborns, tehran, iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2020;13(3):e92549.
178. Li Y, Long D, Liu J, Qiu D, Wang J, Cheng X, et al. Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the

- placenta. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22152.
179. Sammor HM, Sabaa HA, Abbas AM, Abouelwafa SH. Mode of Delivery in Gestational Diabetes Controlled by Metformin versus Insulin: Randomized Controlled Trial. *QJM An Int J Med*. 2020;113(S01):hcaa056. 007.
  180. Awad E, Ahmed H, Yousef A, Saab IM. Effect of antenatal exercise on mode of delivery in gestational diabetic females: a single-blind randomized controlled trial. *Physiother Q*. 2019;27(2):1–5.
  181. Fischer MB, Vestgaard M, Ásbjörnsdóttir B, Mathiesen ER, Damm P. Predictors of emergency cesarean section in women with preexisting diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;248:50–7.
  182. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1–13.
  183. Folquet MA, Dainguy M-E, Diomande D, Kouakou C, Kamenan M, Mbengue Gbonon VC, et al. Actualisation du profil des infections bactériennes du nouveau-né au CHU de Cocody à Abidjan. *J Pédiatrie Puériculture*. 2016;29(1):8–14.
  184. Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched case control study. Warburton D, editor. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154798.
  185. Bromiker R, Elron E, Klinger G. Do Neonatal Infections Require a Positive Blood Culture? *Am J Perinatol*. 2020;37(S 02):S18–21.
  186. Xu L, Li Q, Mo Z, You P. Diagnostic value of C-reactive protein in neonatal sepsis: A meta-analysis. *Eur J Inflamm*. 2016;14(02):100–8.
  187. Mintegi S, Gomez B, Martinez-Virumbrales L, Morientes O, Benito J. Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):244–9.
  188. Ronzino-Dubost V, Sananès N, Lavaux T, Youssef C, Gaudineau A, Lecointre L, et al. Évaluation de l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic de chorioamniotite dans les ruptures prématurées des membranes. Étude prospective observationnelle. *J*

- Gynécologie Obs Biol la Reprod. 2016;45(7):745–53.
189. Steinberger E, Hofer N, Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74(5):432–6.
  190. Cobo T, Kacerovsky M, Andrys C, Drahosova M, Musilova I, Hornychova H, et al. Umbilical Cord Blood IL-6 as Predictor of Early-Onset Neonatal Sepsis in Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Zakar T, editor. *PLoS One.* 2013;8(7):e69341.
  191. Welay FT, Kassa NA, Gebremeskel GA, Assefa NE, Mengesha MB, Weldemariam MG, et al. Knowledge of neonatal danger signs and associated factors among mothers who gave birth during the last 4 months while attending immunization services in Harar town public health facilities, Ethiopia, 2017. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):651.
  192. Tewabe T, Mohammed S, Tilahun Y, Melaku B, Fenta M, Dagnaw T, et al. Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: A retrospective chart review. *BMC Res Notes.* 2017;10(01):265.
  193. Sahu M, Panda R, Das S. Factors Leading to Early Preterm Premature Rupture of Membranes in a Tertiary Care Centre in Eastern India: A Prospective Study. *J Clin DIAGNOSTIC Res.* 2020;14(06):QC01–5.
  194. Koh K, Rajeswari K, Manisha M. Early-onset neonatal E.Coli sepsis in term infants in the absence of antenatal or intrapartum risk factors for infection. *J Clin Rev Case Reports.* 2020;05(07):349–53.

# **ANNEXES**



## **Annexe I :**

***Fiche questionnaire***

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique  
UFAS-1, Faculté de médecine, Département de pharmacie

## QUESTIONNAIRE

### <<LES INFECTIONS BACTÉRIENNES NÉONATALES PRÉCOCES>>

Ce questionnaire est élaboré pour une enquête dans le cadre de la réalisation d'un travail de recherche sur les infections bactériennes précoces chez des nouveau-nés Algériens à l'hôpital mère et enfant de Sétif.

#### I. Identification du nouveau-né :

Age gestationnel (SA) : .....

Sexe : .....

Poids (g) : .....

IA (5<sup>ème</sup> min) : .....

#### II. Identification de la maman :

Age (ans) : .....

Région : .....

Niveau/profession : .....

Nombre de grossesses précédentes : G  P  C  A

#### III. Anamnèse et profil clinique :

##### III.1. Chez la mère :

1. Hypertendue connue  oui  non
2. Diabétique connue  oui  non
3. Autres maladies
4. RPM  $\geq$  12 heures  oui  non
5. RPM  $\geq$  24 heures  oui  non

6. Un liquide amniotique teinté et/ou d'odeur fétide  oui  non
7. Une infection génito-urinaire au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre  oui  non
8. Traitée  oui  non
9. Température corporelle pendant l'accouchement .....°C
10. Un accouchement dystocique  oui  non
11. Une pose d'un cathéter/hospitalisation  oui  non
12. Antibiothérapie pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre  oui  non

### III.2. Chez le nouveau-né :

1. Symptomatique  oui  non
2. Une prématurité < 37 SA  oui  non
3. Une malformation visible  oui  non
4. Une détresse respiratoire à la naissance  oui  non

## **IV. Exploration biologique :**

Paramètre		Taux
<b>CRP (mg/L)</b>		<input type="checkbox"/> < 18 <input type="checkbox"/> ≥ 18
<b>PCT (ng/mL)</b>	Sang du cordon	
	Sang veineux	
<b>IL-6 (ng/mL)</b>	Sang du cordon	
	Sang veineux	
<b>NFS</b>	HGB (g/dL)	
	GB (10 <sup>9</sup> /L)	
	PLT (10 <sup>9</sup> /L)	

## **Annexe II :**

*Attestation du consentement*

## LETTRE D'INFORMATION AU PARENT

Madame, Monsieur ;

Nous allons analyser dans le sang de votre nouveau-né le taux de deux nouveaux biomarqueurs (procalcitonine et interleukine-6) potentiellement liés à une présence d'infection néonatale. En fonction du résultat, la prise en charge et l'efficacité du traitement antibiotique seront améliorés. A cette fin, de 2 ml de sang de votre nouveau-né vont être prélevés et analysés. Ce prélèvement sera alors identifié par un numéro de code garantissant la confidentialité.

---

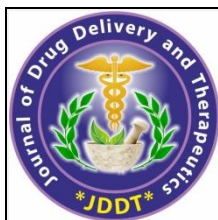
### ATTESTATION DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), déclare avoir pris connaissance de la lettre d'information et accepte par la présente que le sang de mon nouveau-né soit analysé.

Sétif, le.....

## **Annexe III :**

*Whether Cord Blood or Venous Blood  
Procalcitonin Level for Better Prediction  
of Maternofetal Infections in Algerian  
Newborns?*

Available online on 05.11.2020 at <http://jddtonline.info>

# Journal of Drug Delivery and Therapeutics

Open Access to Pharmaceutical and Medical Research

© 2011-18, publisher and licensee JDDT, This is an Open Access article which permits unrestricted non-commercial use, provided the original work is properly cited



Open Access

Research Article

## Whether Cord Blood or Venous Blood Procalcitonin Level for Better Prediction of Maternofetal Infections in Algerian Newborns?

Adouani Imene<sup>1,2\*</sup>, Djabi Farida<sup>3</sup>, Hang TaiJun<sup>4</sup>, Guemeche Souad<sup>5</sup><sup>1</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Nature and Life Sciences, Ferhat Abbas University Setif-1, Setif 19000, Algeria<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, Ferhat Abbas University Setif-1, Setif 19000, Algeria<sup>3</sup> Laboratory of Molecular Biology, Saadna Abd el Nour Hospital, Setif 19000, Algeria<sup>4</sup> Center of Drug Quality and Pharmacovigilance, China pharmaceutical university, Nanjing 210000, China<sup>5</sup> Unit of Epidemiology, Saadna Abd el Nour Hospital, Setif 19000, Algeria

### ABSTRACT

This prospective study aims to measure and compare the level of umbilical cord blood and venous blood procalcitonin (PCT) for a better and more rapid prediction of maternofetal infections in Algerian newborns. The study was conducted at the hospital of child and mother of Setif in Algeria from 2016 to 2018. 164 Algerian term suspected newborns born alive to mothers with Maternofetal infection (MFI) risk factors were included. 69 non-infectious newborns born alive to mothers without MFI risk factors served as the control group. The venous blood and cord blood in each group were collected. PCT levels were determined and compared to CRP levels. Receiver operating curves (ROC) were generated to detect the best cut-off values for sensitivity and specificity. Levels of both cord blood and venous blood procalcitonin were significantly higher in the suspected group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). According to the ROC curve, at the cut-off value of cord blood PCT of 0.595 ng/mL, the sensitivity and specificity were 92.3 %, 91.8 % respectively. At the cut-off value of venous blood PCT of 1.12 ng/mL, the sensitivity and specificity were 100%, 80.5% respectively. The diagnostic value of cord blood PCT for maternofetal infections is higher than venous blood PCT.

**Keywords:** Algerian term newborns, Cord blood, Procalcitonin, Maternofetal infections.

Article Info: Received 18 Aug 2020; Review Completed 27 Sep 2020; Accepted 19 Oct 2020; Available online 05 Nov 2020



Cite this article as:

Adouani I, Djabi F, Hang T, Guemeche S, Whether Cord Blood or Venous Blood Procalcitonin Level for Better Prediction of Maternofetal Infections in Algerian Newborns?, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020; 10(5-s):320-325  
<http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i5-s.4567>

\*Address for Correspondence:

Adouani Imene, Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, Ferhat Abbas University Setif-1, Setif 19000, Algeria

### INTRODUCTION

Maternofetal infections (MFI) are early onset infections acquired from the mother by vertical transmission [1] [2]. They are common because of the suboptimal protective immune barriers of the newborn [3] [4] [5] [6]. This kind of infections are still an issue of neonate's survival in Algeria. Neonatologists still challenging many difficulties in confirming the diagnosis and timely starting the treatment of these infections [7] [8] [5]. Diagnosis in Algeria relies on CRP measurement and clinical suspicion based on subtle clinical signs [6] [9] [10] [7] that can occur in some other diseases. Otherwise, some newborns may be completely asymptomatic at the initial stages of the infection [11]. Therefore, such presentations can lead to a delayed treatment of infected newborns or antibiotic therapy in non-infected cases resulting in many complications [2] [12] [13] [9].

Thus, early and precise identification of MFI is strongly recommended [14] [9].

Blood culture should not be required for diagnosis of MFI in everyday practice because it has several drawbacks [7] [15]. Therefore, the use of biochemical markers is a potential step in the survival of newborns. The properties of an ideal diagnostic biomarker include rapid elevation, acceptable sensitivity as well as excellent specificity [16] [17]. Its capacity to discriminate between etiologies of sepsis and to help in monitoring antibiotic therapy would be valuable characteristics too.

Many biomarkers have been investigated for their utility in the prediction of neonatal infections [2] [8] [13] [14] [15] [16] [18] [19]. They showed some limits and remain unreliable. None of them has been proven to date as an accurate predictive tool [16] [20]. Only C-reactive protein (CRP) and Procalcitonin (PCT)

have been sufficiently studied [8] [16] [20]. The deep knowledge about CRP is one of the reasons why these classical tests still have its place in the diagnostic setup of neonatal infections [15]. However, its low sensitivity and specificity to detect the infection at an early stage makes it of moderate value for ruling out alone bacterial infections in neonates [2] [20] [21] [22].

Procalcitonin (PCT) has been strongly described as a reliable diagnostic and prognostic marker of neonatal sepsis in more than 13 studies including more than 1086 neonates [13] [23] [24]. Many studies have shown that it is more efficient comparing to CRP because it rises earlier (within 2–4 hours), it helps to differentiate between viral and bacterial etiologies and it aids in guiding antibiotic treatment [2] [9] [13] [25] [26]. Its concentration does not only reflect the presence, but also the intensity of the infection. According to the performed studies PCT cut-offs ranged from 0.5 to 25 ng/mL [23]. While PCT has shown to be the most promising marker, up to now there are no published studies evaluating PCT for the diagnosis and treatment of neonatal infections in Algeria. Data in the Algerian population are lacking and highly needed.

Therefore, the main objective of this study is to evaluate the performance of both umbilical cord blood and peripheral blood PCT levels in the early prediction of MFI in suspected Algerian term newborns. This study is the first to assess PCT in newborns in Algeria. We attempt to incorporate this marker into the decision algorithm to assist clinicians in the area of diagnosing and treating MFIs, so as PCT could be used effectively as a routine test in our hospital. Secondary objectives were to determine the association between MFI and some risk factors.

## I. POPULATION AND METHODS

### I.1. Patients and study design

We prospectively studied Algerian term newborns born alive by natural vaginal delivery at the hospital of mother and child of Setif between January 2016 and December 2018. Term birth was defined as delivery at  $\geq 37$  weeks gestational age.

The enrolled newborns were classified into two groups. Case group (group I); included suspected newborns born to mothers with at least one MFI risk factor. Control group (group II); included newborns born to mothers without any MFI risk factor. A neonatologist clinically examined the suspected newborns immediately after birth to identify MFI. CRP measurement was done 12 hours after birth to confirm MFI.

Newborns presenting noticeable congenital malformations, or born with a low birth weight were excluded from the study.

The study was initiated upon ethical approval by the scientific committee of Ferhat Abbas University Setif-1 (UFAS-1). Parental consent was obtained for each newborn prior to enrollment.

### I.2. Methods

#### I.2.1. Interrogatory

After enrollment, mothers were interrogated using a face-to-face questionnaire. We have also consulted the medical documents of both the mother and the newborn. The detailed sociodemographic and medico-surgical informations were collected.

In addition to maternal parity, maternal antenatal antibiotherapy, maternal hospitalization during the third trimester of pregnancy and medical devices used during the hospitalization, complete obstetric history to detect

potential risk factors of MFI (PROM, abnormal maternal body temperature during delivery, maternal UTI, malodorous and/or colored amniotic liquid) were noted.

The demographic variables of newborns as birth weight, gestational age at delivery, gender and APGAR score at the 5th minute were also recorded. All demographic and clinical characteristics of the study are summarized in table.1.

#### I.2.2. Sample collection and analysis

The umbilical cord blood samples were collected immediately after delivery for PCT determination only. The peripheral venous blood samples were collected within 2-4 h and 12 h after birth for the determination of PCT and CRP respectively. All samples were collected into dry tubes, centrifuged for 10 min at 3000 r/min at room temperature within 30 minutes from collection. Then, serum was aliquoted to 2 mL eppendorf tube and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  prior to analysis. Samples were diluted before analyses if necessary.

Samples for the measurement of PCT levels were analyzed following the manufacturer's instructions using an automated enzyme-linked immunofluorescence assay using a commercially VIDAS® BRAHMS PCT™ (Biomerieux, Germany). This automat is available at the laboratory of molecular biology, the hospital of child and mother, Setif, Algeria. It provides a measurement range of 0.05-200 ng/mL and can have results within approximately 20 minutes. CRP levels were determined manually using the latex method using a commercial latex agglutination kit. The samples for CRP determination were tested in dilutions of  $\frac{1}{2}$ .

#### I.2.3. Statistical analyses

Data were collected then assessed using SPSS statistics software version 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were used for neonatal and maternal characteristics. Data were summarized using mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) for continuous variables and percent for categorical variables.

The Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to estimate PCT optimal cutoff points and to examine its diagnostic value, sensitivity and specificity in differentiating non-infected and infected newborns for the diagnosis of MFI. P-value less than 5% was considered statistically significant. The association between the studied risk factors and the presence of the infection was quantified using Odds ratio. In this study, continuous variables were compared using the t-test or Mann-Whitney test and categorical data were compared using the khi square test or Fisher exact test.

## II. RESULTS AND DISCUSSION

In this study, 233 newborns were enrolled. The case group (group I) was composed of 164 suspected newborns. The control group (group II) included 69 apparently healthy newborns. Comparisons were done separately in each group. Venous blood CRP values more than 18 ( $\text{CRP} \geq 18$  mg/L) were considered abnormal.

The limited number of our study population could be explained by the challenges we faced to collect the samples at inconvenient hours during the day and night. We only analyzed term newborns in the first 24 hours of life to omit the problem of age-specific differences that may confound the interpretation of PCT values. As prematurity and very low birth weight can highly affect PCT concentrations [16], [27] [28], these cases were excluded from our study.



In group I, 44.4 % of newborns were female and 55.6% were male. The gestational age of the newborns in this group ranged from 37 to 43 weeks of gestation. Mean birth weight was 3349.49±494.43 grams. Average APGAR score at 5th minute was 7.85±0.56. Fifteen newborns in this group had a respiratory distress at birth. The average of white blood cells count was 15,412±6,029/mcl. The average of platelet count was 272.968±62.879/mcl. The average of cord blood PCT levels was 0.560±1.975 ng/mL. The average of venous blood PCT levels was 2.765±10.030 ng/mL. 6.1% of newborns in this group showed a positive values of CRP (CRP≥18 mg/L).

In group II, 53.6% of newborns were female and 46.4% were male. The gestational age of the newborns in this group ranged from 37 to 42 weeks of gestation. Mean birth weight was 3376.81±400.79 grams. Average APGAR score at 5th minute was 8.01±0.44. One newborn had a respiratory distress at birth. The average of white blood cells count was 15.557±5.006/mcl. The average of platelet count was 255.047±66.231/mcl. The average of cord blood PCT levels was 0.188±0.153 ng/mL. The average of venous blood PCT levels was 0.296±0.321 ng/mL. All the newborns in this group showed a negative values of CRP (CRP<18 mg/L).

The white blood cells and platelet counts were not significantly different in newborns with high suspicion of MFI and in controls (P = 0.925, P = 0.331 respectively). CRP levels were significantly different in newborns with high suspicion of MFI and in controls (P=0.000). The level of cord blood PCT is significantly higher among newborns with lower APGAR <7 (p= 0,010), within newborns having a respiratory distress at birth (p=0,004). Risk of MFI was 3 times higher among newborns with APGAR <7 and 5,635

higher among newborns born with a respiratory distress. The levels of PCT were not significantly affected by gender (p=0.186), birth weight (p=0.669) and gestational age (p=0.416).

Both the mean cord blood procalcitonin and the mean venous blood procalcitonin levels in newborns with high suspicion of MFI were significantly higher than that in the control group (P=0.000, P=0,026 respectively). In both groups, the mean of venous blood procalcitonin levels were higher than the mean cord blood procalcitonin (P< 0.005). The optimum cut-off value was 0.595 ng/mL for cord blood PCT. Sensitivity, specificity of cord blood PCT at this cut-off value, were 92.3, 91.8 percent, respectively for the diagnosis of MFI. At a cut-off value of 1.12 ng/mL, venous blood PCT was found to have sensitivity and specificity of 100, 80.5 percent, respectively. Figures 1 and 2 display the ROC curves describing respectively the values of cord blood PCT and venous blood PCT concentrations in the prediction of MFI.

In the last few years, PCT has been investigated as a promising early biomarker in the diagnosis of neonatal infections and different results have been published [17],[27]. In these studies, PCT values ranged from 0.5 to 25 ng/mL [23], the reported PCT sensitivity for the diagnosis of early onset sepsis was found to be 30-100% while the specificity was 51-100% [17]. AUC values were also different from a study to another [29], [30]. The AUC values reported in this paper were better. This variability among the results could be related to many factors such as; the physiological variability, the selected study populations, the criteria used for the diagnosis, the different analytical methods used in each study and the differences in sample timing and cut-off values.

**Table 1:** Characteristics of studied population (newborns and mothers)

Characteristics		Group I	Group II	P value	OR
Newborn	Gestational age (weeks)	39,41±3,281	39,54±1,144	NS	/
	Birth weight (grams)	3338.42± 503.95	3450± 418.221	NS	/
	APGAR score <7	4.7%	1.8%	0,010	3,273
	Respiratory distress at birth	7.3%	1.8%	0,004	5,635
Mother	Malodorous and/or colored amniotic liquid	54.8%	0	0,000	1,793
	PROM>12 hours	25.4%	0	0,000	1,460
	PROM> 24 hours	14.7%	0	0,001	1,408
	Maternal UTI	46.3%	0	0,000	1,676
	Maternal body temperature during delivery	37.51±0.806	37.32±0.471	NS	/
	Hypothermia	6,6%	0%	/	
	Hyperthermia	2,2%	0%	/	
	Maternal hospitalization	27.9%	1.8%	0,000	5,417
Maternal antenatal antibiotic therapy	27.1%	7.1%	0,001	8,590	

NS = Not significant.

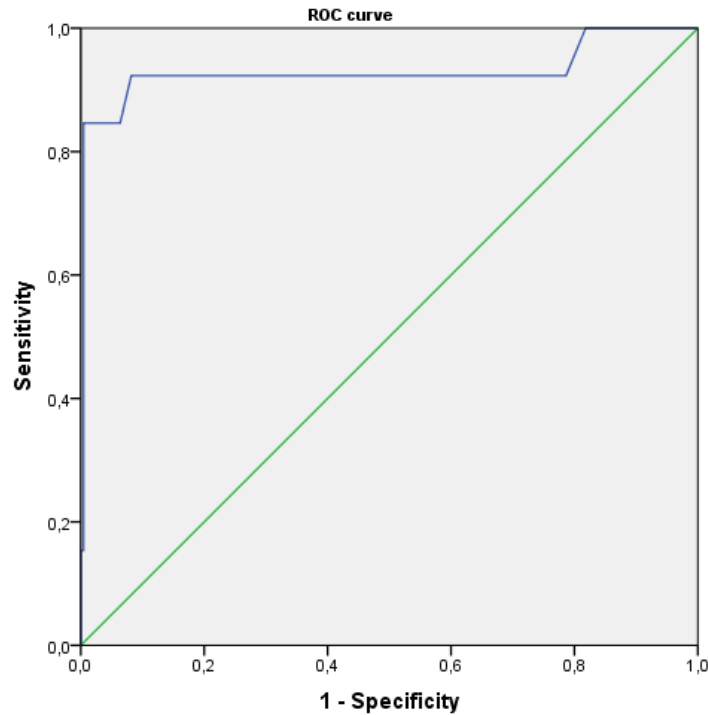
Many studies have consistently shown that the concentration of PCT in plasma of newborns and in cord blood were not affected by sex and were significantly higher in suspected groups in comparison with controls [31],[32]. We have found similar results in our study. These studies have also shown that birth weight and gestational age can both influence the concentration of PCT [17]. These results are in contrast with

our results because we have excluded premature and very low birth weight newborns from our study.

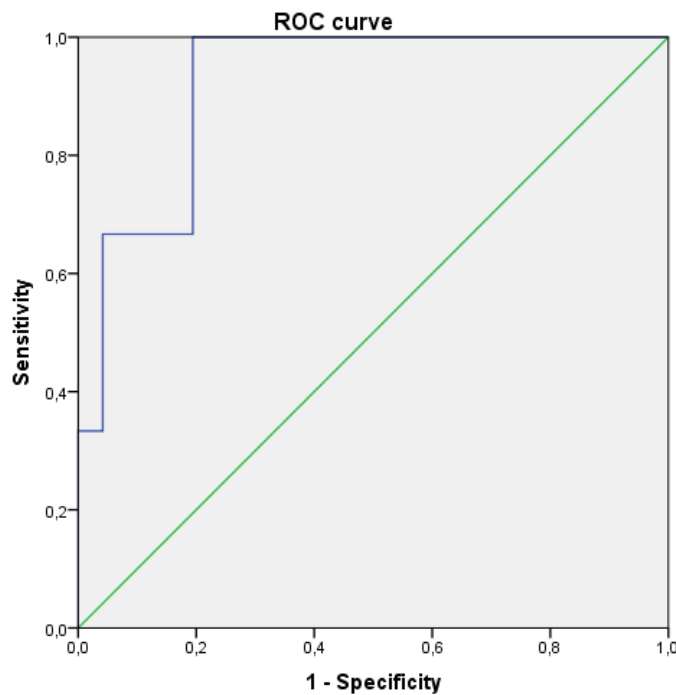
In the present study, two newborns from the control group had a cord blood PCT level higher than the cut-off value (0.595 ng/mL). This could be due to physiological increase or may perhaps be caused by prenatal events other than

infection. Investigators have also found that PCT is the best marker in the diagnosis of neonatal infections in comparison with many other biomarkers (IL-6, IL-8, CRP...etc). However, PCT reliability as a single biomarker of neonatal infections is limited by its nonspecific physiological elevation in healthy newborn within the first 48 hours of life [17],[28], which sometimes make the diagnosis difficult. A false increase of

PCT can be seen in some non-infectious perinatal conditions, such as neonatal respiratory distress syndrome, perinatal asphyxia, intracranial hemorrhage, circulatory failure and cardiopulmonary resuscitation [28]. Thus, the perinatal history must be taken into account before PCT concentrations can be properly interpreted during the first few days of life.



**Figure 1:** ROC curve of cord blood PCT to detect MFI at birth (area under the curve 0.93; SE 0.059; p = 0.000).



**Figure 2:** ROC curve of venous blood PCT to detect MFI at birth (area under the curve 0.921; SE 0.054; p = 0.014).

Probably when the newborn is exposed to microorganisms (prenatally or during delivery), the risk of maternofetal infections increase because the fetus could easily be contaminated in this situation [1] [2]. Many studies have shown the association of factors related to the mother such as chorioamnionitis, abnormal maternal body temperature preceding, during or succeeding delivery, premature rupture of membranes (PROM) more than 18 hours, urinary tract infection (UTI) with MFI [2] [6] [11] [14] [33]. In the group I of our study, we observed different risk factors; malodorous and/or colored amniotic liquid (54.8%), PROM  $\geq$ 12 hours (25.4 %), PROM  $\geq$  24 hours (14.7%), UTI (46.3%) and maternal abnormal body temperature during delivery (18.8%). These characteristics are resumed in Table 1.

We also compared demographic variables among women with and without risk factors. The mean age of the mothers with risk factors was  $28.87 \pm 6.29$  years with a parity of  $1.08 \pm 1.37$ , 49.5% were singleton pregnancies. 98.5% are housewives and 52.0 % coming from rural areas. 9.7% had a history of previous C-section delivery and 11.2 % had an antecedent of abortion.

Mothers without any risk factor had a mean age of  $29.43 \pm 5.56$  with a parity of  $1.30 \pm 1.29$ , 31.9 % were singleton pregnancies. 89.3% of these women are housewives and 41.1 % coming from rural areas. 10.1% had a history of previous C-section delivery and 23.2 % had an antecedent of abortion.

The high rate of low socioeconomic status of studied mothers observed in this study could be due to the reason that the hospital where we conducted our study was free of charge. These mothers couldn't bear the high cost of private clinics.

Newborns born to housewife mothers ( $p=0,035$ ) or mothers with malodorous and/or coloured amniotic liquid ( $p=0,001$ ), with hypertension ( $p=0,032$ ), hospitalized ( $p=0,000$ ) or received an antibiotherapy during the last term of pregnancy ( $p= 0,007$ ) have a significantly higher level of PCT.

As regards to the maternal risk factors, risk of MFI was 1.4 times higher among neonates exposed to PROM. Also, there was a significant association between UTI, malodorous and/or coloured amniotic liquid and MFI as we found that the risk of infection is respectively about 1.6 and 1.7 times more among neonates born to mothers with a history of UTI or chorioamnionitis. Similarly, there was a very high significant association between hospitalization, maternal antibiotherapy during the last term of pregnancy, dystocia during delivery and MFI occurrence (OR =5.417, 8.590, 2.519 respectively). Low socioeconomic status is also strongly associated with MFI (OR =6.127).

Data from the several studies indicated that the use of antibiotics prenatally or perinatally in pregnant women can also affect the level of PCT and might decrease maternofetal infections [15]. A study on perinatal influence on PCT showed that antibiotic therapy was associated with false-negative PCT results [28]. Many similar cases were observed in our study.

## CONCLUSION

Both cord blood PCT and venous blood PCT levels are significantly increased in MFI. Sensitivities are respectively, 92.3 and 100 percent. They showed specificities of 91.8 and 80.5 percent respectively. Thus, serum PCT or cord blood PCT can potentially be used to improve our management of newborns at risk.

## ACKNOWLEDGEMENT

The study was supported by a grant from the Algerian ministry of health and population and from Ferhat Abbas University (UFAS-1). The authors acknowledge and thank the patient's parents and the staff of the hospital for their cooperation and appreciated help.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interests.

## REFERENCES

- Vergnano S, Heath P. Fetal and neonatal infections. *Medicine*. 2017; 45(11):715-722.
- Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics & Neonatology*. 2016; 57(4):265-273.
- Kan B, Razzaghian H, Lavoie P. An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. *Trends in Molecular Medicine*. 2016; 22(4):290-302.
- Stronati M, Castagnoli R, Ioimo I, Achille C, Manzoni P, Tziialla C et al. Novel Approaches to the Study of Neonatal Infections. *American Journal of Perinatology*. 2018; 35(06):570-574.
- Dramowski A, Velaphi S, Reubenson G, Bekker A, Perovic O, Finlayson H et al. National Neonatal Sepsis Task Force launch: Supporting infection prevention and surveillance, outbreak investigation and antimicrobial stewardship in neonatal units in South Africa. *South African Medical Journal*. 2020; 110(5):360.
- Khan A, Morris S, Bhutta Z. Neonatal and Perinatal Infections. *Pediatric Clinics of North America*. 2017; 64(4):785-798.
- Vergnano S, Buttery J, Cailles B, Chandrasekaran R, Chiappini E, Clark E et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016; 34(49):6038-6046.
- Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microbial Pathogenesis*. 2017; 107:234-242.
- Van Herk W, Stocker M, van Rossum A. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *Journal of Infection*. 2016; 72:S77-S82.
- Amess P, Rabe H, Wertheim D. Visual assessment of heart rate variability patterns associated with neonatal infection in preterm infants. *Early Human Development*. 2019; 134:31-33.
- Wortham J, Hansen N, Schrag S, Hale E, Van Meurs K, Sánchez P et al. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics*. 2015; 137(1):e20152323.
- Carr D, Barnes E, Gordon A, Isaacs D. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2016; 102(3):F244-F250.
- Hao W, Song J, Li G, Han B. Procalcitonin and C-reactive protein in neonatal infection, a comparison study between intrauterine infection and non-intrauterine infection. *Biomedical Research*. 2017; 28(14):6256- 6259.
- Huang F, Chen H, Yang P, Lin H. Bird's Eye View of a Neonatologist: Clinical Approach to Emergency Neonatal Infection. *Pediatrics & Neonatology*. 2016; 57(3):167-173.
- Tang Z, Qin D, Tao M, Lv K, Chen S, Zhu X et al. Examining the utility of the CD64 index compared with other conventional indices for early diagnosis of neonatal infection. *Scientific Reports*. 2018; 8(1).
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 31(12):1646-1659.
- Eschborn S, Weitkamp J. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Perinatology*. 2019; 39(7):893-903.
- Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Calò Carducci F, Jenkner A, Amodio D et al. Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in paediatric sepsis: a systematic review. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016; 42(1).
- Delanghe J, Speeckaert M. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clinica Chimica Acta*. 2015; 451:46-64.

20. Markic J, Saraga M, Dahlem P. Sepsis Biomarkers in Neonates and Children: C-Reactive Protein and Procalcitonin. *Journal of Child Science*. 2017; 07(01):e89-e95.
21. Dapaah-Siakwan, F, Mehra, S., Lodhi, S., Mikhno, A., Cameron, G. White Cell Indices and CRP: Predictors of Meningitis in Neonatal Sepsis?. *International Journal of Pediatrics*, 2016; 4(2):1355-1364.
22. Brown J, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 14(1):1.
23. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17(1).
24. Hooven, T. A., Polin, R. A. Neonatal Bacterial Infections. In *Common Problems in the Newborn Nursery*. Springer, Cham. 2019:71-80.
25. Hendricks-Munoz K, Xu J, Mally P. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments. *Research and Reports in Neonatology*. 2014; 157.
26. Mathur N, Behera B. Blood Procalcitonin Levels and Duration of Antibiotics in Neonatal Sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2018; 65(4):315-320.
27. Iskandar A, Arthamin M, Indriana K, Anshory M, Hur M, Di Somma S. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018; 32(23):3903-3908.
28. Pravin Charles M, Kalaivani R, Venkatesh S, Kali A, Seetha K. Evaluation of procalcitonin as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2018; 61(1):81.
29. Brodska H, Valenta J, Pelinkova K, Stach Z, Sachl R, Balik M et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018; 56(4):658-668.
30. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatric Research*. 2016; 81(2):329-334.
31. Nakstad B. The diagnostic utility of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8, and hyaluronic acid in the Norwegian consensus definition for early-onset neonatal sepsis (EONS). *Infection and Drug Resistance*. 2018; 11:359-368.
32. Yang A, Liu J, Yue L, Wang H, Yang W, Yang G. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016; 54(2).
33. Ranosiarisoa Z, El Harrif S, Andrianirina A, Duron S, Simon-Ghediri M, Ramparany L et al. Epidemiology of Early-onset Bacterial Neonatal Infections in Madagascar. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019; 38(1):76-81.



## تقييم تحليل نسبة البروكالسيتونين / الإنترلوكين-6 في التشخيص المبكر للالتهابات البكتيرية الوليدية (سطي، الجزائر)

عدواني ايمان، دجابي فريدة، هانغ تاي جن

### الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى قياس ومقارنة مستوى البروكالسيتونين (PCT) والإنترلوكين-6 (IL-6) في دم الحبل السري والدم الوريدي للتنبؤ بالالتهابات البكتيرية الوليدية (IMF) عند حديثي الولادة الجزائريين. أجريت الدراسة في الفترة من 2015 إلى 2019 في مستشفى الأم والطفل سطي (الجزائر). تم ادراج 265 حديث ولادة ولدوا احياء عن طريق الولادة المهبلية الطبيعية. تم تقسيمهم إلى مجموعتين حسب الاعراض السريرية للأمهات خلال الولادة. تألفت المجموعة الأولى من 196 مولودًا مشتبهًا بالذين أمهاتهم لديهن على الأقل عامل خطر للالتهابات البكتيرية الوليدية. المجموعة الثانية والتي تكونت من 69 مولودًا أمهاتهم ليس لديهن اي عامل خطر للالتهابات البكتيرية الوليدية استعملت كمجموعة شاهد. تم استخدام استبيان لجمع مختلف البيانات الاجتماعية والديموغرافية والتوليدية والطبية للثنائي أم-طفل المدروس. تم جمع الدم الوريدي ودم الحبل السري في كل مجموعة ثم تم قياس مستويات PCT وIL-6 ومقارنتها بمستويات CRP. تم إنشاء منحنيات (ROC) لتحديد قيمة العتبة التي تعطي أفضل حساسية ونوعية ممكنة لكل اختبار حيوي. كما تم حساب القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية.

كانت مستويات البروكالسيتونين في دم الحبل السري والدم الوريدي أعلى بشكل ملحوظ في المجموعة الأولى من تلك الموجودة في مجموعة التحكم ( $P < 0,05$ ). وفقًا لمنحنى ROC، عند القيمة الفاصلة لـ PCT في دم الحبل السري 0,595 نانو غرام / مل، كانت الحساسية والنوعية 92,3 %، 91,8 % على التوالي. عند القيمة الفاصلة لـ PCT في الدم الوريدي 1,12 نانو غرام / مل، كانت الحساسية والنوعية 100 %، 80,5 % على التوالي. القيم الفاصلة لـ IL-6 في دم الحبل السري وفي الدم الوريدي 45,89 و 38,4 بيكو غرام / مل مع قيم الحساسية 80 % و 20 % والنوعية 66,2 % و 90,5 % على التوالي. القيمة التشخيصية لنسبة البروكالسيتونين في دم الحبل السري أعلى من القيمة التشخيصية لنسبة البروكالسيتونين في الدم الوريدي. وجدنا أيضا أن نسبة الإنترلوكين-6 أقل أداء في تشخيص الالتهابات البكتيرية الوليدية مقارنةً بنسبة البروكالسيتونين.

**الكلمات المفتاحية:** الالتهابات البكتيرية الوليدية؛ الإنترلوكين-6؛ البروكالسيتونين؛ التشخيص المبكر؛ تحليل.

## INTÉRÊT DU DOSAGE DU COUPLE PROCALCITONINE/INTERLEUKINE-6 DANS LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES NÉONATALES (Sétif, Algérie)

Aouani Imene, Djabi Farida, Hang Tajun

### RÉSUMÉ

Cette étude prospective vise à mesurer et comparer les taux de la procalcitonine (PCT) et d'interleukine-6 (IL-6) dans le sang du cordon ombilical et dans le sang veineux pour la prédiction des infections bactériennes materno-fœtales (IMF) chez des nouveau-nés Algériens. L'étude a été menée entre 2015 et 2019 à l'hôpital mère et enfant de Sétif (Algérie). 265 nouveau-nés nés vivants à terme par voie basse ont été inclus. Ces nouveau-nés ont été divisés en deux groupes en fonction de l'anamnèse obstétrico-clinique des mères. Le groupe I est composé de 196 nouveau-nés suspects dont les mamans présentent au moins un facteur de risque d'IMF. 69 nouveau-nés témoins dont les mamans ne présentent aucun facteur de risque d'IMF ont composé le groupe II. Un questionnaire a été utilisé pour reporter les données sociodémographiques, obstétricales et médicales de dyades mère-enfant étudiées. Le sang veineux et le sang du cordon ont été collectés dans chaque groupe. Les niveaux de PCT et d'IL-6 ont été mesurés et comparés aux niveaux du CRP. Des courbes de caractéristique du fonctionnement du récepteur (ROC) ont été générées pour détecter les valeurs seuil pour les meilleures sensibilités et spécificités pour chaque biomarqueur. Les valeurs prédictives positives et négatives ont également été calculées.

Les taux de procalcitonine dans le sang du cordon et dans le sang veineux étaient significativement plus élevés dans le groupe des nouveau-nés suspects que dans le groupe des témoins ( $P < 0,05$ ). Selon les courbes ROC, à une valeur seuil du PCT du sang du cordon ombilical de 0,595 nm/ml, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 92,3 %, 91,8 %. À une valeur seuil du PCT du sang veineux de 1,12 nm/ml, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 100 % et 80,5 %. Les valeurs seuils de l'IL-6 du sang du cordon et du sang veineux étaient 45,89 et 38,4 pg/mL avec des sensibilités de 80 % et 20 % et des spécificités de 66,2 % et 90,5 % respectivement. La valeur diagnostique du PCT du sang du cordon pour le diagnostic des IMF est plus élevée que celle du PCT du sang veineux. L'interleukine-6 s'est avérée moins performante que la PCT.

**Mots clés :** Diagnostic précoce ; Dosage ; Infections bactériennes néonatales ; Interleukine-6 ; Procalcitonine.

## THE BENEFIT OF THE DOSAGE OF THE COUPLE PROCALCITONIN/ INTERLEUKIN-6 IN EARLY DIAGNOSIS OF BACTERIAL NEONATAL INFECTIONS (Setif, Algeria)

Aouani Imene, Djabi Farida, Hang Tajun

### ABSTRACT

This prospective study aims to measure and compare the levels of umbilical cord blood and venous blood procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) for the prediction of bacterial maternofetal infections (MFI) in Algerian new-borns. The study was conducted from 2015 to 2019 at the hospital of child and mother of Setif (Algeria). Two hundred sixty-five (265) term newborns born alive par normal vaginal delivery were enrolled. These new-borns were divided in two groups according to the clinical history of the mothers. Group I was composed of 196 suspected new-borns born to mothers with at least one MFI risk factor. Sixty-nine (69) control newborns born to mothers without any MFI risk factor served as group II. A questionnaire has been used to report the socio-demographic, obstetrical and medical data of the studied mother-child dyads. The venous blood and cord blood in each group were collected. PCT and IL-6 levels were measured and compared to CRP levels. Receiver operating curves (ROC) were generated to detect the best cut-off values for sensitivity and specificity for each biomarker. Positive and negative predictive values were also calculated.

Levels of both cord blood and venous blood procalcitonin were significantly higher in the suspected group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). According to the ROC curve, at the cut-off value of cord blood PCT of 0.595 ng/mL, the sensitivity and specificity were 92.3 %, 91.8 % respectively. At the cut-off value of venous blood PCT of 1.12 ng/mL, the sensitivity and specificity were 100 %, 80.5 % respectively. The cut-off values of IL-6 of cord blood and venous blood was 45.89 and 38.4 pg/mL with sensitivities of 80 % and 20 % and specificities of 66.2 % and 90.5 % respectively. The diagnostic value of cord blood PCT for MFI is higher than venous blood PCT. Interleukin-6 was found to be less performing comparing to PCT.

**Keywords:** Bacterial neonatal infections; Dosage; Early diagnosis; Interleukin-6; Procalcitonin.