

# Infection et bon usage des antibiotiques en néonatalogie

Christèle Gras-Le Guen

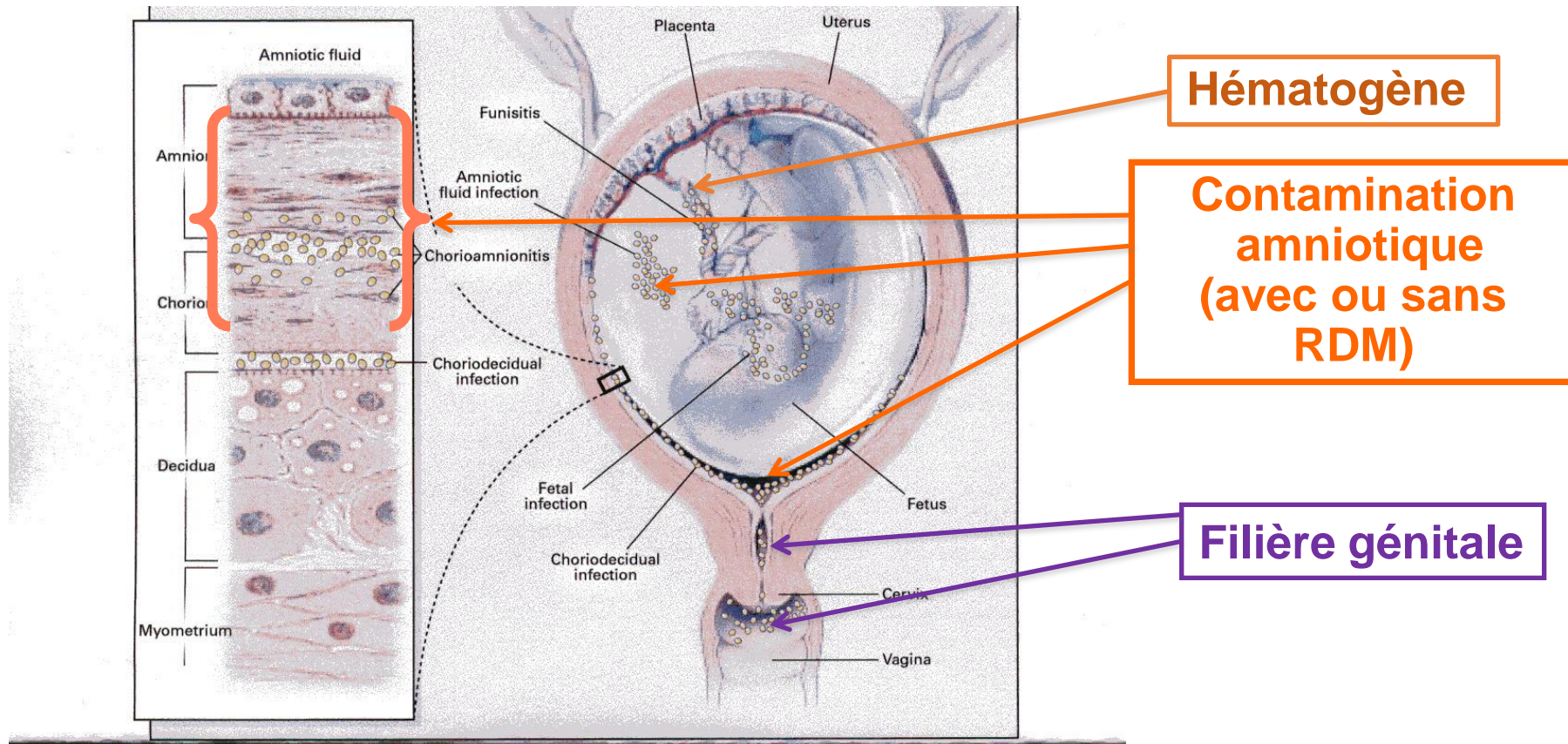
JBaptiste Muller, Cécile Boscher, Jocelyne Caillon, Elise Launay

Hôpital Mère Enfant

CHU NANTES

# Introduction

L'infection materno-foetale (IMF = INBP): liée à la présence d'une bactérie chez la mère et trois voies possibles de transmission de la mère au fœtus



# Introduction

**IMF** = Infection Materno-Fœtale

= **INBP** (Infection Néonatale Bactérienne Précoce)

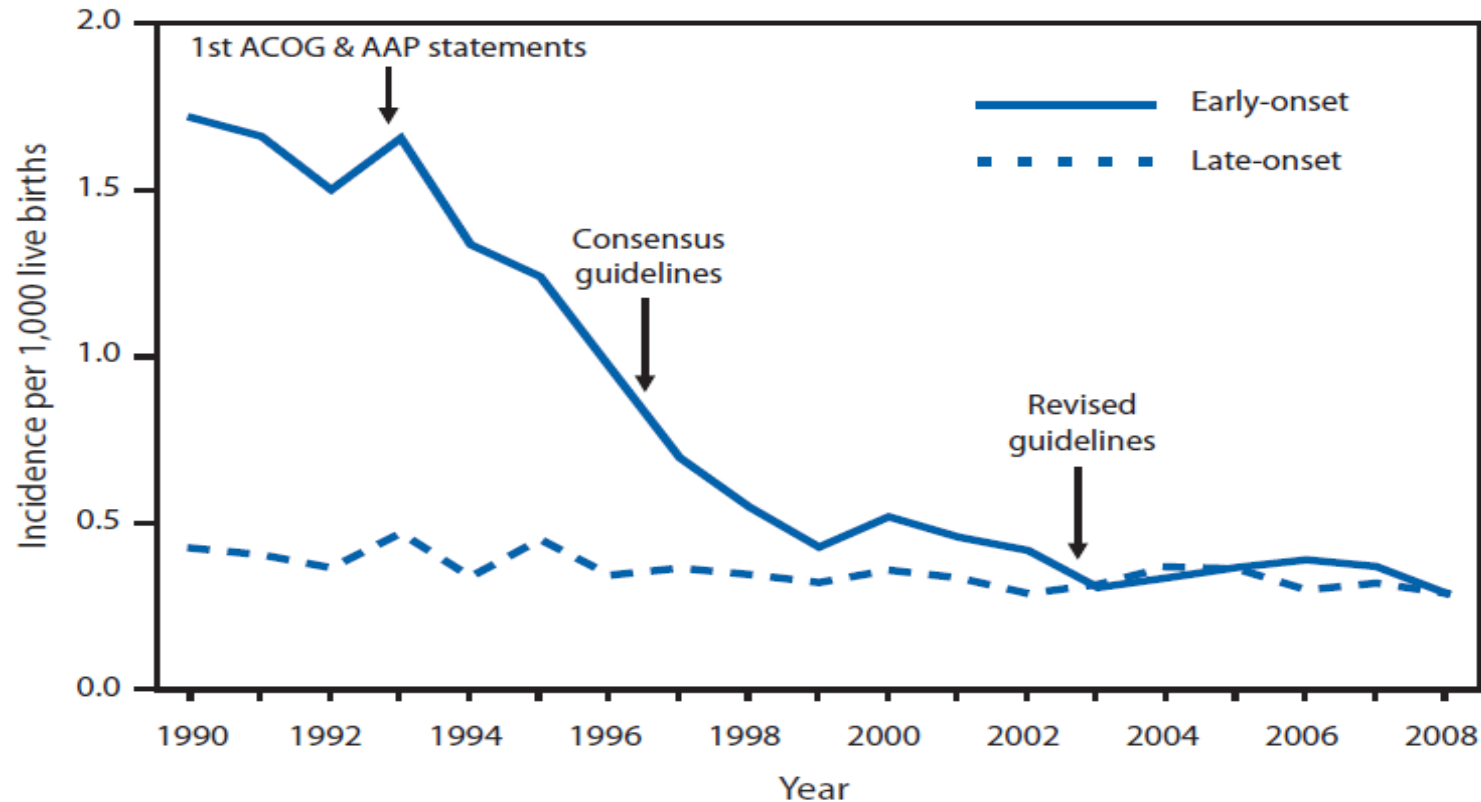
= **EONI** (Early Onset Neonatal Infection)

- EONI (et INBP) est définie par la présence du germe dans le sang (Hémoculture) ou dans le LCR (PL)
- Le caractère précoce varie selon les études:
  - **dans les 3 premiers jours de vie**
  - dans les 7 premiers jours de vie...

## Etat des lieux – données épidémiologiques

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

*CDC. MMWR Recomm Rep 2010*

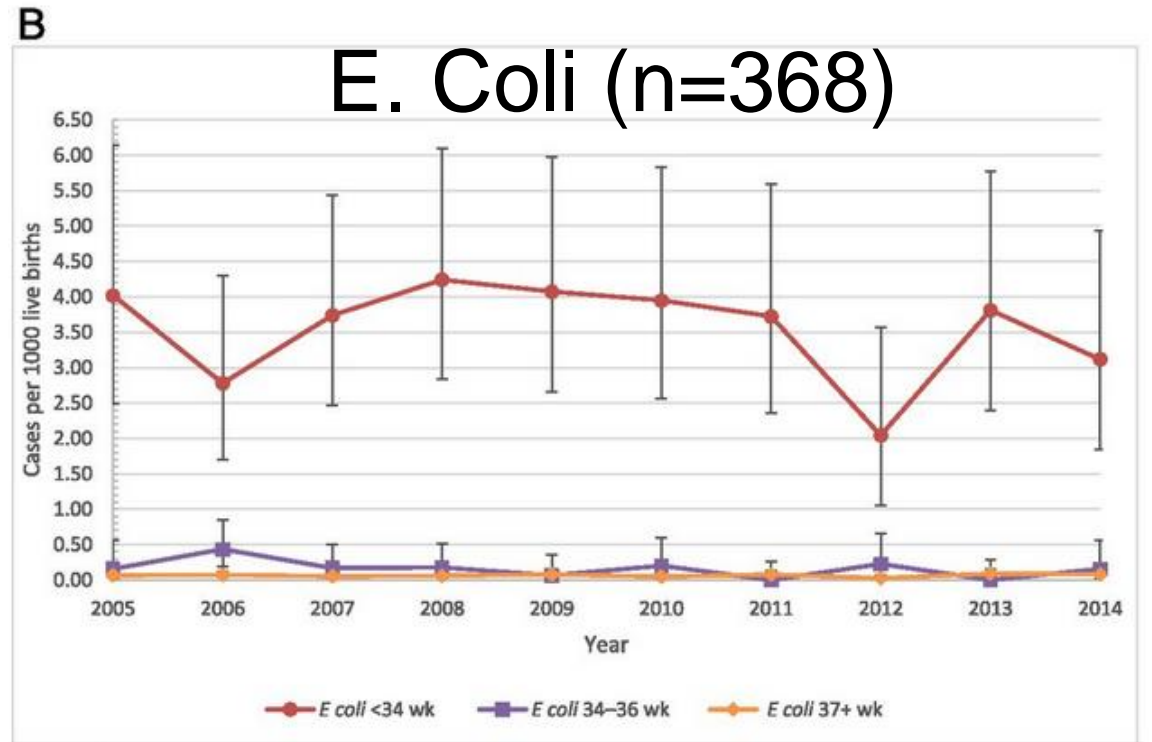
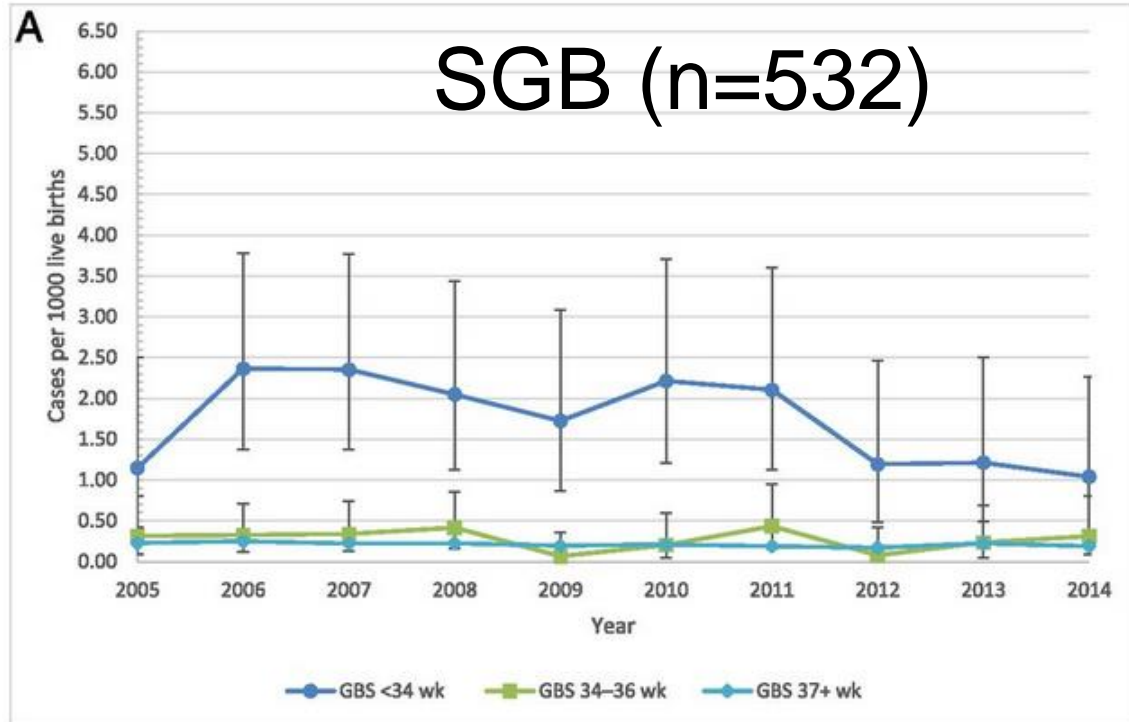


- En 2012-14, incidence des INP à SGB environ 0,25/1000 naissances vivantes (CDC 2016)

## Etat des lieux – INBP 2005-2014

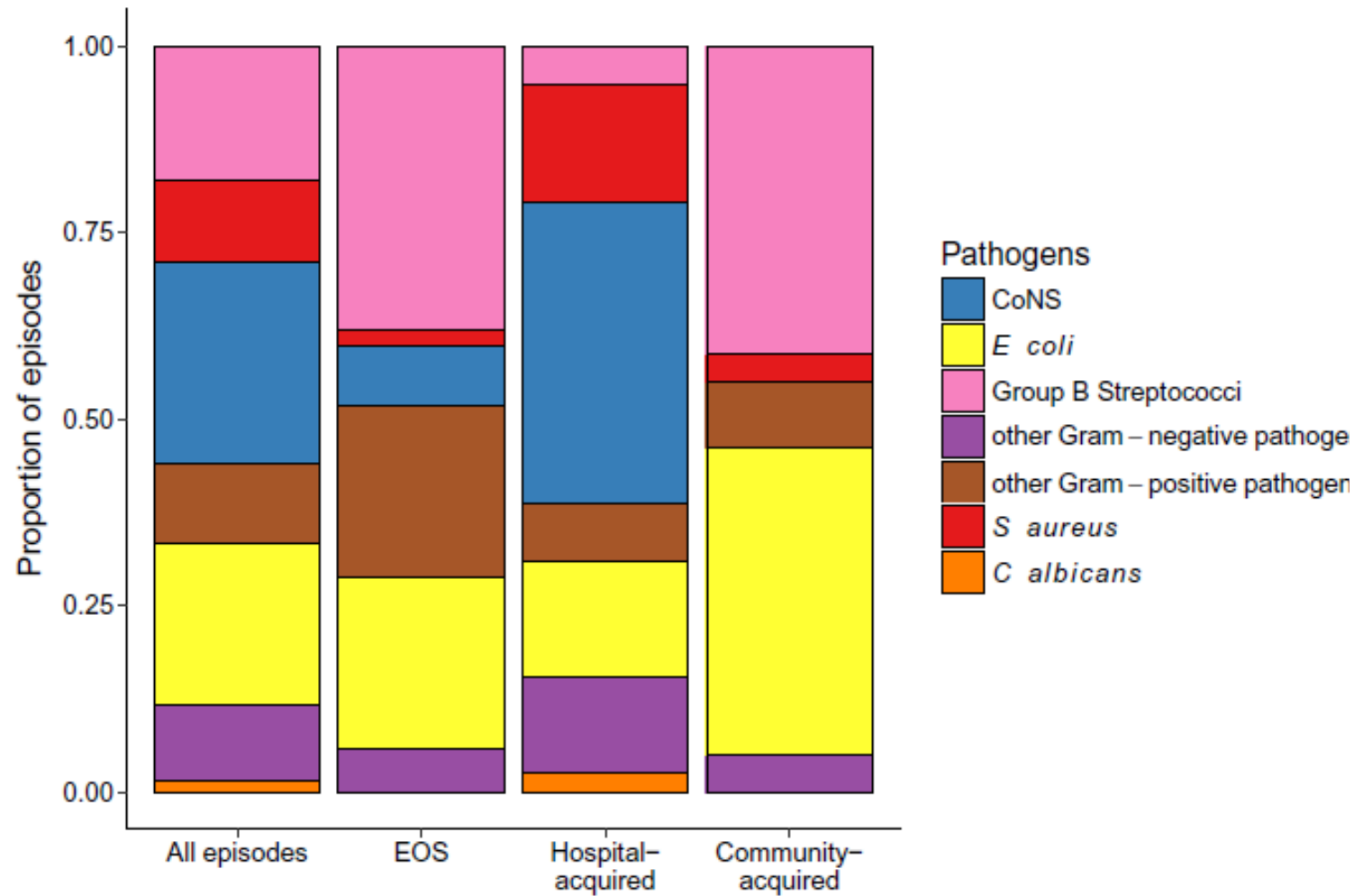
**1484 cas d'INBP identifiés sur 10 ans**

Etats : Géorgie, Californie, Connecticut et Minnesota



## Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study

Eric Giannoni, MD<sup>1,2,\*</sup>, Philipp K. A. Agyeman, MD<sup>3,\*</sup>, Martin Stocker, MD<sup>4</sup>, Klara M. Posfay-Barbe, MD<sup>5</sup>, Ulrich Heininger, MD<sup>6</sup>, Ben D. Spycher, PhD<sup>7</sup>, Sara Bernhard-Stirnemann, MD<sup>8</sup>, Anita Niederer-Loher, MD<sup>9</sup>, Christian R. Kahlert, MD<sup>9</sup>, Alex Donas, MD<sup>4</sup>, Antonio Leone, MD<sup>10</sup>, Paul Hasters, MD<sup>10</sup>, Christa Relly, MD<sup>11</sup>, Thomas Riedel, MD<sup>12</sup>, Claudia Kuehni, MD, PhD<sup>7</sup>, Christoph Aebi, MD<sup>3</sup>, Christoph Berger, MD<sup>11</sup>, and Luregn J. Schlappbach, MD<sup>3,13,14,15</sup> for the Swiss Pediatric Sepsis Study



- **18% Mortalité EONI**
- **Forte influence de l'Age gestationnel et du poids de naissance**
  - HR 0,91 IC 95% 0,83-0,98 pour chaque semaine supplémentaire d'AG
  - HR 0,68 IC95% 0,48-0,99 pour chaque augmentation de Z Score de poids



## Etat des lieux

### En France, depuis les recommandations ANAES 2002

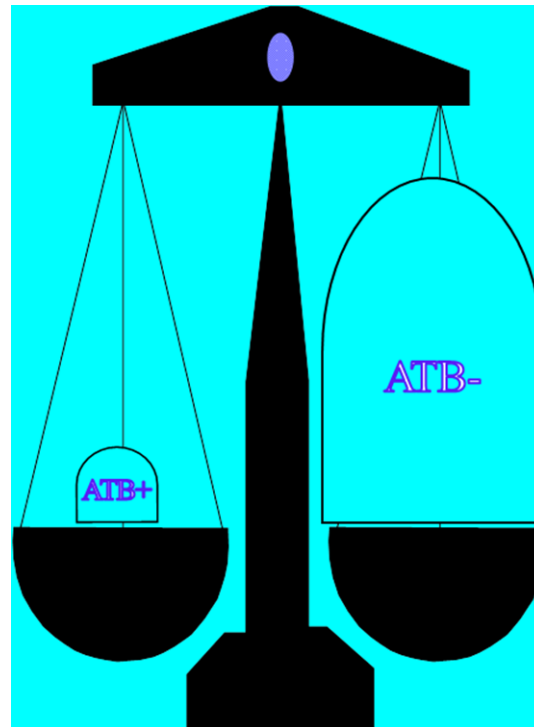
- Environ 4% des nouveau-nés reçoivent une antibiothérapie à la naissance
- Parmi ceux-ci, entre 25 à 65% reçoivent une C3G
- Plus d'un nouveau-né sur 4 a un prélèvement sanguin pour suspicion d'INBP
  
- Plus de 50% des nouveau-nés ont des prélèvements bactériologiques (liquide gastrique, périphériques) à la naissance
- Ces prélèvements identifient des colonisations chez 20% de ces nouveau-nés

*Alexandre-Treilles M et al. Arch Pediatr 2006; Labenne M et al. Pediatr Infect Dis J 2007; Sikias P et al Arch Pediatr 2015*

# Pourquoi est-il devenu urgent de changer nos pratiques ?

- Une balance Bénéfices/Risque déséquilibrée

BENEFICES  
ATTENDUS



EFFETS  
SECONDAIRES  
DU  
TRAITEMENT



# ANTIBIOTIC ACTION

THE ARMS RACE

“

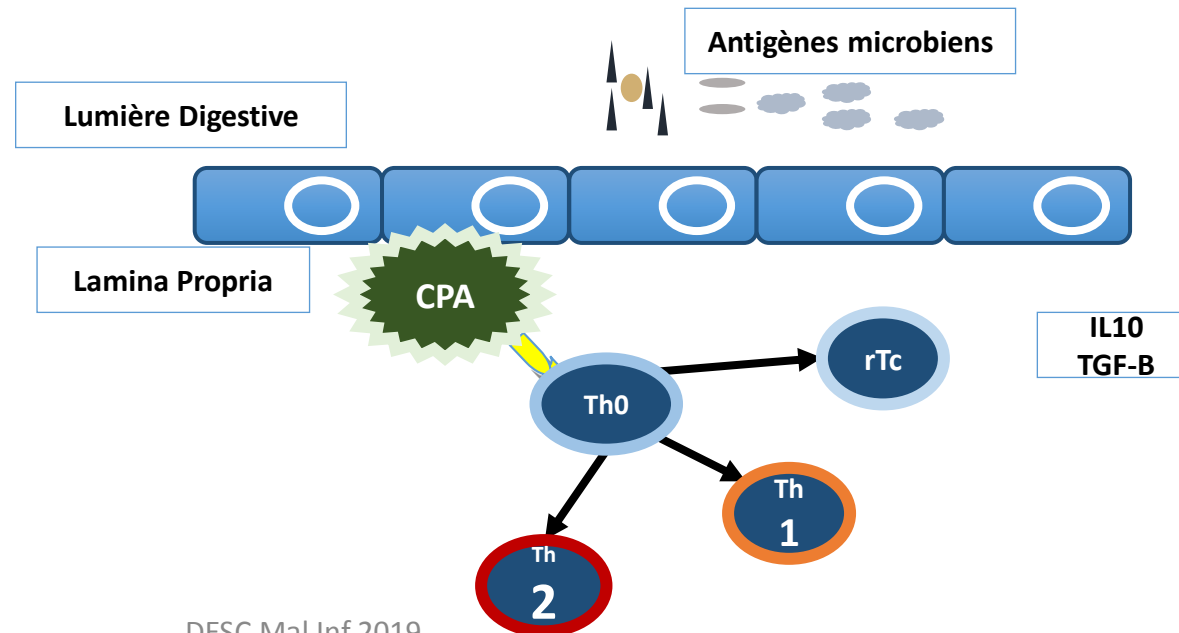
**Antibiotic resistance - one  
of the three greatest  
threats to human health.**

”

World Health Organisation, 2009

# Flore Humaine

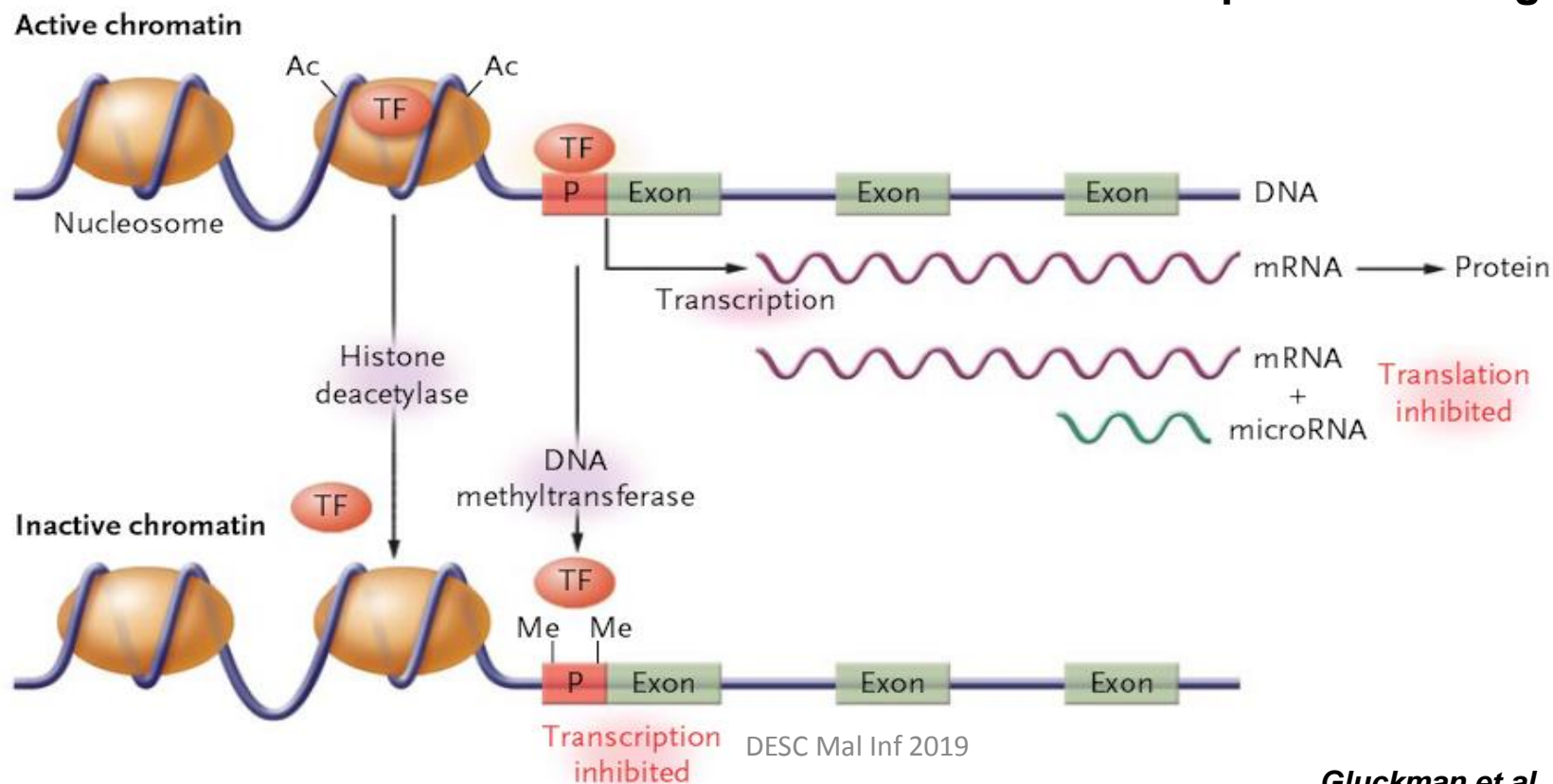
- Ecosystème complexe
- Colonisation post natale: processus clef durant lequel survient la programmation hôte/microbes



# Mécanismes épigénétiques

- Méthylation/déméthylation (ilots CpG)
- Acétylation/déacétylation des protéines Histones
- Interference miRNAs & RNA

→ **Modification de l'expression des gènes**



# Programmation différentes pathologies

- Diabète non insulino dépendant
- Hypertension artérielle
- Accident vasculaire cérébral
- Insuffisance rénale
- **Pathologies inflammatoires, autoimmunes**
- **Allergies**

Barker DJ, Acta Ped 2004;93:26-33

## Différentes attitudes possibles

- 1. Maximisation** des procédures diagnostiques et thérapeutiques:
  - augmentation de l'invasivité des soins, de leurs risques et de leur coût.
- 2. Minimisation** de ces procédures:
  - augmentation du risque de retard diagnostique et thérapeutique.
- 3. Algorithme** issue analyse de la littérature

## OBJECTIF POUR LE CLINICIEN :

- i) Ne pas manquer un cas d'infection bactérienne
  - Retard diagnostique et thérapeutique: ↗ morbi-mortalité
- ii) Réserver aux seuls enfants qui vont bénéficier du recours:
  - aux examens complémentaires,
  - aux antibiotiques
  - à l'hospitalisation

**évaluation et stratification du risque infectieux  
basée sur des paramètres anamnestiques,  
cliniques, et biologiques**

# Etat des pratiques ?

**Table 1 Risk factors for early-onset neonatal infection, including 'red flags'**

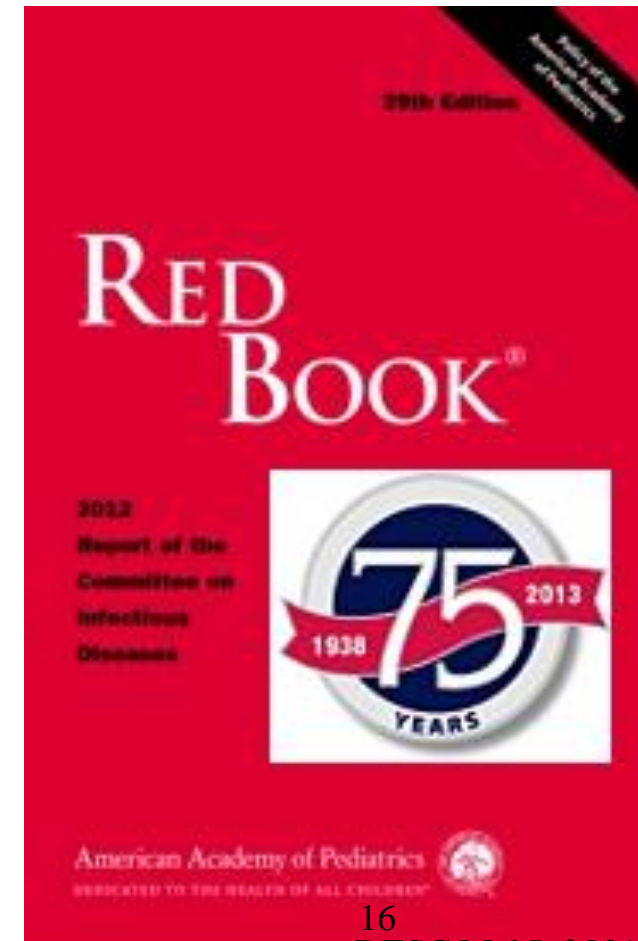
Risk factor	Red flag
Invasive group B streptococcal infection in a previous baby	
Maternal group B streptococcal colonisation, bacteriuria or infection in the current pregnancy	
Prelabour rupture of membranes	
Preterm birth following spontaneous labour (before 37 weeks' gestation)	
Suspected or confirmed rupture of membranes for more than 18 hours in a preterm birth	
Intrapartum fever higher than 38°C, or confirmed or suspected chorioamnionitis	
Parenteral antibiotic treatment given to the woman for confirmed or suspected invasive bacterial infection (such as septicaemia) at any time during labour, or in the 24-hour periods before and after the birth [This does not refer to intrapartum antibiotic prophylaxis]	Yes
Suspected or confirmed infection in another baby in the case of a multiple pregnancy	Yes

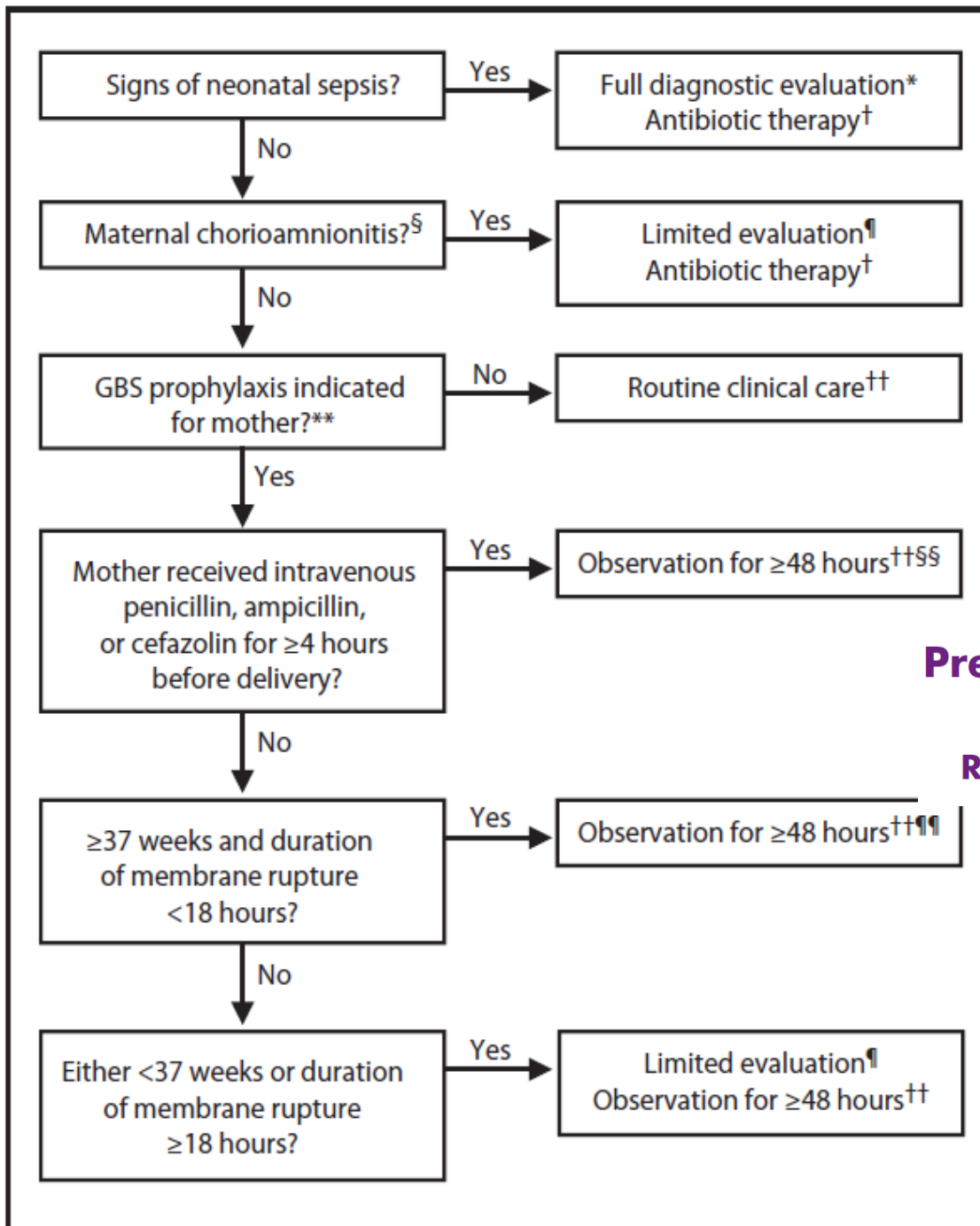
NICE,  
2012



# Nnés à haut risque d'INP (USA)

- RED BOOK de l' AAP 2012
  - Signes cliniques de sepsis?
  - Chorioamniotite ?
  - ATB prophylaxie indiquée et complète?
  - Rupture PDE > 18h?
  - Prématurité < 37 SA ?





- Full diagnostic evaluation:  
Hémoculture, NFS-Plq, ± RP ± PL

- Limited evaluation:  
Hémoculture, NFS-Plq à la naissance et/ou 6-12h

**Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease**  
**Revised Guidelines from CDC, 2010**

- The American College of Obstetricians and Gynecologists April 2011

- RED BOOK 2012 AAP

# STRATIFICATION DU RISQUE INFECTIEUX >34SA

- FDR maternels et Nnés objectifs
- 608014 naissances, 14 maternités 1993-2007
- (350) 0,04% INP prouvées
- Combiner modèle prédictif + signes cliniques avant H12 .
- 3 groupes:
  - **Treat empirically**
    - 4,1% naissances, 60,8% infections, 8,4sepsis ‰ naissances
  - **observe and evaluate**
    - 11% naissances, 23,4% infections, 1,2 sepsis ‰ naissances
  - **continued observation**
    - 84,8% naissances, 15,7% infections, 0,11 ‰ naissances
- Fièvre maternelle, RPDM, Prematurité ou post term, ATB perpartum > H4

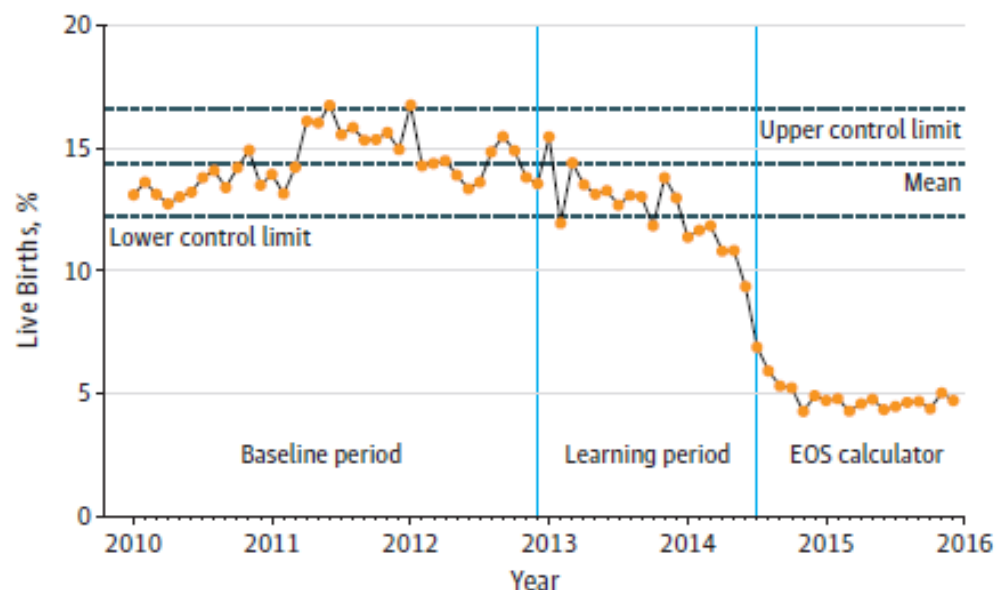
**Quantitative Risk Stratification for EOS. Quantitative risk stratification schema for newborns >34 weeks' gestation developed in this study.**

CLINICAL PRESENTATION	Sepsis risk at birth estimated from maternal risk factors		
	< 0.65/1000 live births	0.65-1.54/1000 live births	≥ 1.54/1000 live births
Well appearing	<p><b>CONTINUED OBSERVATION</b></p> <p>85% of live births NNT=9,370</p>	<p><b>OBSERVE AND EVALUATE</b></p> <p>11% of live births NNT=823</p>	
Equivocal presentation	<p><b>OBSERVE AND EVALUATE</b></p> <p>11% of live births NNT=823</p>		<p><b>TREAT EMPIRICALLY</b></p> <p>4% of live births NNT=118</p>
Clinical illness			

Escobar G J et al. Pediatrics 2014;133:30-36

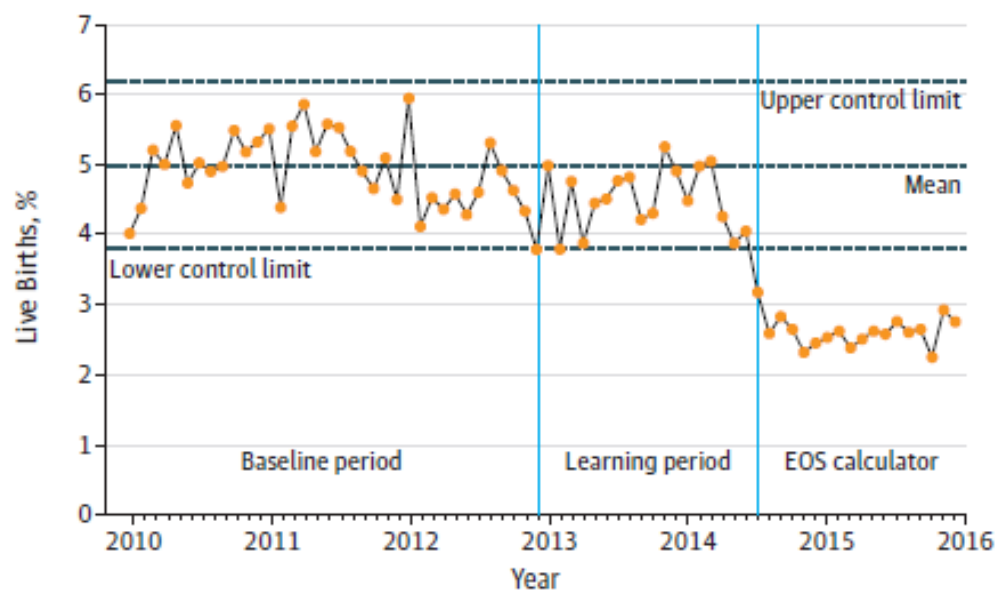
**PEDIATRICS**<sup>®</sup>

**Figure 1. Monthly Early-Onset Sepsis (EOS) Evaluation Rate**



Monthly percentage of infants born at 35 weeks' gestation or later undergoing EOS evaluation with a blood culture performed in the first 24 hours of life.

**Figure 2. Monthly Antibiotic Treatment Rate**



Monthly percentage of infants born at 35 weeks' gestation or later receiving intravenous antibiotic therapy in the first 24 hours of life. EOS indicates early-onset sepsis.

**Table 2. Comparison of Sepsis Evaluation and Antibiotic Use in the Baseline and EOS Calculator Periods<sup>a</sup>**

Variable	Study Period		Absolute Difference, % (95% CI)	
	Baseline (n = 95 543)	EOS Calculator (n = 56 261)	Unadjusted	Adjusted
Blood culture in first 24 h	13 797 (14.5)	274 (4.9)	-9.6 (-9.3 to -9.9)	-7.7 (-13.1 to -2.4)
Antibiotic use in first 24 h	4741 (5.0)	1482 (2.6)	-2.3 (-2.1 to -2.5)	-1.8 (-2.4 to -1.3)
Antibiotic use at >24 to 72 h	485 (0.5)	216 (0.4)	-0.1 (-0.05 to 0.2)	0.05 (-0.1 to 0.2)
Antibiotic use days per 100 infants	16.0	8.5	-7.6 (-6.7 to -8.5)	-3.3 (-6.1 to -0.5)

Abbreviations: EOS, early-onset sepsis; GBS, group B *Streptococcus*.

<sup>a</sup> Data are presented as number (percentage) of infants and absolute difference (95% CI) except for antibiotic days per 100 infants, which is days of antibiotic use.

# EO Sepsis calculator: gadget ou révolution ??

(<https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org>)

- 1: Carola D et al. Utility of Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates Born to Mothers with Chorioamnionitis. J Pediatr. 2018 Apr;195:48-52.e1.
- 2: Kerste M. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Dec;29(23):3860-5.
- 3: Warren S. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. J Perinatol. 2017 Apr;37(4):394-397.
- 4: Strunk T. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in an Australian Tertiary Perinatal Centre. Neonatology. 2018;113(4):379-382.
- 5: Dhudasia MB. Implementation of the Sepsis Risk Calculator at an Academic Birth Hospital. Hosp Pediatr. 2018 May;8(5):243-250.
- 6: Achten NB. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. Eur J Pediatr. 2018 May;177(5):741-746.

Attention à la “transportabilité” de l’outil : probabilité pre test (prevalence ?)

## La prématurité spontanée = FDR majeur de l'INBP

- En 2008, aux USA, l'incidence globale de l'INBP s'élevait à 0,8/1000 naissances vivantes
  - 3/1000 chez les enfants prématurés
  - 0,5/1000 chez les enfants > 37 SA

*Weston. PIDJ 2011*

## La chorioamniotite

- Problème de définition
- Par extension on ne garde comme FDR que la fièvre maternelle
  - «surrogate marker» de la chorioamniotite
  - le risque existe dès la température > 38°C et il augmente au fur et à mesure que la fièvre augmente.
  - en cas de température > 38,5°C, le risque d'INBP est x 20



## 4 Facteurs de Risque d'INBP actualisés = ATB Per Partum

1. La fièvre maternelle  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  isolée ou non en per-partum ou dans les 2 heures post-partum quel que soit le PV (Grade A)
2. une prématurité spontanée  $< 37$  SA
3. une colonisation maternelle à SGB (PV, ECBU)\* (Grade A)
4. un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse (Grade A)
5. une durée de rupture des membranes  $> 12$  heures

# Le nouveau-né symptomatique à risque (suspect) d'INBP

## Le nouveau-né symptomatique

### Les signes cliniques de l'INBP

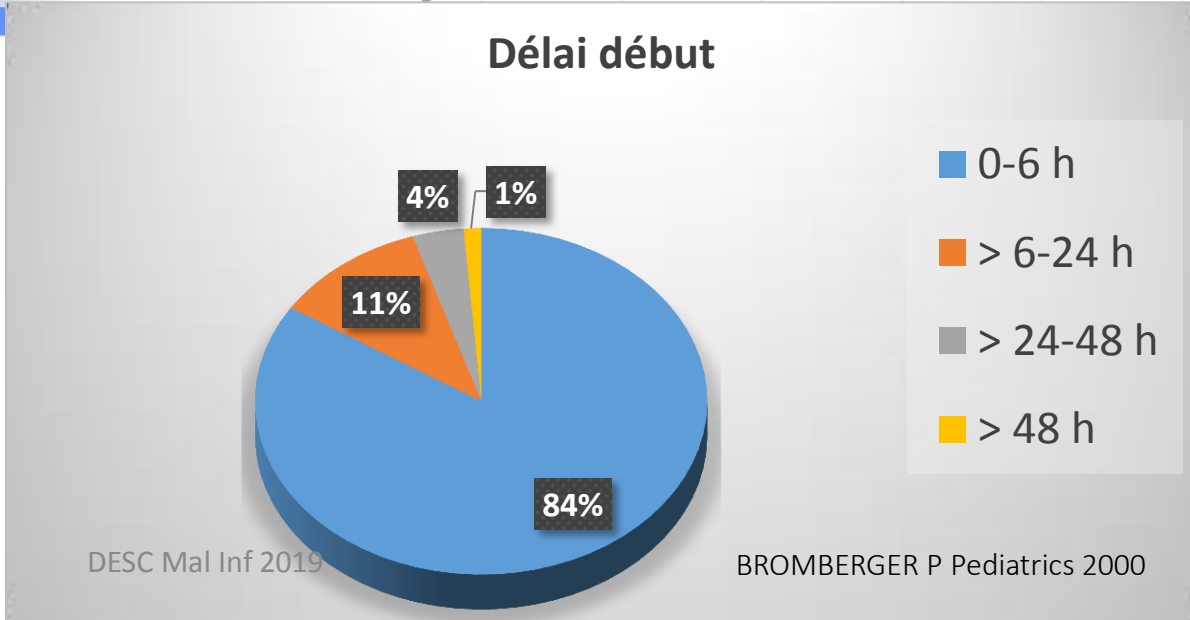
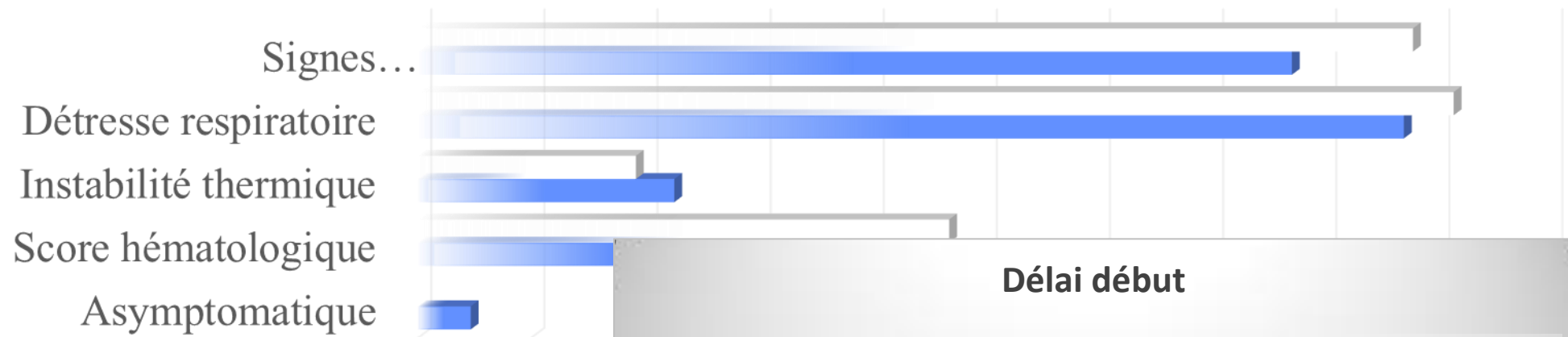
- Sont nombreux, les plus fréquemment observés en période postnatale immédiate sont respiratoires (> 85%), hémodynamiques (70%) et thermiques (25%)
- Peu spécifiques, peuvent être observés dans des situations non infectieuses
- Dans les INBP certaines, les signes apparaissent rapidement après la naissance. Près de 90% des nouveau-nés infectés à SGB ont présenté une symptomatologie clinique avant les premières 24h

*Bromberger Pediatrics 2000*

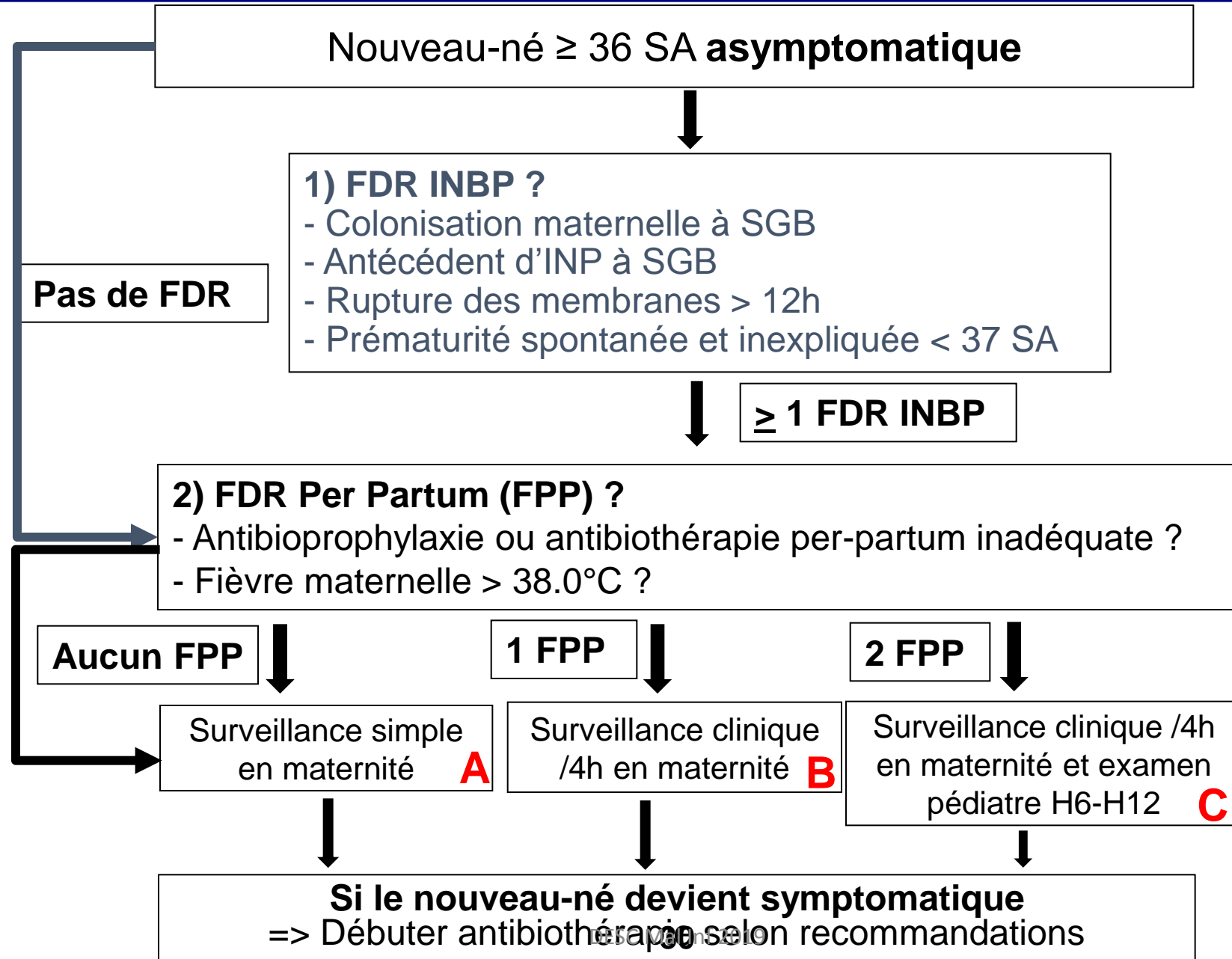
*Heath Arch Dis Child 2009*

# Expression clinique de l'INP

277 912 naissances 255 infections prouvées ou cliniques à terme



# CAT devant un nouveau-né asymptomatique à risque d'INBP



## Critères ATB Per Partum Adéquate

- Les critères d'une antibioprophylaxie per-partum adéquate sont les suivants (Grade B) :
- L'antibiothérapie maternelle devra avoir été administrée
  - par voie parentérale (intraveineuse)
  - plus de 4 heures avant la naissance
  - en utilisant la pénicilline G, l'ampicilline ou l'amoxicilline, ou la céfazoline.
- Tout autre traitement antibiotique (molécule, modalités d'administration et délai inférieur à 4 heures avant la naissance) est à considérer comme inadéquat.

Nouveau-né  $\geq 34^0$  SA asymptomatique \*

*\* Ce protocole est appliqué en unité de soins adapté au terme de naissance pour les nouveau-nés nés entre  $34^0$  et  $35^6$  SA*

**1) FDR INBP ?**

- Colonisation maternelle à SGB
- Antécédent d'INP
- Rupture des membranes > 12h
- Prématurité spontanée < 37 SA

**$\geq 1$  FDR INBP**

**2) FDR Per Partum (FPP) ?**

- Antibioprophylaxie ou antibiothérapie per-partum inadéquate ?
- Fièvre maternelle > 38.0°C ?

**Aucun**

Surveillance simple en maternité

**1 FPP**

Surveillance clinique /4h en maternité

**2 FPP**

Surveillance clinique /4h en maternité et examen pédiatre H6-H12

**Si le nouveau-né devient symptomatique  
=> Débuter antibiothérapie selon recommandations**

Age (heures)	H4	H8	H12	H16	H20	H24	H30	H36	H42	H48
Date et heure										
Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$										
Fréquence cardiaque $>160$ (au calme) ou $<80/\text{min}$										
Fréquence respiratoire $>60/\text{min}$										
Signes de lutte respiratoire (tirage, geignement)										
Aspect de la peau anormal (pâleur, cyanose, marbrures, teint gris)										

**Prévenir pédiatre ou sage-femme si une case d'anomalie est cochée**



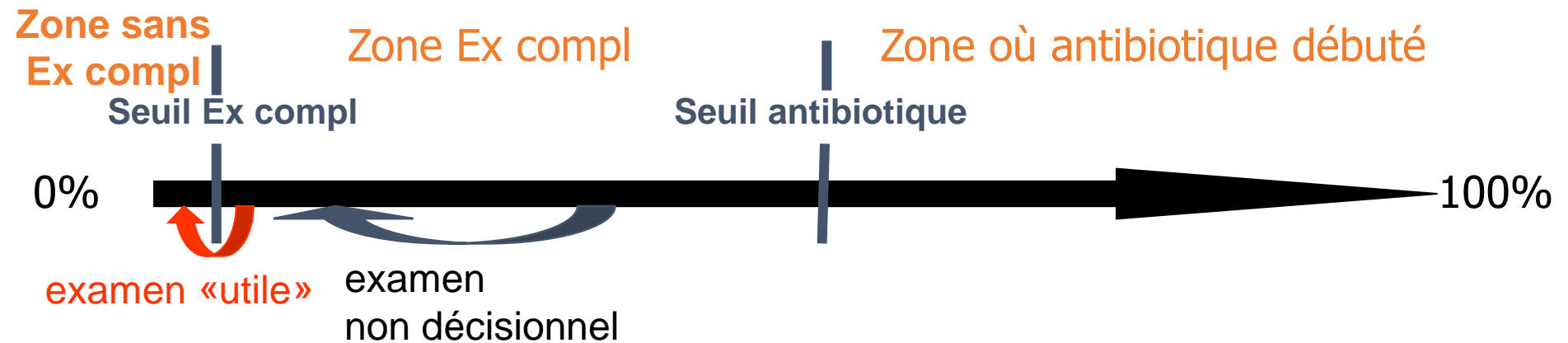
# Infection néonatale bactérienne précoce: Une place pour des marqueurs biologiques?

Christèle GRAS-LE GUEN

GROUPE DE TRAVAIL RECOMMANDATIONS HAS



# Du bon usage des examens complémentaires



## Quelle aide attendre des examens complémentaires ?

**Table 3.** Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value of some laboratory tests used in the diagnosis of infection in the newborn (Ref. 4)

Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Blood culture	11–38	68–100	90–100	72–100
WBC <5000 >30,000	17–90	31–100	50–86	60–89
I/T ratio >0.02	81	45	23	92
CRP >10 mg/L	37	95	63	87
IL-8 >70 pg/mL	77	76	42	94
I/T ratio >0.02 + CRP > 10 mg/L	89	41	24	94
IL-8 > 70 pg/mL + CRP >10 mg/L	91	74	43	98
16 S PCR <sup>a</sup>	96.0	99.4	88.9	99.8

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; WBC, white blood cell count; I/T, immature/total neutrophil ratio; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; PCR, polymerase chain reaction.

# Hémoculture

- Examen de référence
- Indiquée pour tout NNé avec symptômes INBP ou sepsis avant ATB probabiliste (grade A)
- Volume idéal 2 ml (grade C)

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

Les valeurs entre parenthèses sont en pourcentages.

Staph coag négative : staphylocoque coagulase négative.

## Hémoculture: examen de référence pour INBP

- **INDICATIONS:** Nné avec signes cliniques d'INBP ou de sepsis avant ATB probabiliste. (Grade A).
- Flacon pédiatrique (vol mini 1 ml cible de 2 ml) (Grade C).
- L'introduction des hémocultures dans l'automate sans délai (Grade B).
- Pas d'hémoculture chez les nouveau-nés asymptomatiques, nés à terme ou prématurés  $\geq 34$  SA, dans les circonstances suivantes (Grade B):
  - - fièvre maternelle  $> 38^{\circ}\text{C}$
  - - rupture de la poche des eaux de plus de 12 heures
  - - naissance dans un contexte de PV positif à streptocoque B
  - - antibioprophylaxie per-partum inadéquate.
- En revanche, ces nouveau-nés nécessitent une surveillance clinique standardisée durant les premières 48 heures (Grade C).

# Liquide Céphalo Rachidien

- Risque de méningite en cas de bactériémie: 25%
- Seules 35% des méningites sont bactériémiques
- Ponctions traumatiques 10-30%: interprétation complexe
  - May et al, 2005; Garges et al 2006
- Indications PL inchangées
  - AEG, symptômes neurologiques, sepsis néonatal, bactériémie à germe pathogène)
  - Réponse partielle à l'antibiothérapie H48
  - Une valeur élevée isolée de CRP n'est pas une indication de PL
    - CDC 2010, Polin 2012
- Indication différée selon l'état clinique du Nné, ne doit pas retarder l'ATB
- Place des technique de biologie moléculaire +++ (grade B)

## Culture placentaire

- Contributif en cas de listeriose surtout (en + hémocultures maternelles)
  - COP, 2014
- En cas de fièvre maternelle, notion d'exposition à la listéria, anomalies placentaires macroscopiques (Grade C)
- ECBU maternel
- Prélèvement vaginal per partum



# Place du liquide gastrique?

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

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

# Prélèvements périphériques

- Liquide gastrique: des performances diagnostiques modestes
  - Sensibilité 50-89%, Spécificité 40-90%, VVP 4-50%, VVN 91-99%
  - Utilisation initialement préconisée:
    - Adaptation secondaire ATB probabiliste,
    - Arrêter ATB H48 si hémoc et CRP négative (VPN)
  - En pratique: à l'origine de très nombreux bilans et antibiothérapies chez des Nnés asymptomatiques
    - ANAES 2002, Wortham et al, 2016, Sikias et al, 2015

## Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis

Richard A. Polin and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN  
*Pediatrics* 2012;129;1006; originally published online April 30, 2012;  
DOI: 10.1542/peds.2012-0541

### Gastric Aspirates

The fetus swallows 500 to 1000 mL of amniotic fluid each day. Therefore, if there are white blood cells present in amniotic fluid, they will be present in gastric aspirate specimens at birth. However, these cells represent the maternal response to inflammation and have a poor correlation with neonatal sepsis.<sup>32</sup> Gram stains of gastric aspirates to identify bacteria are of limited value and are not routinely recommended.<sup>33</sup>

### Body Surface Cultures

Bacterial cultures of the axilla, groin, and the external ear canal have a poor positive predictive accuracy. They are expensive and add little to the evaluation of an infant with possible bacterial sepsis.<sup>34,35</sup>

## Place du liquide gastrique/prélèvements périphériques?

- Analyse bactériologique du LF et des prélèvements périphériques n'est pas contributive au diagnostic d'INBP : apport diagnostique étiologique insuffisant (Grade B).
- Ne plus utiliser le LG et prélèvements périphériques comme FDR d'INBP chez le nouveau-né  $\geq 34$  SA (Grade B).
- Circonstances particulières ?
  - BLSE pendant la grossesse ou à l'accouchement?
  - Orientation secondaire de l'ATB du nouveau-né symptomatique (Grade AE)?

# Place de l'Hémogramme

sensibilité médiocre 18  
à 44 % selon les études

- Leucopénie (  $< 5000/\text{mm}^3$  )
- leucocytose ( $> 25\,000/\text{mm}^3$  à la naissance,  $> 21\,000$  à 48 h)
- l'élévation du rapport I / T ( $\geq 0,2$ ) non spécifique
- Méta analyse 15 études, 2178 épisodes de suspicion d'INBP
  - *Su et al 2014*
- **ANAES 2002**: L'hémogramme et les valeurs des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux (T), des neutrophiles immatures (I), le rapport I/T sont très peu contributifs au diagnostic d'infection néonatale (grade B)

# Place de la CRP

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

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

## Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection

William E. Benitz, Michael Y. Han, Ashima Madan and Pramela Ramachandra

*Pediatrics* 1998;102:e41

TABLE 4. Performance of C-Reactive Protein Measurements in Diagnosis of Neonatal Bacterial or Fungal Infection\*

	CRP #1	CRP #2	CRP #2 and #3	CRP × 3
Early-onset episodes				
<i>n</i>	1002	982	987	999
Proven sepsis				
Sensitivity	35.0% (30.2–40.6)	78.9% (72.0–86.4)	88.9% (80.8–94.3)	88.9% (80.8–94.3)
Specificity	90.0% (88.1–91.9)	78.4% (75.8–81.0)	73.8% (71.1–76.6)	70.5% (67.7–73.4)
Positive predictive value	6.7%	6.7%	6.0%	5.2% (2.2–7.7)
Negative predictive value				9.7% (5.5–99.8)
Posterior:previous likelihood ratio for normal result				0.16 (0.04–0.61)
Posterior:previous likelihood ratio for abnormal result				3.02 (1.53–5.92)
Either proven or probable sepsis				
Sensitivity				7.8% (5.2–98.9)
Specificity				6.3% (3.5–79.1)
Positive predictive value	29.5% (26.1–49.4)	30.1% (29.1–41.7)	30.0% (25.1–36.1)	29.5% (24.4–34.6)
Negative predictive value	93.6% (92.0–95.2)	99.2% (98.6–99.8)	99.7% (99.5–99.9)	99.7% (99.5–99.8)
Posterior:previous likelihood ratio for normal result	0.66 (0.47–0.92)	0.10 (0.05–0.21)	0.03 (0.008–0.11)	0.03 (0.008–0.11)
Posterior:previous likelihood ratio for abnormal result	5.26 (3.22–8.37)	5.72 (4.22–7.81)	4.71 (3.21–6.72)	4.13 (2.82–5.75)

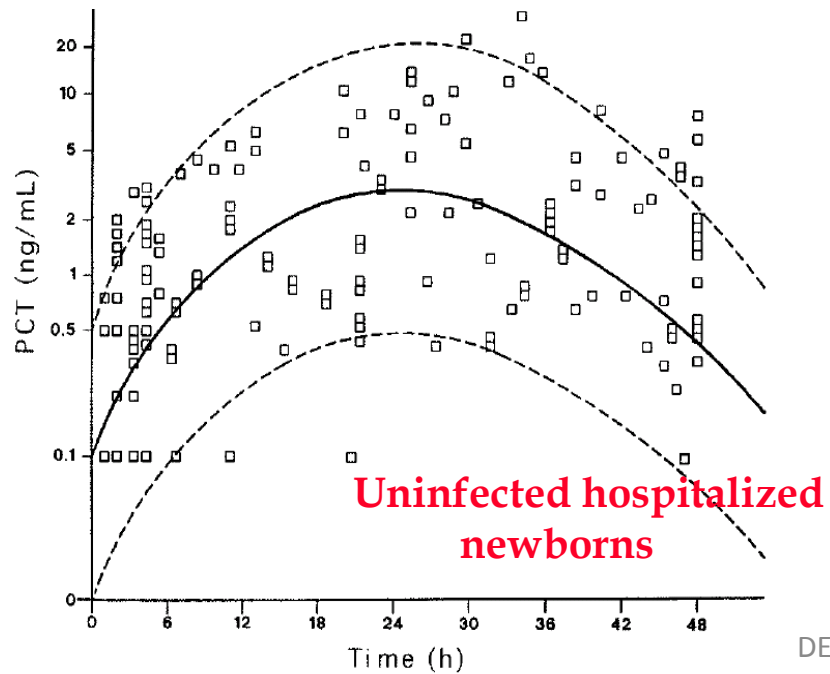
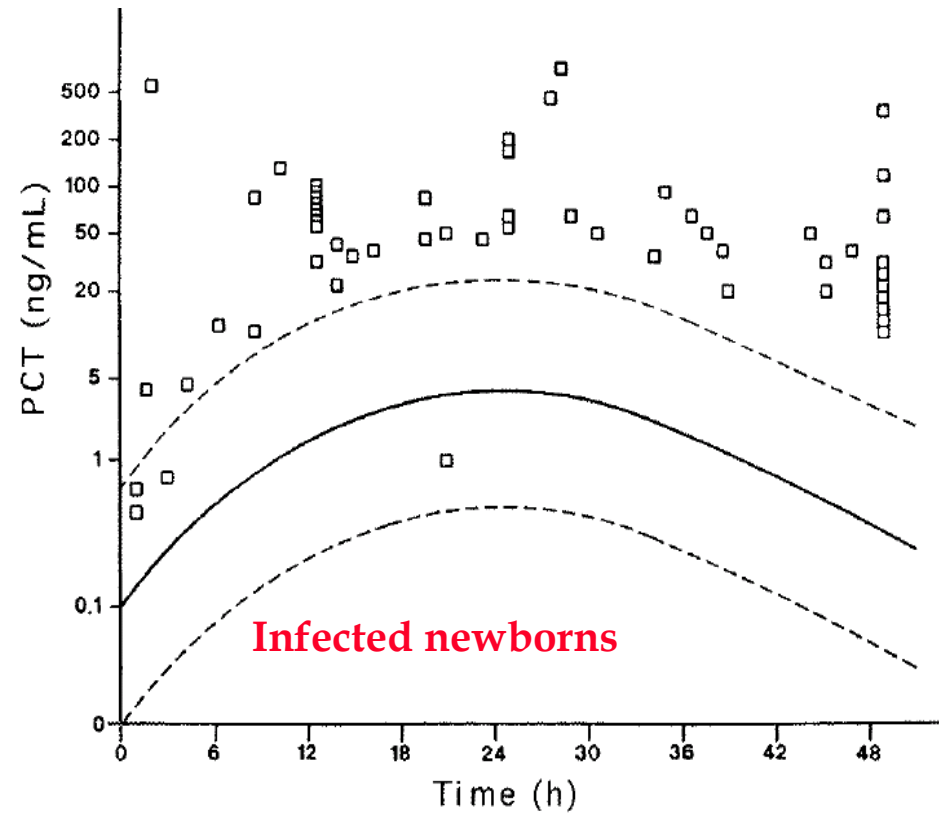
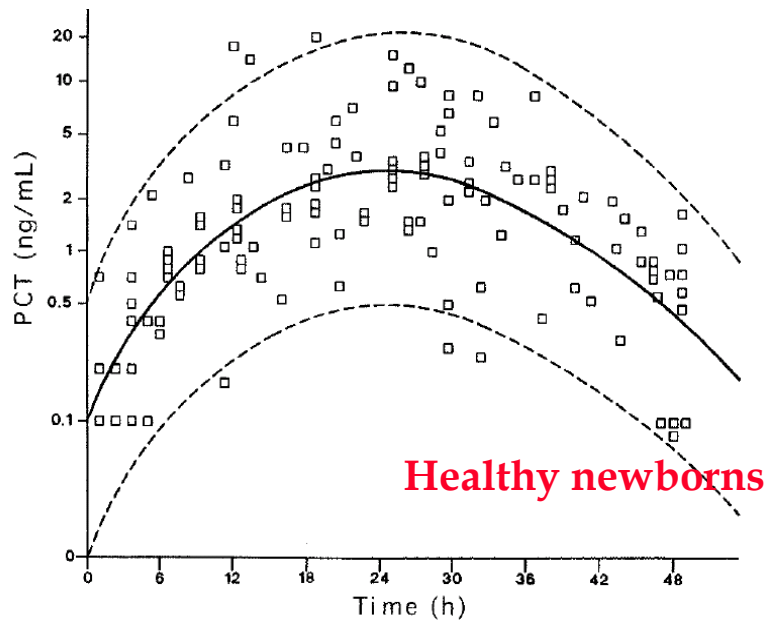
Deux CRP normales réalisées entre 8 et 24 heures de vie puis 24 heures plus tard ont une valeur prédictive négative de 99,7%

## CRP: recommandations 2017

- Ne pas prélever une NFS ou un dosage de CRP à la naissance pour diagnostiquer INBP (Grade B).
- Dosage de la CRP à 12 heures de vie chez Nnés dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum ou une antibiothérapie inadéquates pour une fièvre  $> 38^{\circ}\text{C}$ , (Grade AE).
- Pas de dosage de CRP à la naissance si ATB chez un nouveau-né suspect d'INBP (Grade B) mais uniquement  $> \text{H}12$ .
- Un dosage de la CRP 24-48 heures après ATB peut aider à arrêter ATB si hémoculture nég à 48h (Grade C).

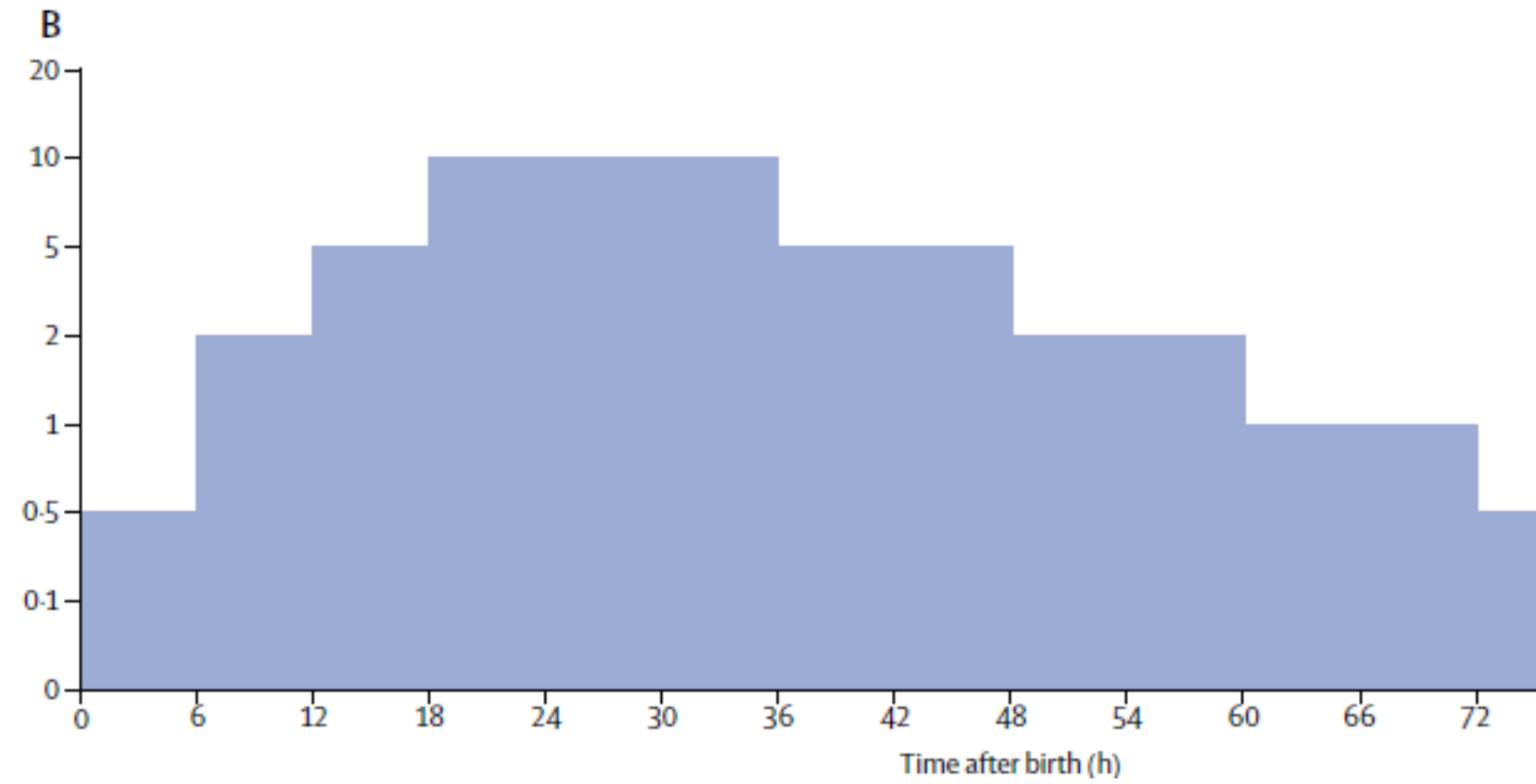
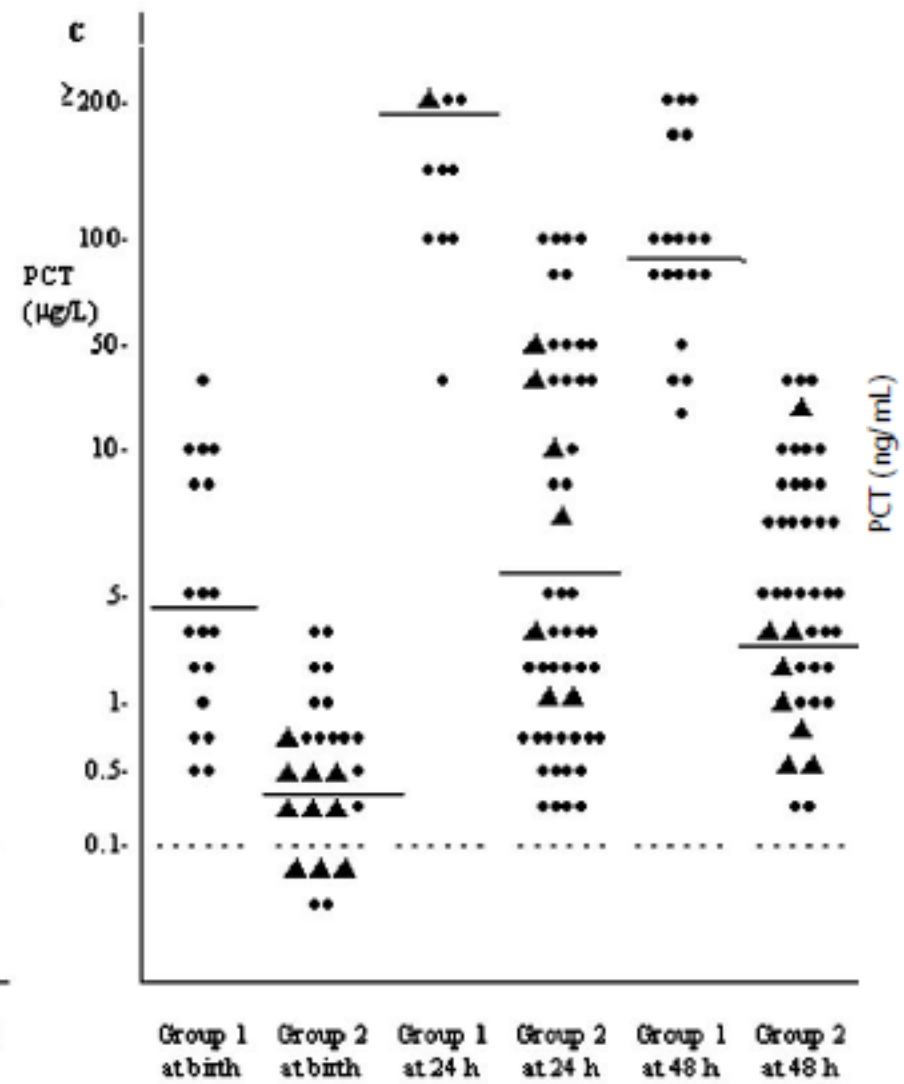


# Intérêt de la procalcitonine dans le diagnostic de l'INBP ?



## Procalcitonin and Sepsis in critically ill newborns

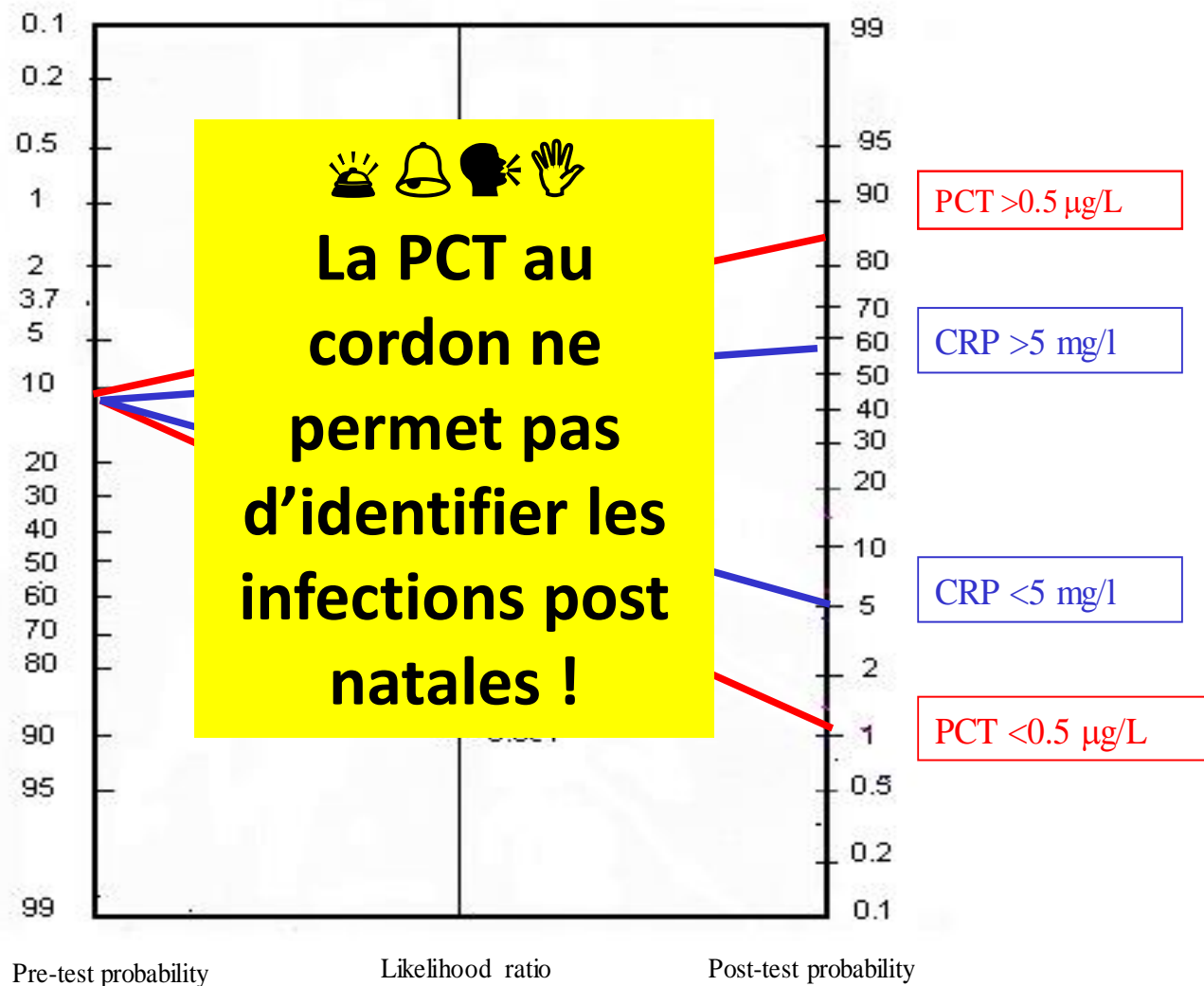
*Chiesa et al, Clin Infect Dis, 1998 ; 26 : 664-72*



Stocker, Lancet 2017

219 Nnés suspects d'INBP, Chiesa et al, 2003

# Infection néonatale Précoce: PCT dosée au cordon



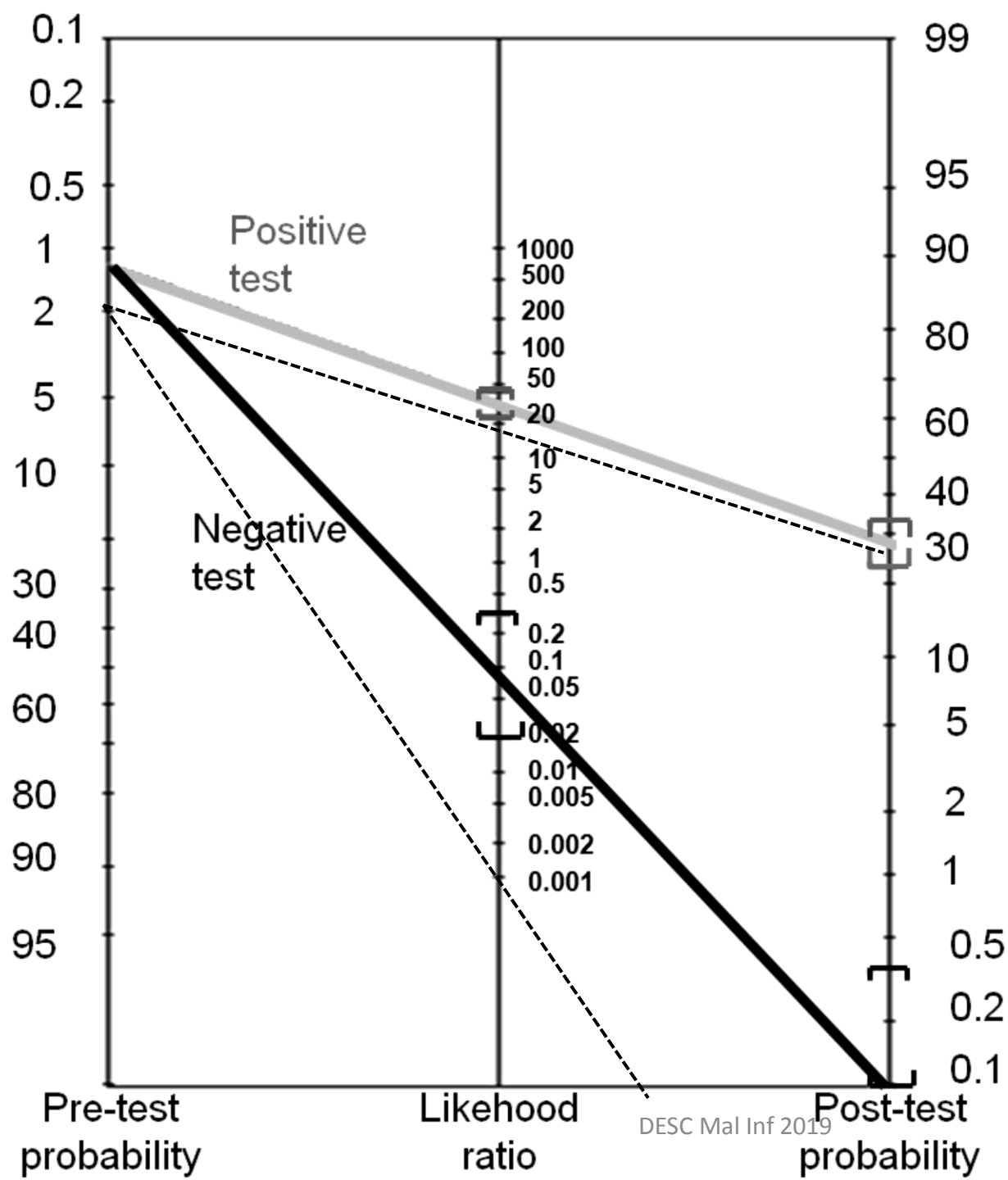
Probabilité d'être infecté si PCT + 85%; si PCT- 1%

## Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study

N. Joram • J.-B. Muller • S. Denizot • J.-L. Orsonneau •  
J. Caillon • J.-C. Rozé • C. Gras-Le Guen

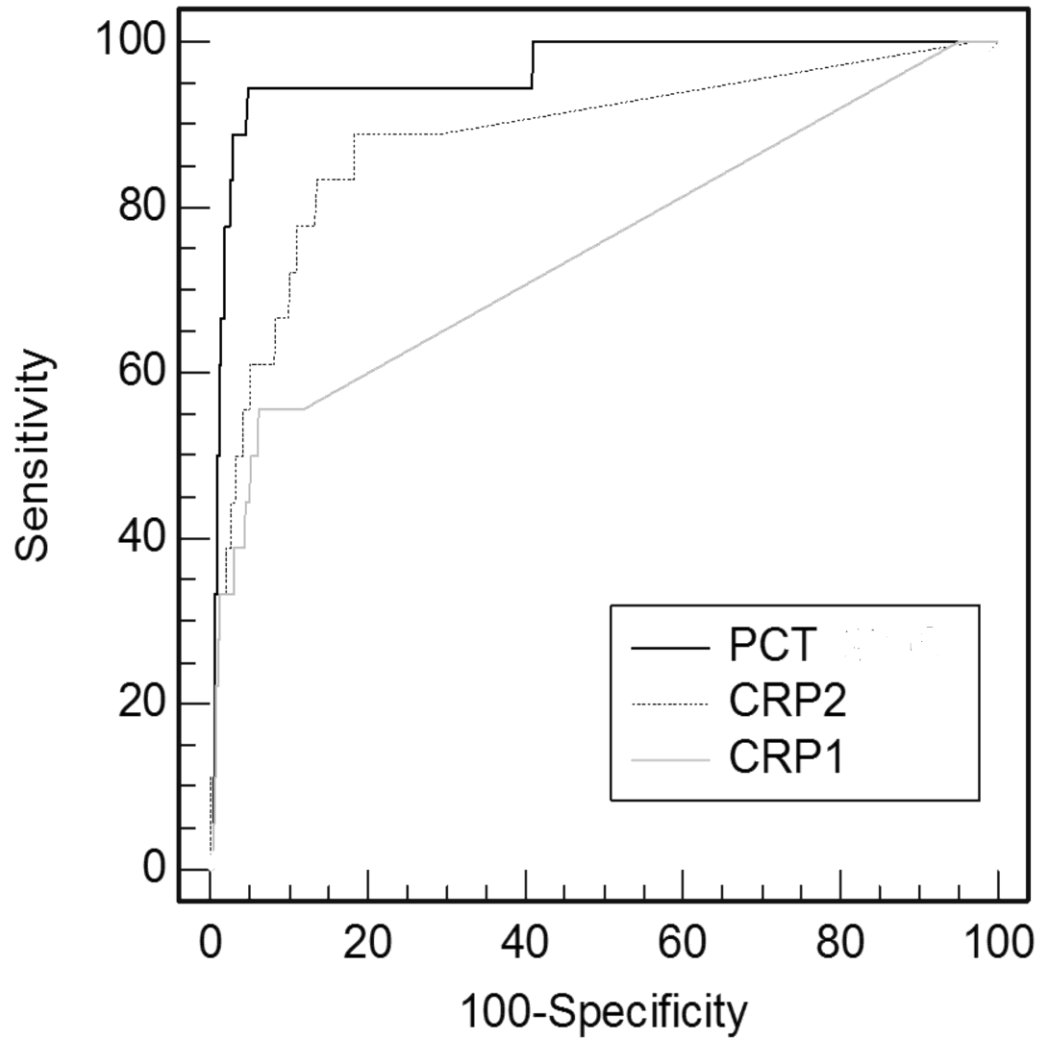
**Table 2.** Diagnosis values of PCT in all, preterm and term newborns. (26 enfants infectés)

	All newborns n=2154		Preterm newborns n=812		Term newborns n=1342	
Sensitivity	0.923	(0.734-0.986)	1.000	(0.771-1.00)	0.778	(0.402 - 961)
Specificity	0.971	(0.963-0.977)	0.951	(0.933-0.964)	0.983	(0.974 - 0.989)
Negative predicting value	0.999	(0.996-1.000)	1.000	(0.994-1.000)	0.998	(0.994 - 1.000)
Positive predictive value	0.279	(0.190-0.388)	0.304	(0.192-0.443)	0.233	(0.106 - 0.427)
Positive likelihood ratio	<b>31.7</b>	(24.2-41.7)	20.4	(15.0-28.7)	45.1	(26.4 - 76.9)
Negative likelihood ratio	<b>0.08</b>	(0.02-0.30)	0.00	(0.00 – NA)	22.6	(0.07 - 0.77)



# MONOGRAMME DE BAYES

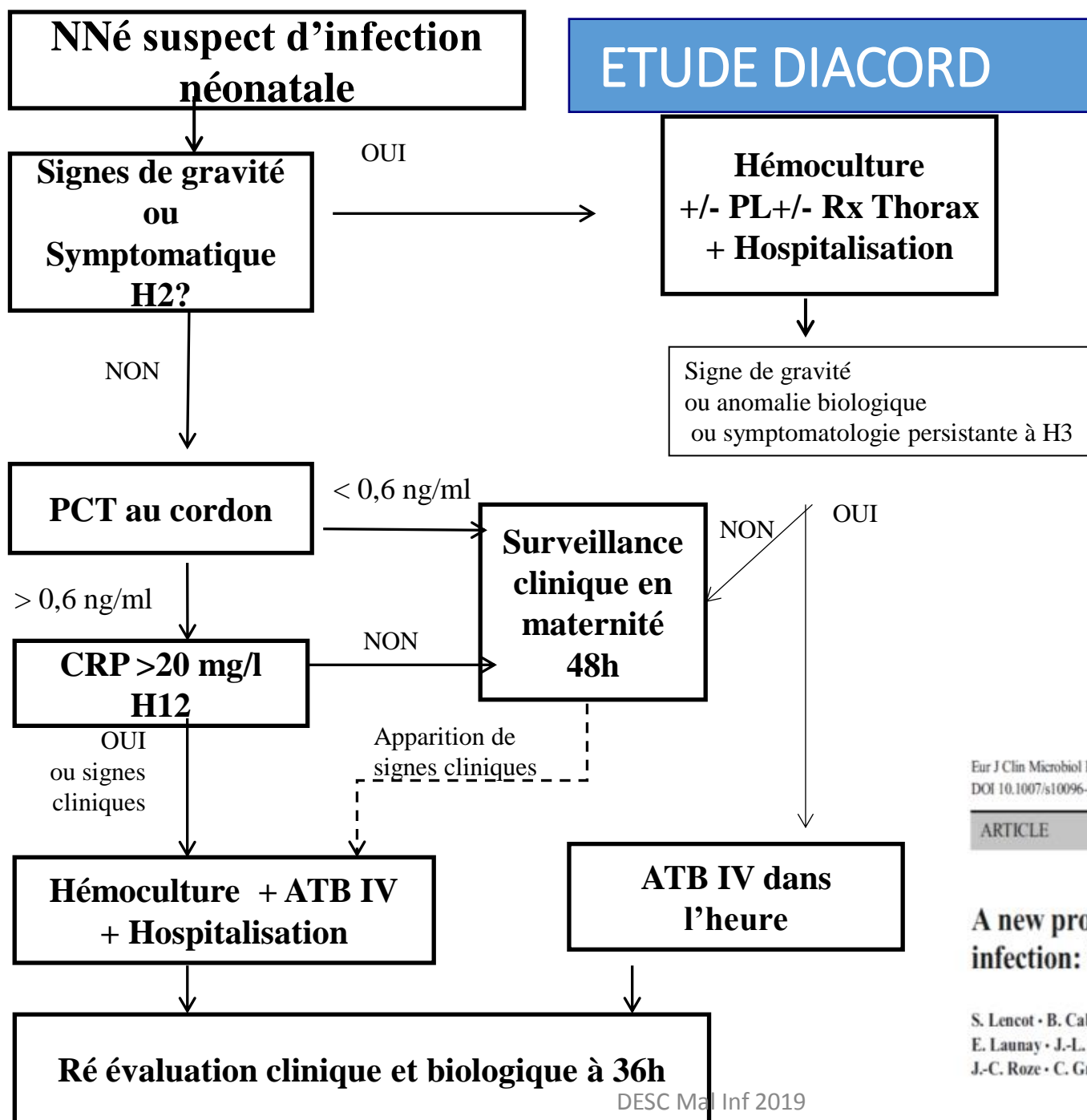
- Prématurés
- Pop Générale



**AUC PCT: 0.96 IC95%  
0.95-0.98**

AUC CRP1: 0.75 IC95%  
0.72-0.78

AUC CRP2: 0.88 IC95%  
0.86-0.91



- **Economie d'ATB (9 vs 13%; p<0,05)**
- **Economie d'ex compl (12 vs 40%; p<0,005)**

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:1229–1238  
DOI 10.1007/s10096-014-2065-3

ARTICLE

**A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm**

S. Lencot • B. Cabaret • G. Sauvage • C. Laurans •  
E. Launay • J.-L. Orsonneau • J. Caillon • C. Boscher •  
J.-C. Roze • C. Gras-Le Guen



## DIACORD:

Comparaison des performances diagnostiques d'un algorithme "Procalcitonin-based" vs. l'algorithme des recommandations ANAES: Impact sur le recours à l'antibiothérapie chez les nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce.

**ESSAI RANDOMISÉ EN STEPPED-WEDGE ET EN CLUSTER**

# Objectif de l'étude

---

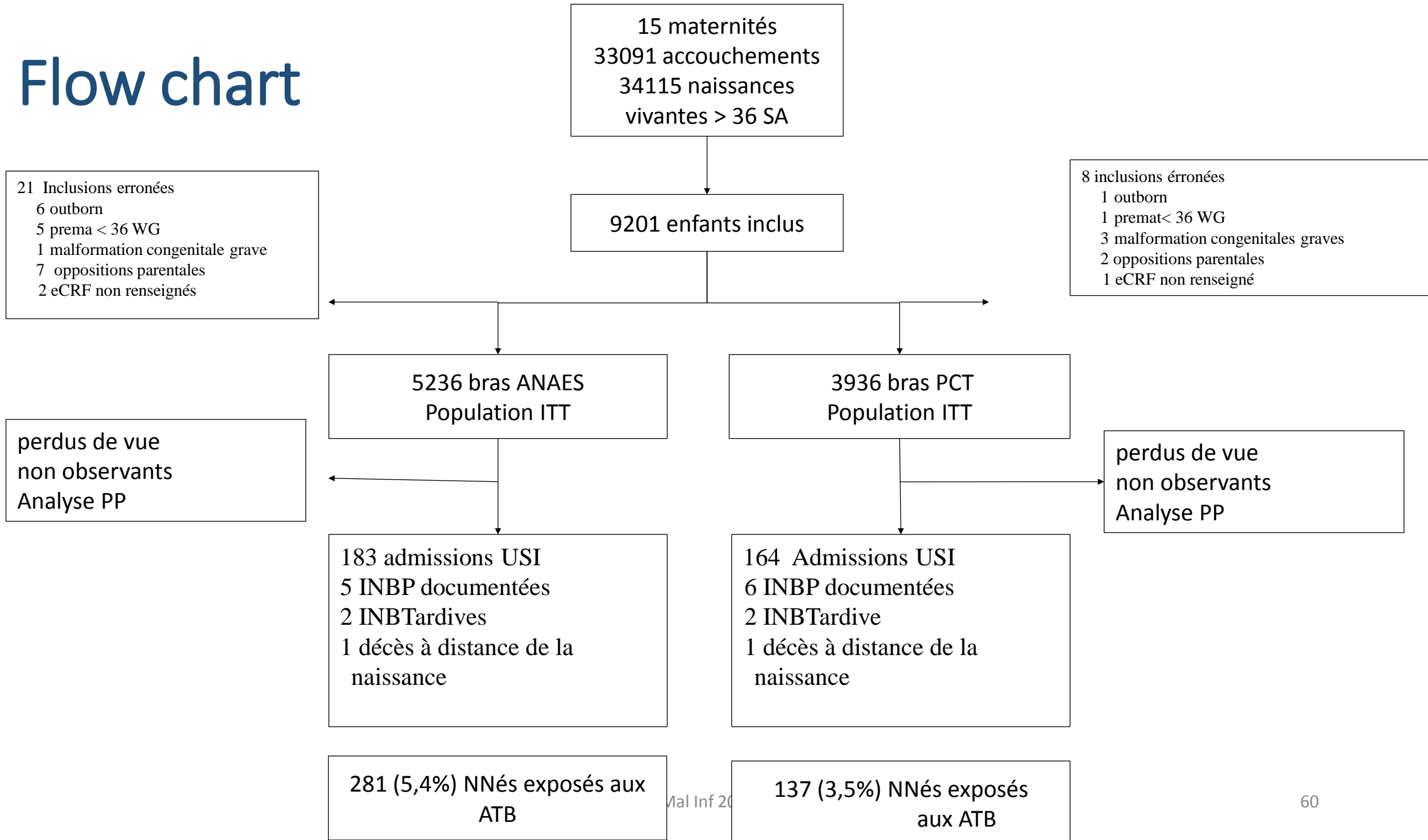
- Objectif et critères de jugement principaux :
  - De non infériorité : taux d'infection à J6
    - Critère de morbi-mortalité : hospitalisation en réanimation, décès, diagnostic bactériologique d'IMF
  - De supériorité : taux d'exposition aux antibiotiques à J6
- Critères de jugement secondaires :
  - Taux d'examens invasifs à J6 (prise de sang, hémoculture, ponction lombaire)
  - Taux d'infection à J90

# Design de l'étude :

## Périodes de switch

Centre \ Period	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks
1	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT
2	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT
3	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT
4	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT
5	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	<b>Règle PCT</b>				
6	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT						
7	ANAES	ANAES	<b>Règle ANAES</b>		ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	<b>Règle PCT</b>				
8	ANAES	ANAES			ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT					PCT
9	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT
10	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT
11	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT	PCT
12	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT	PCT
13	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT	PCT
14	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT	PCT
15	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	ANAES	PCT

# Flow chart



# Morbidité et mortalité

	NA	ANAES Guidelines		PCT-based Algorithm		Risk Difference <sup>1</sup> PCT - ANAES [95%CI]	
<b>Components of the morbi-mortality criterion</b>							
Initial hospitalisation							
Hospitalisation in ICU n (%)		347 (3.8)		183 (3.5)		164 (4.2)	0.2% [- 1.1 ; 1.6]
Initial hospital LOS (days) median (IQR) mean (SD)	18	4 (3-5) 4.2 (2.1)		4 (3-5) 4.3 (2.3)		4 (3-5) 4.2 (1.8)	- 0.1 [- 0.2 ; 0.1]
Hospitalise readmission for EONI at day 6 n (%)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	n.e.
Death n (%)		2 (0.02)		1 (0.02)		1 (0.02)	n.e.
Early death (≤ 6 days)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	n.e.
Late death (> 6 days)		2 (0.02)		1 (0.02)		1 (0.02)	n.e.
Bacterial infection at day 6 (EONI) <sup>#</sup> n (%)		67 (0.7)		40 (0.8)		27 (0.7)	0.1% [- 0.5 ; 0.7]
Bacteriologically confirmed EONI <sup>#</sup> n (%)		11 (0.1)		5 (0.1)		6 (0.1)	n.e.
LONI		4 (0.04)		2 (0.04)		2 (0.05)	- 0.0% [- 0.1 ; 0.1]

Différence PCT – ANAES : 0,2% IC95 [-1,1 ; 1,6]

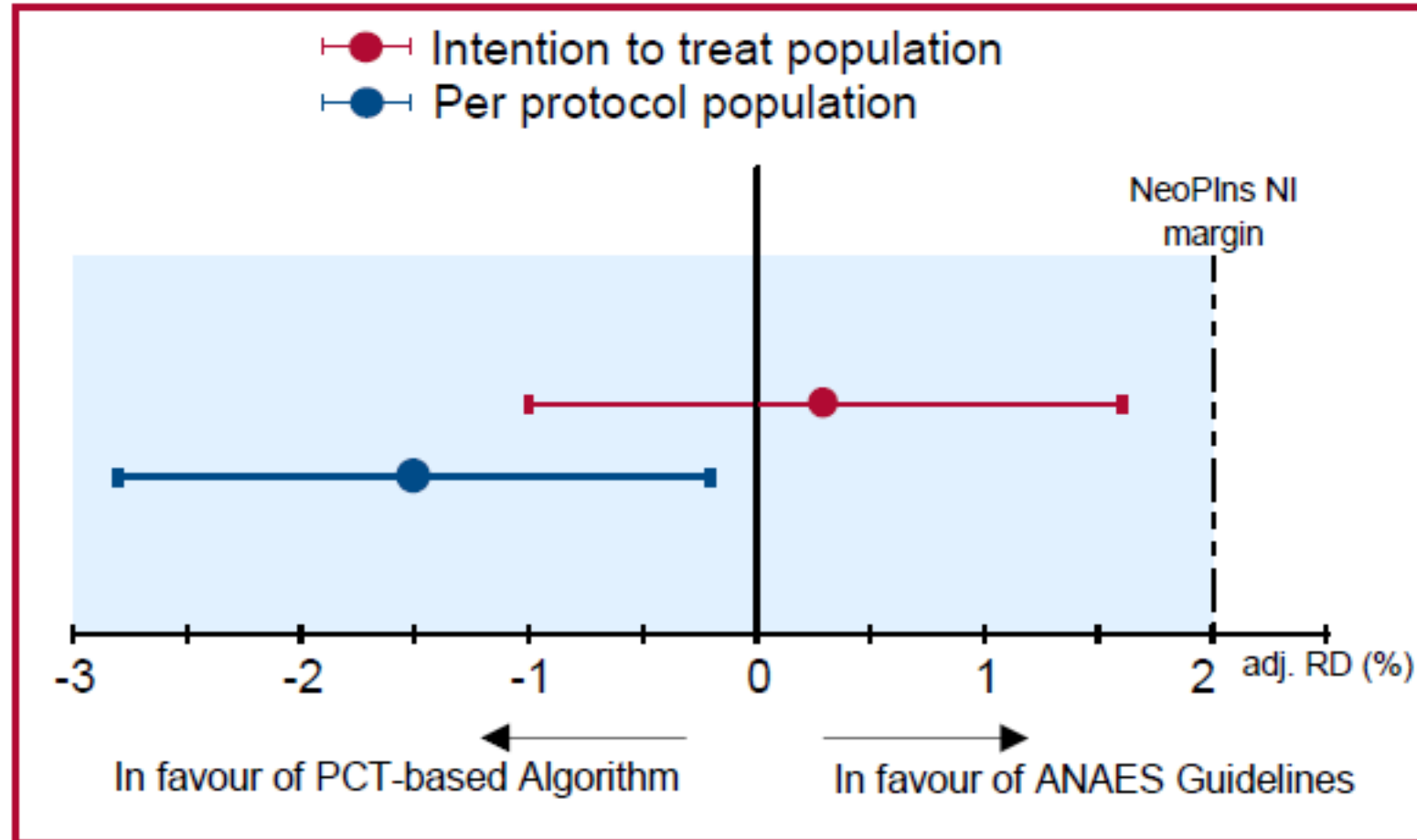
# 11 Infections certaines

---

- **6 hémocultures + 1 LCR *Streptococcus agalactiae***
- **4 hémocultures *Escherichia coli***
- **Symptômes:**
  - 3 asymptomatiques
  - 5 symptomatiques avant H2 (4 Détresse respiratoire, 2 Détresse hémodynamique, 4 fébriles)
  - 3 symptomatiques apres H2 (H60, H40, H20) Détresse respiratoire
- **Evolution:**
  - Tous vivants J90
  - 2 séquelles (grêle court, signaux pathologique IRM cérébrale)
- **LONI: 3 hémocultures positives + 1 LCR**

# Morbidité et mortalité

**Morbi-mortality criterion**  
All population N= 9172  
Per Protocol analyse N=  
Completers' analyse N= 8



**Risk Difference<sup>1</sup>**  
**PCT - ANAES**  
[95%CI]

**0.2% [- 1.1 ; 1.5]**  
~~-0.6% [- 1.9 ; 0.7]~~  
**0.2% [- 1.1 ; 1.5]**

**Figure 3: Morbi-mortality endpoint : adjusted risk difference between PCT-based algorithm and French ANAES Guidelines**

NI: Non-Inferiority; RD: Risk Difference; PCT: Procalcitonin

# Exposition post natale aux antibiotiques

	NA	ANAES Guidelines		PCT-based Algorithm		Risk Difference <sup>†</sup> PCT - ANAES [95%CI]	
<b>Antibiotic exposure</b>							
<b>All population N= 9159</b>		418 (4.6)		281 (5.4)		137 (3.5)	<b>- 2.0% [- 3.4 ; - 0.6]</b>
Antibiotics given to exposed newborns:							
Amoxicilline		313 (74.9)		205 (72.9)		108 (78.8)	1.1% [- 11.5 ; 13.8]
Length (days) median (IQR) mean (SD)	5	3.0 (2.0-5.0) 3.6 (2.0)		3.0 (2.0-5.0) 3.6 (2.0)		3.0 (2.0-5.0) 3.6 (2.0)	0.2 [- 0.5 ; 0.8]
Cumulative dose (mg/kg) median (IQR) mean (SD)	16	300 (200-500) 414 (345)		300 (200-642) 428 (381)		300 (200-500) 386 (260)	30 [- 81 ; 142]
Cephalosporin	13	144 (33.4)		94 (33.4)		50 (36.5)	3.6% [- 10.3 ; 17.5]
Length (days) median (IQR) mean (SD)	4	5.0 (3.0-6.0) 4.8 (3.2)		5.0 (3.0-6.0) 4.5 (1.9)		5.0 (2.0-7.0) 5.2 (4.7)	2.5 [0.7 ; 4.2]
Cumulative dose (mg/kg) median (IQR) mean (SD)	15	350 (200-700) 512 (649)		350 (250-700) 441 (292)		275 (162-650) 655 (1040)	494 [115 ; 874]
Aminosides	13	342 (81.8)		227 (80.8)		115 (83.9)	-0.4% [- 12.1 ; 11.3]
Length (days) median (IQR) mean (SD)	7	2.0 (2.0-2.0) 2.0 (0.8)		2.0 (2.0-2.0) 1.9 (0.7)		2.0 (2.0-2.0) 2.0 (0.9)	0.0 [- 0.2 ; 0.3]
Declared antibiotic adverse effects		1 (0.02)		1 (0.40)		0 (0.00)	n.e.

**Diminution brute d'exposition ATB: -2% [-3,4 ; -0,6]**



# Examens complémentaires

	NA	ANAES Guidelines	PCT-based Algorithm	Adjusted Risk Difference <sup>†</sup> PCT - ANAES [95%CI]
<b>Complementary exams</b>				
Gastric fluid n (%)		5092 (55.5)	4970 (94.9)	122 (3.1)
Cord PCT n (%)		3718 (40.5)	166 (3.2)	3552 (90.2)
Blood sample n (%)	1	3458 (37.7)	2233 (42.6)	1225 (31.1)
Blood culture n (%)		910 (9.9)	632 (12.1)	278 (7.1)
Positive blood culture n (%)		10 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)
Lombar puncture n (%)		49 (0.5)	32 (0.6)	17 (0.4)
Positive lombar puncture n (%)		1 (0.01)	1 (0.02)	0 (0.0)

# Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns)

*Martin Stocker\*, Wendy van Herk\*, Salhab el Helou, Sourabh Dutta, Matteo S Fontana, Frank A B A Schuerman, Rita K van den Tooren-de Groot, Jantien W Wieringa, Jan Janota, Laura H van der Meer-Kappelle, Rob Moonen, Sintha D Sie, Esther de Vries, Albertine E Donker, Urs Zimmerman, Luregn J Schlapbach, Amerik C de Mol, Angelique Hoffman-Haringsma, Madan Roy, Maren Tomaske, René F Kornelisse, Juliette van Gijssel, Eline G Visser, Sten P Willemsen, Annemarie M C van Rossum, and the NeoPIns Study Group†*

Culture	Total score	Category	Duration of antibiotic therapy	
			PCT group	Standard group
Neg	0/1	Category 4 infection unlikely (low risk)	At least 24 h, stop after 2 consecutive procalcitonin values within range	36-72 h
Neg	2	Category 3 infection possible (medium risk)		5-7 days

- 2009-2015, 18 centres européens
- 1710 NN > 34 SA «requiring» ATB treatment
- Réduction durée ATB: 55 vs 65 h;  $p < 0,001$

# Antibiothérapie des INBP > 34SA



- Exceptionnelle chez le Nné asymptomatique
- Limiter l'utilisation des C3G (méningites)
- Tri thérapie exceptionnelle
- Pas de place pour l'ATB orale
- Arrêter le traitement ATB dès H36-48 si évolution rapidement favorable et cultures négatives
- Place de la CRP, PCT cordon dans l'arrêt/surveillance post ATB ?
- Remplacer ATB néonatale par surveillance clinique adaptée