

Association entre la cause de prématurité et les infections néonatales tardives chez les prématurés nés avant 32 SA

M.Letouzey^{a,b}, L.Foix L'Hélias^{a,c,e}, H.Torchin^a, A.Morgan^a, A.Mitha^{a,f}, G.Kayem^{a,c,g}, E.Maisonneuve^{a,g}, B.Khoshnood^a, PY.Ancel^{a,d}, P.Boileau^b, E.Lorthe^{a,c}

^a Inserm UMR 1153, Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (Epopé), Centre de recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), DHU Risques et Grossesse

^b Service de médecine et réanimation néonatales, CHI Poissy Saint Germain en Laye. EA7285 Université Versailles Saint Quentin en Yvelines

^c Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06

^d URC - CIC P1419, Hôpital Cochin Hotel-Dieu

^e Service de médecine néonatale, Hôpital Trousseau, APHP, Paris

^f Clinique de médecine néonatale, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille

^g Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris



Contexte

- Infections néonatales bactériennes tardives (INBT)
 - ▣ Bactériémie après 72 heures de vie
 - ▣ Fréquentes : 10 à 30% des <32SA *Corbin Downey, EHD, 2010*
 - ▣ Principal facteur de risque = petit âge gestationnel
 - ▣ Impact majeur
 - Mortalité: +25,7% [18,7-33,3] *Rosenthal, AmJInfectControl, 2010*
 - Paralysie cérébrale ORa=1,71 [1,14-2,56] *Mitha, Pediatrics, 2013*

- Objectif de l'étude :
 - ▣ Evaluer l'association entre la cause de prématurité et les INBT chez les grands prématurés



Matériel et méthodes

- Population de l'étude
 - ▣ Tous les enfants uniques nés entre 22⁺⁰ et 31⁺⁶ SA, inclus dans EIPAGE 2 et vivants à J3
 - ▣ Exclus : malformations congénitales, données manquantes pour INBT, causes rares de prématurité

- Infection néonatale bactérienne tardive
 - ▣ Bactériémie après 72 heures de vie
 - ET antibiothérapie ≥ 5 jours
 - OU décès dans les 5 jours suivant une bactériémie traitée



Matériel et méthodes

- Cause de prématurité
 - ▣ Mise en travail spontané
 - ▣ Rupture prématurée des membranes avant terme
 - ▣ Pathologies hypertensives maternelles isolées
 - ▣ Hématome rétro-placentaire
 - ▣ Suspicion anténatale de retard de croissance intra-utérin



Méthodes – Analyse de survie

- Risque compétitif décès/INBT
- Critère de jugement = délai avant INBT (1^{er} épisode)
- Censure = décès
- Comparaison des délais de survenue d'INBT selon la cause de prématurité
 - Univarié = Courbe de survie de Kaplan-Meier
 - Multivarié = Analyse de Cox (Hazard ratio)
 - Ajustement
 - Age gestationnel, antibiothérapie per-partum, césarienne



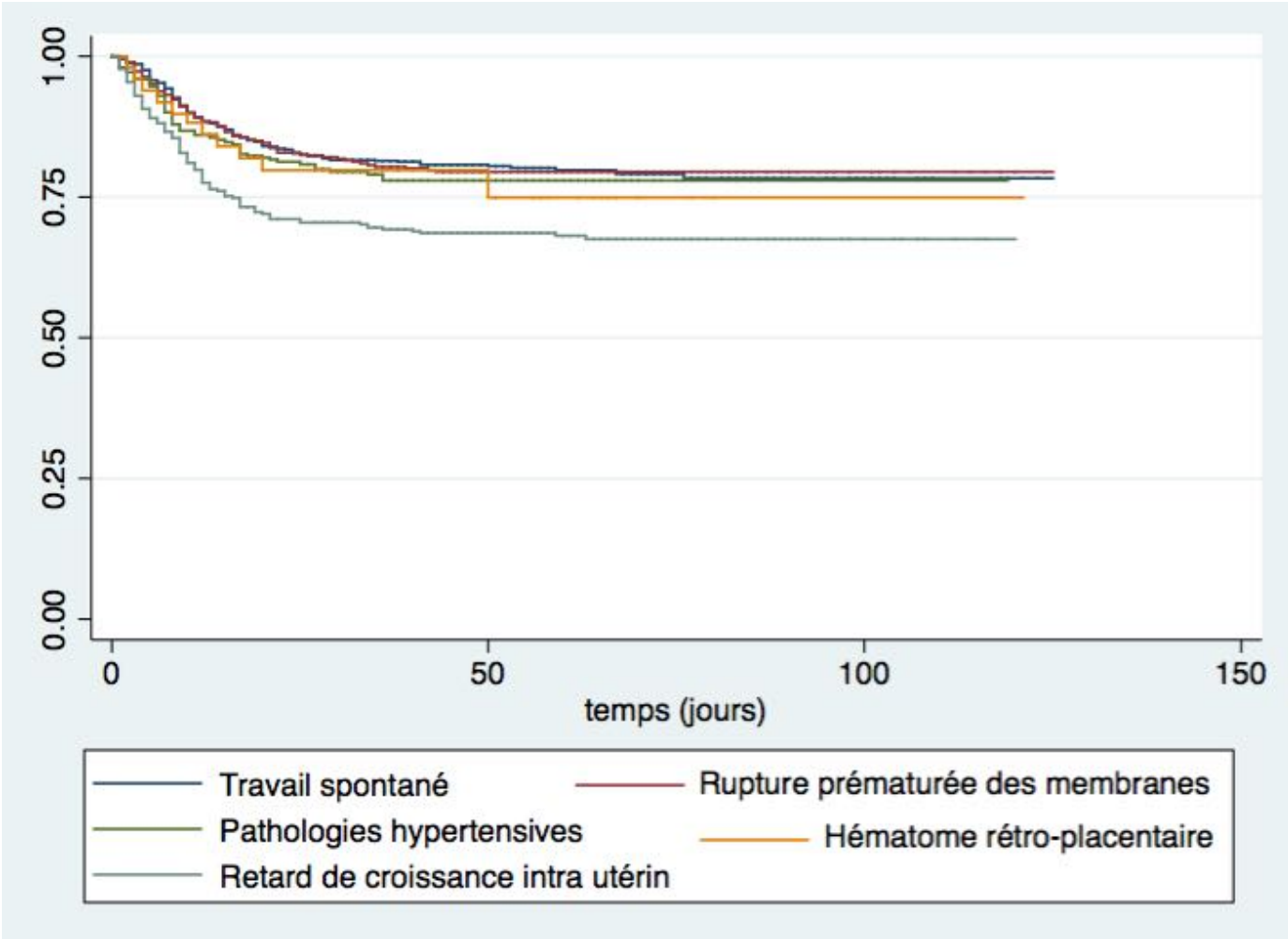
Résultats – Analyse univariée

CAUSE DE PRÉMATURITÉ (N=2052)

	TOTAL	Travail Spontané	RPMAT	Pathologies hypertensives	HRP	RCIU	p value
Effectifs	n=2052	824 (39.2%)	481 (23.2%)	278 (14.0%)	63 (3.2%)	406 (20.4%)	
Infections néonatales tardives (%)	437 (20.1)	155 (17.1)	95 (17.9)	57 (20.3)	13 (20.3)	117 (28.0)	<0.001
Age médian de survenue INBT (jours)	12 (8-20)	13 (9-21)	13 (8-21)	11 (8-20)	11 (7-17)	12 (6-16)	0.131
Décès (%)	193 (8.5)	88 (9.4)	43 (7.8)	12 (3.9)	8 (12.6)	42 (9.9)	0.02
Age médian au décès (jours)	11 (5-22)	11 (6-20)	18 (10-28)	6.5 (3-12)	5 (3-16)	8 (5-19)	0.001



Résultats – Analyse univariée



P<0.001



Résultats – Analyse multivariée

	aHR (IC95%) (n=1973)	p
Cause de prématurité		<0.001
Travail spontané	1	
Rupture prématurée des membranes	1.2 (0.9-1.5)	
Pathologies hypertensives	1.9 (1.3-2.8)	
Hématome rétro-placentaire	1.8 (0.9-3.5)	
Retard de croissance intra-utérin	3.0 (2.2-4.1)	
Age gestationnel (SA)		
23-24	13.7 (8.4-22.3)	
25	10.1 (6.7-15.2)	
26	7.9 (5.5-11.5)	
27	4.3 (2.8-6.6)	
28	3.4 (2.3-5.1)	
29	2.0 (1.3-3.1)	
30	1.7 (1.1-2.6)	
31	1	
Césarienne	0.8 (0.6-1.1)	
Antibiothérapie per-partum	1.0 (0.8-1.2)	
Test des risques proportionnels (résidus de Schoendfel)		ns



Discussion – interprétation

- Enfants nés après RCIU : plus à risque d'INBT
 - ▣ Enfants plus fragiles : mortalité, pathologies respiratoires...
 - ▣ Immaturité du système immunitaire, neutropénie

- Enfants nés après pathologies hypertensives :
 - ▣ Part du RCIU non dépisté en anténatal?
 - 62,5% de petit poids pour l'âge gestationnel à la naissance vs 9,7% dans le groupe travail spontané



Conclusion

- L'incidence INBT chez les enfants nés < 32 SA est de 20.1%
- Risque augmenté si naissance après une grossesse avec pathologies hypertensives ou RCIU
- Nouveau paradigme – susceptibilité intrinsèque
- Résultats importants pour les équipes obstétricales et pédiatriques
 - ▣ Informations aux parents en anténatal en fonction du contexte
 - ▣ Surveillance des prématurés les plus à risque



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Je remercie la Société Française de Pédiatrie pour son soutien financier



Annexes

12

CAUSE OF PRETERM BIRTH (N=2052)

Characteristics	TOTAL (n=2052)	Preterm labor (n=824, 39.2%)	Preterm premature rupture of membranes (n=481, 23.2%)	Hypertensive disorders (n=278, 14.0%)	Placental abruption (n=63, 3.2%)	Fetal growth restriction (n=406, 20.4%)	p value
Maternal and birth characteristics							
Mother's age (N=1968)							<0.05
< 25 years	455 (23.0)	206 (25.9)	103 (22.3)	57 (21.5)	9 (14.3)	80 (20.5)	
25-34 years	1159 (59.0)	472 (59.8)	267 (58.8)	155 (57.2)	42 (70.2)	223 (57.4)	
≥ 35 years	354 (18.0)	113 (14.3)	88 (18.9)	57 (21.3)	10 (15.5)	86 (22.1)	
Body mass index >25 (N=1849)	665 (36.0)	219 (30.1)	146 (32.6)	114 (45.7)	12 (22.5)	174 (46.0)	<0.001
Mother's place of birth (N=2017)							0.07
Europe	1571 (78.0)	648 (80.6)	360 (77.0)	206 (75.0)	54 (85.8)	303 (75.2)	
Northern Africa	167 (8.3)	69 (8.7)	31 (6.5)	29 (10.3)	4 (8.5)	34 (8.5)	
Other Africa	172 (8.4)	56 (6.6)	49 (10.2)	25 (9.3)	1 (1.2)	41 (10.1)	
Other	107 (5.3)	34 (4.1)	29 (6.3)	15 (5.4)	4 (6.2)	25 (6.2)	
Primiparous (N=2027)	1050 (51.6)	433 (52.7)	199 (41.7)	156 (56.3)	22 (36.1)	240 (59.9)	<0.001
Smoking during pregnancy (N=1982)	502 (25.4)	190 (24.3)	141 (29.8)	39 (14.8)	28 (47.5)	104 (26.7)	<0.001
Infertility treatment (N=1973)	133 (6.5)	50 (6.1)	39 (8.0)	14 (5.3)	4 (6.6)	26 (6.5)	0.67
Unemployed mother (N=1898)	745 (39.1)	297 (39.0)	196 (43.5)	87 (35.1)	23 (39.7)	142 (36.7)	0.19
Antibiotics treatment during last stay (N= 2033)	933 (45.0)	414 (50.2)	455 (95.4)	21 (7.5)	11 (17.1)	32 (8.0)	<0.001
Clinical chorioamnionitis (N=2013)	74 (3.6)	28 (3.4)	43 (9.2)	0	1 (1.7)	2 (0.5)	<0.001
Antibiotics treatment per partum (N=1995)	726 (35.7)	381 (47.9)	280 (59.2)	28 (10.3)	15 (25.1)	22 (5.6)	<0.001
Antenatal corticosteroids (N=2013)	1632 (81.2)	578 (72.0)	439 (92.7)	222 (81.9)	26 (43.1)	367 (91.4)	<0.001
Magnesium sulfate (N=2019)	188 (9.4)	37 (4.7)	35 (7.6)	59 (21.4)	1 (1.2)	56 (13.7)	<0.001
Cesarean section (N=2029)	1277 (64.1)	268 (33.5)	273 (58.2)	275 (100)	61 (98.3)	400 (99.8)	<0.001
Delayed cord clamping (N=1960)	87 (4.5)	29 (3.7)	27 (6.0)	12 (4.6)	0	19 (5.0)	0.20

Data shown as n(% weighted according differential recruitment) or median(interquartile range)

Annexes

13

Characteristics	TOTAL (n=2052)	Preterm labor (n=824, 39.2%)	CAUSE OF PRETERM BIRTH (N=2052)				Fetal growth restriction (n=406, 20.4%)	p value
			Preterm premature rupture of membranes (n=481, 23.2%)	Hypertensive disorders (n=278, 14.0%)	Placental abruption (n=63, 3.2%)			
Characteristics of neonates								
Gestational age (weeks) (N=2052)								<0.001
	23-25	191 (7.3)	125 (12.1)	49 (8.1)	6 (1.6)	4 (4.8)	7 (1.3)	
	26-28	689 (32.4)	284 (33.5)	172 (34.3)	74 (25.5)	22 (35.0)	137 (32.7)	
	29-31	1172 (60.3)	415 (54.5)	260 (57.6)	198 (72.9)	37 (60.2)	262 (66.0)	
Male sex (N=2052)		1075 (52.3)	466 (56.7)	263 (53.8)	127 (45.7)	38 (59.7)	183 (45.5)	<0.001
Birth weight (grams) (N=2052)								<0.001
	<1000	705 (31.1)	250 (25.4)	139 (24.3)	74 (24.9)	12 (17.0)	230 (55.7)	
	1000-1499	919 (46.9)	337 (43.5)	211 (46.6)	171 (63.0)	29 (47.2)	171 (43.1)	
	>1500	428 (22.0)	237 (31.1)	131 (29.2)	33 (12.1)	22 (35.8)	5 (1.3)	
Z-score Birth weight < -1.282 EPOPE (N=2052)		736 (36.8)	78 (9.7)	79 (16.4)	174 (62.5)	14 (22.6)	391 (96.4)	<0.001
Antibiotics treatment before day 3 of age (N=1363)		1205 (87.7)	604 (93.6)	388 (96.2)	75 (63.6)	24 (76.3)	114 (66.1)	<0.001
Median duration of antibiotics treatment (N=1289)		3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-7)	3 (2-5)	2 (2-3)	3 (2-6)	<0.001
Early onset sepsis (N=1988)		47 (2.3)	15 (1.9)	19 (4.0)	7 (2.5)	0	6 (1.4)	<0.001
Median duration of central catheter (IQR) (N=1621)		16 (10-26)	16 (9-27)	15 (8-22)	16 (10-25)	17 (11-28)	20 (13-28)	<0.001
Neutropenia before day 7 of age (< 1500/mm ³) (N=1977)		267 (13.4)	58 (7.2)	32 (6.7)	59 (21.1)	11 (18.7)	107 (27.1)	<0.001
Thrombopenia before day 7 of age (<150 000/mm ³) (N=2033)		483 (23.5)	126 (15.0)	54 (10.8)	85 (29.9)	13 (20.6)	205 (50.5)	<0.001
Late onset sepsis (n=2052)		437 (20.1)	155 (17.1)	95 (17.9)	57 (20.3)	13 (20.3)	117 (28.0)	<0.001
Median age at LOS (day) (N=2052)		12 (8-20)	13 (9-21)	13 (8-21)	11 (8-20)	11 (7-17)	12 (6-16)	0.13
Death (day) (n=2052)		193 (8.5)	88 (9.4)	43 (7.8)	12 (3.9)	8 (12.6)	42 (9.9)	0.02
Median age at death (day)		11 (5-22)	11 (6-20)	18 (10-28)	6.5 (3-12)	5 (3-16)	8 (5-19)	0.001

Data shown as n(% weighted according differential recruitment) or median(interquartile range)

Analyses de sensibilité

14

	aHR1 (CI95%) (n=1973)	p	aHR2 (CI95%) (n=1626)	p	aHR3 (CI95%) (n=1795)	p	aHR4 (CI95%) (n=2052)	p
Cause of preterm birth		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Preterm labor	1		1		1		1	
Preterm premature rupture of membranes	1.2 (0.9-1.5)		0.9 (0.7-1.1)		1.1 (0.8-1.5)		1.1 (0.9-1.5)	
Hypertensive disorders without FGR	1.9 (1.3-2.8)		1.5 (1.1-2.0)		1.9 (1.2-2.8)		1.9 (1.4-2.8)	
Placental abruption	1.8 (0.9-3.5)		1.5 (0.9-2.6)		1.9 (0.9-3.7)		1.8 (0.9-3.4)	
FGR with or without hypertensive disorders	3.0 (2.2-4.1)		2.2 (1.7-2.9)		3.0 (2.1-4.2)		2.9 (2.1-4.0)	
Gestational age								
23-24	13.7 (8.4-22.3)		10.6 (7.5-14.9)		-		12.9 (7.9-21.0)	
25	10.1 (6.7-15.2)		8.6 (6.2-11.8)		-		10.3 (6.9-15.4)	
26	7.9 (5.5-11.5)		6.7 (5.0-9.0)		7.9 (5.4-11.5)		8.0 (5.5-11.5)	
27	4.3 (2.8-6.6)		4.2 (3.0-5.8)		4.3 (2.8-6.5)		4.3 (2.8-6.5)	
28	3.4 (2.3-5.1)		3.3 (2.4-4.5)		3.4 (2.2-5.0)		3.4 (2.3-5.1)	
29	2.0 (1.3-3.1)		1.7 (1.2-2.3)		2.0 (1.3-3.1)		2.1 (1.3-3.2)	
30	1.7 (1.1-2.6)		1.3 (0.9-1.8)		1.7 (1.1-2.6)		1.8 (1.2-2.7)	
31	1		1		1		1	
Cesarean delivery	0.8 (0.6-1.1)		0.9 (0.7-1.1)		0.9 (0.6-1.2)		0.9 (0.7-1.1)	
Intra partum antibiotics treatment	1.0 (0.8-1.2)		0.9 (0.8-1.1)		1.0 (0.7-1.3)		1.0 (0.8-1.2)	
Test of the proportional hazard assumption (Schoendfel)		ns				ns		ns

FGR fetal growth restriction, GA gestational age, WG weeks' gestation, ns=no significant

aHR1 = Adjusted HR on gestational age, cesarean delivery, intra partum antibiotics treatment

aHR2= Adjusted HR on gestational age, cesarean delivery, intra partum antibiotics treatment. Larger definition of late onset sepsis

aHR3 = Adjusted HR on gestational age, cesarean delivery, intra partum antibiotics treatment. Restricted population at 26-31 WG

aHR4 = Adjusted HR on gestational age, cesarean delivery, intra partum antibiotics treatment. After multiple imputations

Comparison causes rares

15

CAUSE OF PRETERM BIRTH (N=2123)

Characteristics	Total of 5 main causes (n=2052)	Rare causes of preterm birth (n=71)	p value
Maternal and birth characteristics			
Mother's age (N=1968)			0.22
< 25 years	455 (23.0)	11 (16.2)	
25-34 years	1159 (59.0)	40 (58.9)	
≥ 35 years	354 (18.0)	17 (24.9)	
Body mass index >25 (N=1849)	665 (36.0)	23 (37.7)	0.79
Mother's place of birth (N=2017)			0.32
Europe	1571 (78.0)	53 (75.5)	
Northern Africa	167 (8.3)	3 (4.4)	
Other Africa	172 (8.4)	8 (11.4)	
Other	107 (5.3)	6 (8.8)	
Primiparous (N=2027)	1050 (51.6)	34 (48.5)	0.26
Smoking during pregnancy (N=1982)	502 (25.4)	14 (20.5)	0.35
Infertility treatment (N=1973)	133 (6.5)	12 (17.0)	<0.001
Unemployed mother (N=1898)	745 (39.1)	31 (47.1)	0.19
Antibiotics treatment during last stay (N= 2033)	933 (45.0)	21 (30.2)	0.02
Clinical chorioamnionitis (N=2013)	74 (3.6)	1 (1.5)	0.37
Antibiotics treatment per partum (N=1995)	726 (35.7)	13 (19.4)	<0.01
Antenatal corticosteroids (N=2013)	1632 (81.2)	51 (73.2)	0.09
Magnesium sulfate (N=2019)	188 (9.4)	3 (4.5)	0.18
Cesarean section (N=2029)	1277 (64.1)	62 (89.7)	<0.001
Delayed cord clamping (N=1960)	87 (4.5)	3 (4.2)	0.90

Data shown as n(% weighted according differential recruitment) or median(interquartile range)

Characteristics	Total of 5 causes (n=2052)	Rare causes of preterm birth (n=71)	p value
Characteristics of neonates			
Gestational age (weeks) (N=2052)			0.14
23-25	191 (7.3)	4 (4.3)	
26-28	689 (32.4)	18 (24.6)	
29-31	1172 (60.3)	49 (71.1)	
Male sex (N=2052)	1075 (52.3)	36 (50.7)	0.79
Birth weight (grams) (N=2052)			0.24
<1000	705 (31.1)	21 (27.5)	
1000-1499	919 (46.9)	29 (42.1)	
>1500	428 (22.0)	21 (30.5)	
Z-score Birth weight < -1.282 EPOPE (N=2052)	736 (36.8)	25 (35.5)	0.84
Antibiotics treatment before day 3 (N=1363)	1205 (87.7)	29 (73.3)	<0.01
Median duration of antibiotics treatment (N=1289)	3 (2-5)	2 (2-5)	0.70
Early onset sepsis (N=1988)	47 (2.3)	2 (3.2)	0.53
Median duration of central catheter (IQR) (N=1621)	16 (10-26)	14 (8-24)	0.11
Neutropenia before day 7 (< 1.5 G/L) (N=1977)	267 (13.4)	9 (13.4)	0.99
Thrombopenia before day 7 (N=2033)	483 (23.5)	17 (24.3)	0.89
Late onset sepsis (n=2052)	437 (20.1)	15 (20.3)	0.97
Median age at LOS (day) (N=2052)	12 (8-20)	14 (6-20)	0.56
Death (day) (n=2052)	193 (8.5)	4 (4.7)	0.22
Median age at death (day)	11 (5-22)	24 (14-24)	0.09

Data shown as n(% weighted according differential recruitment) or median(interquartile range)