

Marie ARSAC¹

Le nouveau-né infecté : quelle place pour quel marqueur biologique ?

RÉSUMÉ

Les infections néonatales restent des pathologies fréquentes, difficiles à diagnostiquer avec certitude, et potentiellement graves. Une antibiothérapie sera débutée devant toute suspicion d'infection et arrêtée ou non après réévaluation clinique biologique et bactériologique à 48 heures d'évolution. Les délais imposés par la réalisation des analyses bactériologiques ne sont pas compatibles avec une utilisation véritablement avisée et efficiente des traitements antibiotiques. Dans ce contexte, l'utilisation de marqueurs biologiques constitue un élément essentiel de la décision. Le plus utilisé reste la Protéine C réactive (CRP), il est caractérisé par une bonne sensibilité mais est toutefois un peu tardif. La procalcitonine (PCT) reste d'une utilisation difficile chez les nouveau-nés. L'interleukine-6 (IL-6), un marqueur plus précoce, n'est pas utilisé en routine, pourtant son dosage couplé à celui de la CRP serait le plus sensible.

MOTS-CLÉS

infections néonatales, marqueurs biologiques, CRP, PCT, IL-6

Infected newborns : which biological marker and which use ?

SUMMARY

Neonatal infections remain current pathologies, uneasily diagnosed with certainty and potentially serious. Any suspicion will lead to start an antibiotherapy that will be stopped, or not, after clinical, biological and bacteriological assessment after 48 hours. The waiting period imposed by the bacteriological tests is not compatible with a wise and efficient use of antibiotherapy treatments. In this context, the use of biological markers is a key element in order to come to a decision. The C-reactive Protein (CRP) remains the most frequently used, its sensitivity is good but it is nevertheless a late biological marker. Procalcitonin is still uneasy to use with newborns. Interleukin-6 (IL-6) is an earlier marker that is not used in everyday practice yet however the coupled measurements of IL-6 and CRP would offer the best sensitivity.

KEYWORDS

Neonatal infections, biological marker, CRP, PCT, IL-6

I - Introduction

Les progrès en néonatalogie ont permis d'améliorer la survie des nouveau-nés, en particulier ceux de très petit poids de naissance. Cependant les infections néonatales restent une source importante de morbidité et de mortalité. Chez le nouveau-né, à terme ou prématuré, les premiers signes de ces infections sont souvent discrets et aspécifiques, mais la gravité potentielle et le risque de décompensation rapide obligent le néonatalogiste à évoquer fréquemment une infection, et à débiter un traitement antibiotique sans délai.

Cependant, les résultats bactériologiques ne se-

ront obtenus que 48 heures après leur arrivée au laboratoire, et la poursuite des traitements antibiotiques sur la présomption d'infection conduit souvent à la poursuite d'un traitement inutile.

Il apparaît donc nécessaire d'utiliser des marqueurs biologiques qui soient précoces et sensibles pour d'identifier au plus tôt la totalité des infections, mais également des marqueurs spécifiques permettant d'éviter une utilisation abusive des antibiotiques.

La biologie et notamment le recours à l'utilisation des marqueurs d'inflammation constitue dès lors un guide précieux dans la prise en charge des infections materno-fœtales.

¹Service de Réanimation et Pédiatrie Néonatales – Hôpital Robert Debré – 48, boulevard Sérurier – 75935 Paris cedex 19

Le nouveau-né infecté : quelle place pour quel marqueur biologique ?

II - Données cliniques

1. Définitions

L'infection est certaine lorsqu'un prélèvement central, hémoculture ou ponction lombaire, est positif. Les infections certaines concernent de 1 ‰ à 4 ‰ des naissances vivantes.

L'infection est dite probable lorsqu'il existe un faisceau d'arguments clinico-biologiques en faveur de l'infection (contexte infectieux à la naissance – voir III - 3. facteurs de risque –, mauvaise adaptation à la vie extra-utérine ; élévation isolée de la CRP ; signes cliniques chez l'enfant, prélèvements périphériques positifs) mais sans prélèvement central positif. Ceci concerne 3 à 8 % des naissances vivantes. L'incidence est multipliée par 20 chez le prématuré.

2. Modalités de contamination

La contamination peut être prénatale, par voie hématogène (voie ombilicale lors d'une bactériémie) ou par voie ascendante (infection du liquide amniotique par des germes vaginaux). Elle peut être perinatale, lors du passage à travers la filière génitale. Enfin, elle peut survenir en post-natal par auto-infestation ou contamination par l'entourage, hospitalier ou familial.

3. Facteurs de risque

Certains éléments en pre-partum doivent attirer notre attention quant au risque de survenue d'une infection materno-fœtale : l'absence d'une antibioprofylaxie bien menée en cas de portage du Streptocoque B chez la mère, un antécédent d'infection materno-fœtale, la présence d'une chorioamniotite, une fièvre maternelle, une rupture de la poche des eaux prématurée, c'est-à-dire avant 37 semaines d'aménorrhées, ou prolongée, supérieure à 18 heures. Au moment de la naissance des anomalies du rythme cardiaque fœtal, un liquide amniotique teinté ou méconial sans raison évidente doivent faire suspecter une infection.

4. Germes

Le streptocoque B représente 40 à 50 % des infections materno-fœtales. *E. Coli* est quant à lui responsable de 20 à 30 % des infections, 7 à 8 % sont dues au Streptocoque D, la *Listeria* ayant quasiment disparue actuellement (1).

5. Signes cliniques

Les signes cliniques d'une infection chez le nouveau-né sont non spécifiques (*tableau I*), et souvent discrets, surtout chez le prématuré. Or, il existe un risque de décompensation rapide. On considère donc tout nouveau-né symptomatique comme suspect d'infection jusqu'à preuve du contraire.

- Détresse respiratoire : 40-43 %
- Apnées, bradycardies : 19-36 %
- Troubles hémodynamiques : 22-40 %
- Fièvre : 12 % - Hypothermie : 3,4-13 %
- Purpura, hépato-splénomégalie : 26 %
- Hypotonie, hyporéactivité : 33-48 %
- Prématurité isolée : ?
- Dysrégulation glycémique : ?
- Ictère précoce : ?

Tableau I

Signes cliniques et sensibilité

NOTE

Cet article constitue l'adaptation de la présentation « Le nouveau-né infecté : quelle place pour quel marqueur biologique » donnée dans le cadre des 16^{es} Journées Nationales du Collège National de Biochimie des Hôpitaux (Paris, 25-26 janvier 2007).

6. Bilan

Un bilan bactériologique est réalisé, avec des prélèvements centraux : hémocultures, et une ponction lombaire en fonction de la clinique, et des prélèvements périphériques (ils vont mettre en évidence la colonisation, mais ne justifient pas à eux seuls un traitement antibiotique) : liquide gastrique, oreille, pharynx, flore fécale.

Un bilan biologique est réalisé systématiquement : numération et formule sanguine, et dosage de la protéine C-réactive (CRP).

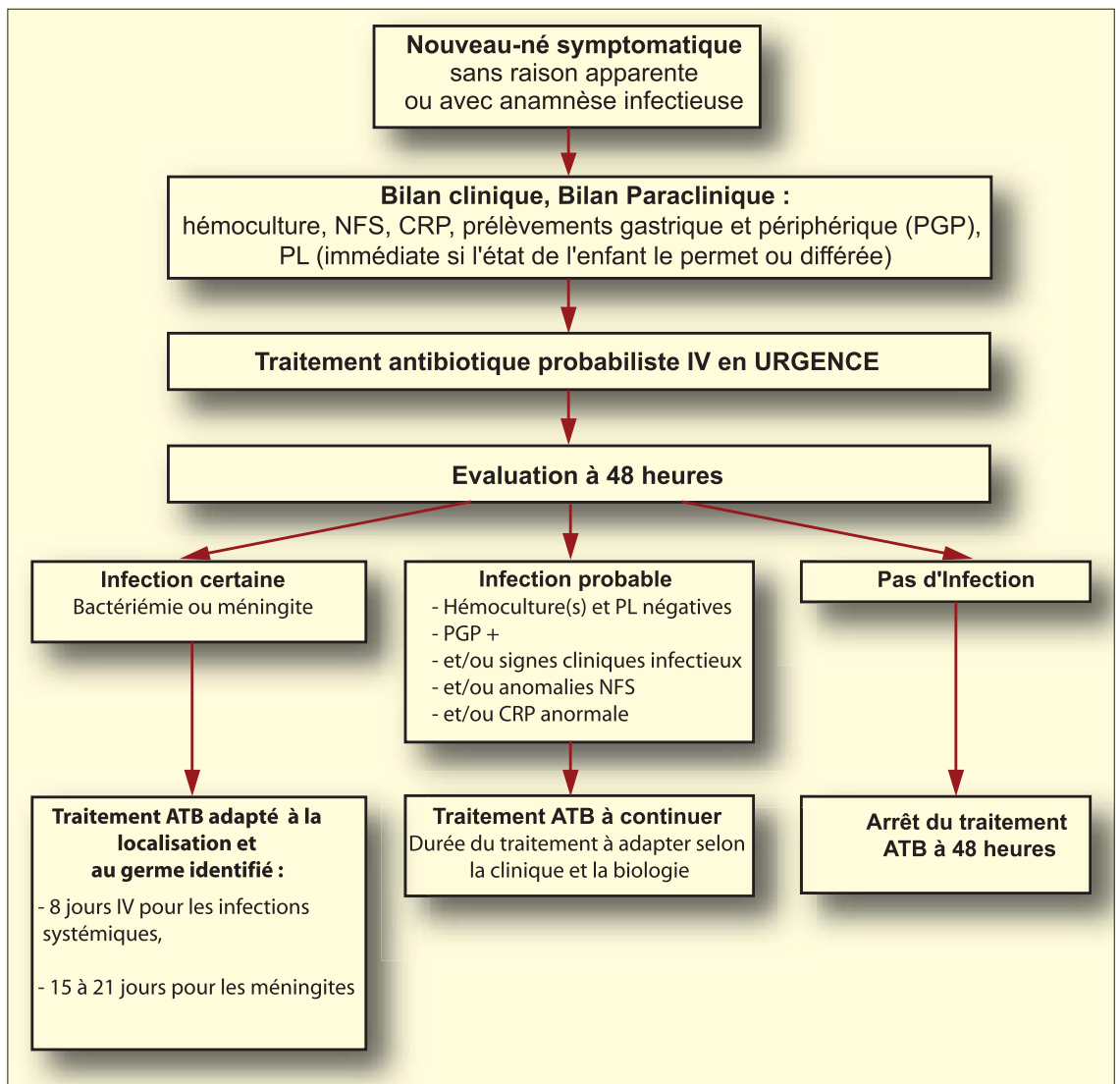
7. Traitement

Selon les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation d'Évaluation en Santé (ANAES) pour l'infection materno-fœtale (2), les nouveau-nés symptomatiques reçoivent une triple antibiothérapie intraveineuse par céfotaxime, ampi/amoxicilline + aminoside (*figure 1, voir page suivante*), les enfants asymptomatiques et avec orientation bactériologique une biantibiothérapie (Streptocoque B : pénicilline ou ampi/amoxicilline+aminoside, *E. Coli* : céfotaxime+aminoside) ; enfin les enfants asymptomatiques et sans orientation bactériologique reçoivent en fonction des facteurs de risque maternels une bi- ou une triantibiothérapie. La durée recommandée du traitement intraveineux est pour les B-lactamines de 8 jours en cas de septicémies, et de 15 à 21 jours pour les méningites. En ce qui concerne les infections probables, le traitement est arrêté lors de la normalisation de l'examen clinique et du bilan biologique. Deux injections d'aminoside sont recommandées, le traitement peut être prolongé en cas d'infection sévère.

8. Pronostic

La mortalité est de 6 à 10 % chez le nouveau-né à terme, liée en particulier aux formes fulminantes des infections à *E. Coli* et Streptocoque B (20 à 50 % de décès pour ces formes). Chez le nouveau-né prématuré la mortalité s'élève à 30 %, avec une morbidité respiratoire et neurologique associée. Les décès par infection materno-fœtale sont observés essentiellement chez les nouveau-nés symptomatiques avant H12, d'où l'importance d'un traitement précoce.

Figure 1
Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique quel que soit le terme (extrait de (1)).



III - Apports de la biologie

Les résultats des prélèvements bactériologiques ne sont obtenus qu'en 48 heures, un délai beaucoup trop long pour décider d'une antibiothérapie. De plus, les hémocultures permettant un diagnostic de certitude ne sont positives que dans 10 % des cas. La biologie et notamment le recours à l'utilisation des marqueurs d'inflammation constitue dès lors un guide dans la prise en charge des infections materno-fœtales.

1. Le marqueur « idéal » : quelles caractéristiques ?

Le marqueur « idéal » doit être précoce et sensible afin d'identifier au plus tôt la grande majorité voire la totalité des infections, parfois avant que la symptomatologie clinique apparaisse, en tout cas avant qu'elle ne décompense, mais également spécifique afin d'éviter une utilisation abusive des antibiotiques. Ce type de marqueur doit également présenter une sensibilité et une valeur prédictive proches de 100 % afin de ne pas igno-

rer une infection potentiellement létale en l'absence de traitement alors que ce traitement est disponible (3). Quant à la spécificité et à la valeur prédictive positive, celles-ci doivent être suffisamment bonnes pour éviter le traitement inutile d'un trop grand nombre d'enfants en raison des conséquences néfastes sur l'écosystème bactérien individuel et général (3).

Dans le cadre de l'infection néonatale, la sensibilité est privilégiée au dépend de la spécificité car les conséquences néfastes de l'absence de thérapeutique sont très largement supérieures à celles qu'implique le traitement par excès d'un enfant indemne (4).

Le marqueur doit permettre de différencier le type de l'agent pathogène (bactérie ou virus). Son dosage doit être facile et rapide, réalisable 24h/24 par des laboratoires de jour et de garde sur des échantillons sanguins de faible volume. Son coût doit être faible.

2. Marqueurs hématologiques

Les marqueurs hématologiques étaient les principaux marqueurs utilisés dans le diagnostic de l'infection

Le nouveau-né infecté : quelle place pour quel marqueur biologique ?

néonatale dans les années 1980. Le nombre de leucocytes, le nombre de polynucléaires neutrophiles et leur modification morphologique, le nombre de formes jeunes et de plaquettes constituent des marqueurs intéressants

Plusieurs études ont montré une bonne sensibilité du rapport formes immatures/nombre total de leucocytes, avec une valeur seuil à 0,2. La leuco- ou neutropénie présenterait une bonne sensibilité. En revanche, la thrombopénie et la modification morphologique des polynucléaires neutrophiles constituent des signes tardifs d'infection (5).

En pratique, une numération formule sanguine (NFS) est réalisée dans le bilan initial, puis à 24 ou 48 h d'évolution. Chez le nouveau-né, on parle de leucopénie pour un nombre de leucocytes inférieur à $5000/\text{mm}^3$ et d'hyperleucocytose pour un nombre supérieur à $25000/\text{mm}^3$. La thrombopénie est définie par un nombre de plaquettes inférieur à $150000/\text{mm}^3$.

3. Marqueurs biochimiques

3.1 - La protéine C réactive

La protéine C réactive (CRP) a fait l'objet de nombreuses études dans les années 1980-1990. Son taux s'élève 6 à 8 heures après le début de l'inflammation. Le pic est atteint après 24-48 heures puis le taux diminue rapidement. Sa demi-vie est de 19 heures.

Les études précédemment évoquées situent la spécificité de ce marqueur dans une fourchette de 84 à 97 %. Sa sensibilité augmente entre le début de l'infection et le moment du dosage pour atteindre son maximum en 24-48 h : 30-40 % à la phase précoce, 80 à 90 % à 24-48 h.

Les faux positifs sont rares et bien identifiés : inhalation méconiale, volumineux hématome, administration de surfactant, gastro-œsophagite, cytotéatonecrose, suites opératoires (6). Les faux négatifs sont essentiellement le fait de dosages trop précoces.

Il est admis de ne jamais exclure le diagnostic d'infection néonatale sur un seul dosage de CRP inférieur à 10 mg/L. En revanche, pour différents auteurs, l'association de deux dosages inférieurs à 10 mg/L à 12 heures d'intervalle se caractérise par une valeur prédictive négative de 99 %. Le suivi du taux de CRP sous traitement est un marqueur utile du bon contrôle thérapeutique de l'infection.

L'excellente spécificité de la CRP en fait actuellement le marqueur le plus utilisé en période néonatale pour le diagnostic de l'infection. Son caractère tardif oblige à initier une antibiothérapie chez un grand nombre de nouveau-nés suspects qui s'avèrent non infectés (7).

En pratique, la CRP est dosée dans le bilan initial, à 24 heures et parfois 48 heures d'évolution. Le diagnostic d'infection est pris en compte si la CRP est supérieure à 20 mg/L, une ponction lombaire sera réalisée en fonction des équipes si le résultat du dosage est supérieur à 40 mg/L. Les antibiotiques seront arrêtés dans une suspicion d'infection materno-fœtale si les résultats de deux dosages réalisés à au moins 12 heures d'intervalle se révèle inférieurs à 10 mg/L. Le relais par une antibiothérapie per os sera réalisé dans une infection materno-fœtale lorsque la CRP aura retrouvée une valeur inférieure à 10 mg/L.

3.2 - La procalcitonine

La procalcitonine (PCT) constitue un marqueur précoce de l'inflammation puisque détectable 2 à 4 heures après une injection d'endotoxine bactérienne. Son pic est atteint en 6 à 12 heures. Sa valeur reste élevée en plateau pendant 24 à 48 heures et elle retrouve des valeurs normales sous traitement après 2 à 3 jours, avec une demi-vie de 25 à 30 heures (6).

Il existe d'importantes variations physiologiques chez le nouveau-né au cours des premières heures de vie (voir figure 2)(8). La PCT est augmentée dans les situations de détresse respiratoire, de troubles hémodynamiques non infectieux, d'hémorragie intra-ventriculaire et de pneumothorax. La PCT serait influencée par l'antibiothérapie maternelle, source de faux négatifs.

La PCT semble discriminante pour identifier l'origine bactérienne ou virale d'une infection et ne semble pas augmenter en cas de syndrome inflammatoire d'origine non infectieux (9, 6). C'est un marqueur difficile à utiliser dans le diagnostic de l'infection néonatale précoce, il paraît plus intéressant pour le diagnostic d'infection secondaire au-delà du 3-4^e jour de vie et en particulier pour le diagnostic d'infection nosocomiale chez le prématuré hospitalisé.

En pratique, elle est dosée dans les infections secondaires, couplée à la CRP, à la phase initiale, et à 24 puis à 48 heures d'évolution. Elle est utilisée comme marqueur d'infection bactérienne versus virale.

3.3 L'interleukine-6 (IL-6)

Les années 1990 ont vu naître et se développer un

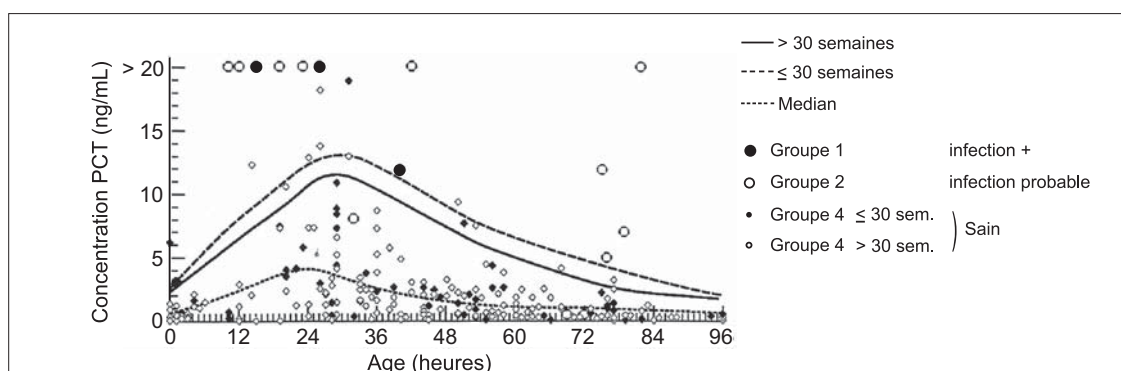


Figure 2
Variations physiologiques de la PCT chez le prématuré. D Turner, C Hammerman, B Rudensky et al. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram, ADC Fetal & Neonatal. Ed. 2006, 91, F283-F286. Copyright © 2006, BMJ Publishing Group Ltd. and Royal College of Paediatrics and Child Health.

TECHNOLOGIE APPLIQUÉE

intérêt certains pour les cytokines, médiateurs de la chaîne inflammatoire en amont de la synthèse de la CRP, un marqueur jugé trop tardif (10). En effet l'interleukine 6 (IL-6), l'IL-8 et le Tumor

Necrosing Factor (TNF) alpha se trouvent libérés en grande quantité par la cellule phagocytaire activée, et déclenchent la synthèse de la CRP par l'hépatocyte.

L'IL-6 est un marqueur très précoce de l'inflammation : il s'élève 1 à 2 heures après le début du phénomène infectieux, quel que soit l'âge gestationnel. Mais c'est un marqueur fugace : il se normalise en 24 heures maximum avec ou sans traitement (voir figure 3). Sa sensibilité est de 90 à 100 % à la phase précoce, de 50 à 60 % à 24-48 heures d'évolution (5). D'après plusieurs études, le couple CRP-IL6 constituerait le marqueur le plus sensible pour le diagnostic de l'infection néonatale avec une sensibilité supérieure à 90 % mise en évidence par de nombreux auteurs (11).

Figure 3

Cinétique de l'évolution de différents marqueurs, IL-6, PCT, CRP chez le nouveau-né.

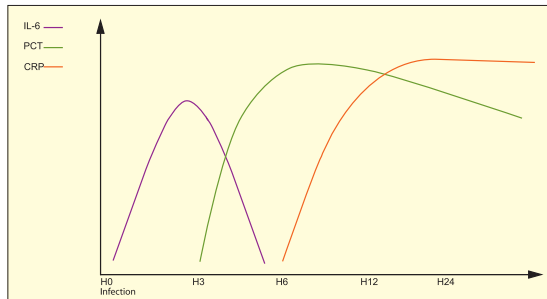
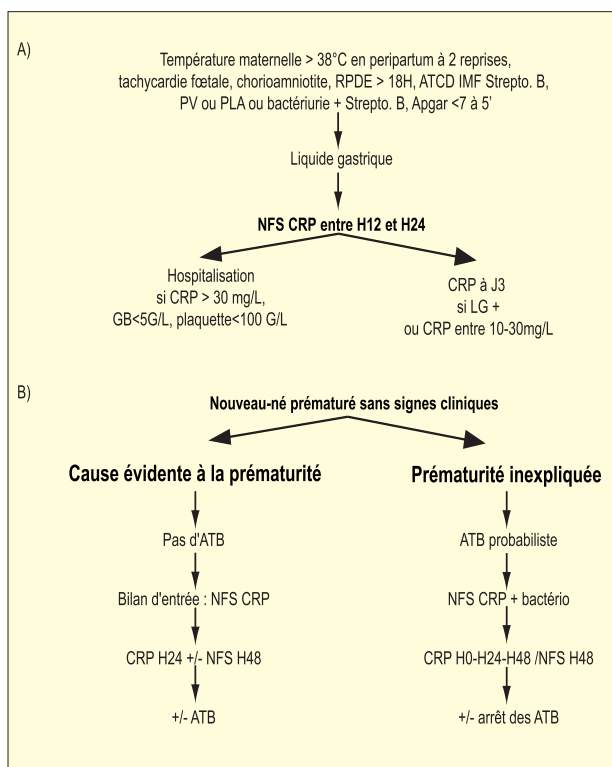


Figure 4

Approches pratiques.

A) Nouveau-né à terme, sans signes cliniques mais contexte infectieux ;
B) Nouveau-né prématuré sans signes cliniques.



IV - Conclusion

La CRP est un marqueur spécifique mais tardif. L'IL-6 constitue un marqueur sensible et précoce mais fugace. La PCT s'impose comme est un marqueur fiable des infections néonatales bactériennes secondaires mais son utilisation au cours des premiers jours de vie se révèle difficile. Les autres marqueurs sont soit moins performants, soit non accessibles à un dosage rapide et aisé, soit encore insuffisamment explorés. Le couplage de deux marqueurs aux qualités complémentaires constitue une façon efficace d'augmenter la performance d'un test diagnostique. Actuellement, le dosage combiné de la CRP et de l'IL-6 apparaît comme la méthode biologique la plus fiable pour confirmer ou infirmer un diagnostic d'infection néonatale. Toutefois, le dosage de l'IL-6 se heurte encore à des difficultés techniques et surtout économiques qui en limitent la diffusion. En pratique, la NFS, le dosage de la CRP (voir figure 4), de la PCT en fonction de la situation clinique, restent les marqueurs les plus utilisés en routine dans les situations d'infections néonatales.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) STOLL BJ, HANSEN N, FANAROFF AA, WRIGHT LL, CARLO WA, EHRENKRANZ RA, Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants, *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 240-247.
- (2) Recommandations pour la pratique clinique, Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, Service des recommandations et références professionnelles, ANAES sept 2002, *Arch. pédiatr.*, 2003, 10, 5, 489-496.
- (3) Ng PC, Lams HS, Diagnostic markers for neonatal sepsis, *Curr. Opin. Pediatr.*, 2006, 18(2), 125-131.
- (4) VERBOON-MACIOLEK MA, THUIJSEN SF, HEMELS MA, MENSES M., VAN LOON AM, KREDIET TG, GERARDS LJ, FLEER A., VOORBIJ HA, RIJKERS GT. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy, *Pediatr. Res.*, 2006, 59(3), 457-461.
- (5) Ng PC, Diagnostic markers of infection in neonates, *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2004, 89(3), F229-F235.
- (6) VAZZALWAR R., PINA-RODRIGUES E., PUPPALA BL, ANGST DB, SCHWEIG L., Procalcitonin as a screening test for late onset sepsis in preterm very low birth weight infants, *J. Perinatol.*, 2005, 25(6), 397-402.
- (7) HENGST JM, The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis, *Adv. Neonatal Care*, 2003, 3(1), 3-13.
- (8) TURNER D., HAMMERMAN C., RUDENSKY B., SCHLESINGER Y., GOIA C., SCHIMMEL MS, Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life : introducing an age related nomogram. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2006, 91, F283-F286.
- (9) ARKADER R., TROSTER EJ, LOPES MR, JÚNIOR RR, CARCILLO JA, LEONE C. & OKAY TS, Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome, *Arch. Dis. Child.*, 2006, 91(2), 117-120.
- (10) LABORADA G., REGO M., JAIN A., GULIANO M., STAVOLA J., BALLABH P., KRAUSS AN, AULD PA, NESIN M., Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis, *Am. J. Perinatol.*, 2003, 20(8), 491-501.
- (11) MISHRA UK, JACOBS SE, DOYLE LW, GARLAND SM, Newer approaches to the diagnosis early onset neonatal sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 91(3), F208-F212.