RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA)

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Version septembre 2017

Cette recommandation de bonne pratique a reçu le label de la HAS. Ce label signifie que cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès du promoteur.

Sommaire

Sommaire 2
Abréviations 4
Contexte 5
Objectifs des recommandations 5
Méthodes 5
Etapes de l'élaboration des recommandations pour la pratique clinique (guide méthodologique HAS « Méthode d'élaboration des recommandations de bonne pratique ») 6
Questions traitées 6
Patients concernés par le thème 7
Professionnels concernés par le thème 7
Grade des recommandations (selon la HAS) 8
Niveaux de preuve et grades des recommandations selon la HAS 9
Introduction : enjeux et problématique 10
Argumentaire et recommandations 14
1. Identifier les nouveau-nés à risque d'INBP 14
1.1. Facteurs de risque anténatals d'INBP 14
Recommandations 25
1.2. Signes cliniques qui doivent faire évoquer une INBP 27
Recommandations 30
2. Nouveau-nés asymptomatiques avec facteurs de risque d'INBP 31
2.1. Nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP qui relèvent d'une surveillance clinique en suites de couches ou en néonatologie 31
Recommandations 35
2.2. Modalités de la surveillance spécifique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP 38
Recommandations 40
3. Examens complémentaires à effectuer chez les nouveau-nés à risque d'INBP 41
3.1. L'hémoculture 41
Recommandations 43
3.2. La ponction lombaire 44
Recommandations 46
3.3. Prélèvements bactériologiques à effectuer à la naissance 47
3.3.1. Liquide gastrique et prélèvements superficiels (périphériques). 47
Recommandations 51
3.3.2. Les frottis placentaires et la culture du placenta. 52
Recommandations 52
3.4. Examens complémentaires non bactériologiques à effectuer à la naissance 53
3.4.1. Indication de la numération formule sanguine (NFS) à la naissance 53
3.4.2. Indication du dosage de C-Réactive protéine (CRP) à 12 ou 24 heures pour surveiller ou traiter une INBP ? 54
3.4.3. Indication des autres marqueurs inflammatoires 55

3.4.4. Indication du dosage de PCT au sang du cordon 55
Recommandations 58
4. Antibiothérapie de l'INBP : indications, molécules, posologies et durée 59
4.1. Epidémiologie récente des INBP 59
4.1.1. Streptococcus agalactiae 59
4.1.2. Escherichia coli 61
4.1.3. Les autres bactéries responsables d'INBP par voie ascendante. 63
4.1.4. Listeria monocytogenes. 65
4.2. Indications de l'antibiothérapie probabiliste de l'INBP 66
4.2.1. Cas du jumeau asymptomatique 67
4.2.2. Cas du nouveau-né asymptomatique avec facteurs de risque 67
4.3. Molécules utilisées dans l'antibiothérapie probabiliste de l'INBP 68
4.3.1. L'association ampicilline/amoxicilline et gentamicine en première intention est-elle toujours adéquate ? 68
4.3.2. Quels sont les risques d'une utilisation large des céphalosporines de troisième génération ? 69
4.4. Posologies de l'antibiothérapie probabiliste de l'INBP 71
4.4.1. Bêta-lactamines 71
4.4.2. Aminosides 72
Gentamicine 72
Amikacine 73
4.5. Durée de l'antibiothérapie de l'INBP 78
Recommandations internationales et données de la littérature 78
Recommandations 79
Références 80
ANNEXES 95
Participants 104
► Groupe de travail 104
► Groupe de lecture 104

Abréviations

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

ACTIV : Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AE : Accord d'Experts

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu

Bpm : Battements par minute

CA : Chorioamniotite

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français

CNR : Centre National de Référence

COFN : Committee on Fetus and Newborn

CRP : C-Réactive Protéine

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FR : Fréquence Respiratoire

GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

IL : Interleukine

INBP : Infection Néonatale Bactérienne Précoce

IVD : Intraveineuse Directe

IVL : Intraveineuse Lente

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NFS : Numération Formule Sanguine

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NP : Niveau de Preuve

OR : Odds Ratio

PCT : Procalcitonine

Pd : Pharmacodynamique

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

Pk : Pharmacocinétique

PL : Ponction Lombaire

PV : Prélèvement Vaginal

RBP : Recommandations de bonne pratique (« Méthode de »)

ROC : Receiver Operating Characteristic

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

RR : Risque relatif

SA : Semaines d'Aménorrhée

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SFN : Société Française de Néonatologie

SGB : Streptocoque du Groupe B

TAAN : Techniques d'Amplification des Acides Nucléiques

Contexte

La Société Française de Néonatologie (SFN) et la Société Française de Pédiatrie (SFP) ont actualisé les recommandations de bonne pratique (RBP) « Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né » publiée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé (ANAES) en septembre 2002 (*ANAES 2002*). Cette actualisation a été réalisée dans le cadre de la procédure d'attribution du label de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Objectifs des recommandations

Le développement rapide des nouvelles techniques et la diffusion d'une quantité importante d'informations de niveau de preuve variable dans la littérature médicale font que le clinicien peut difficilement tout analyser, assimiler et a fortiori en faire la synthèse. Cela se traduit par de grandes variations dans les pratiques qui sont parfois inutiles, voire inappropriées. Cette situation a conduit de nombreux pays à mettre au point des recommandations concernant les moyens de prévention, le diagnostic et les traitements de l'infection néonatale bactérienne précoce.

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Méthodes

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode « recommandations pour la pratique clinique (RPC) » de la HAS, précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : « Élaboration de

recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique »[1].

Cette démarche méthodologique est rigoureuse et indispensable pour définir clairement sur la base d'un niveau de preuve scientifique (NP), les interventions sur la santé qui sont appropriées et celles qui ne le sont pas. En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail (AE), après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Etapes de l'élaboration des recommandations pour la pratique clinique (guide méthodologique HAS « Méthode d'élaboration des recommandations de bonne pratique »)

1. Désignation par le promoteur (Société Française de Néonatologie) des membres du comité d'organisation avec un président (Pr Pascal Boileau) et un coordinateur (Pr Laurence Foix-L'Hélias).
2. Phase de cadrage : élaboration des questions précises à traiter et désignation des experts par le comité d'organisation pour y répondre.
3. Analyse de la littérature et rédaction des propositions de recommandations par les experts du groupe de travail, en affectant un niveau de preuve aux études et un grade aux recommandations.
4. Phase de lecture externe : les propositions de recommandations et l'argumentaire scientifique sont adressés à un grand nombre de lecteurs experts sur le sujet ou praticiens du secteur privé ou public.
5. Rédaction de recommandations définitives gradées par le groupe de travail, après avoir pris en considération les remarques des lecteurs.

Questions traitées

1. Comment identifier les nouveau-nés à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) ?

1 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_431294/recommandations-pour-la-pratique-clinique-rpc

2. Quels nouveau-nés à risque d'INBP relèvent d'une surveillance clinique en suites de couches ?
3. Quels nouveau-nés à risque d'INBP relèvent d'examens complémentaires ?
4. Quels nouveau-nés à risque d'INBP relèvent d'un traitement antibiotique probabiliste à la naissance ?

Patients concernés par le thème

Ces recommandations concernent tous les nouveau-nés de 34 semaines d'aménorrhée (SA) et plus (34 SA + 0 jour). Elles répondent à une problématique quotidienne avec environ 800 000 naissances chaque année en France.

L'incidence globale d'INBP observée pendant la période 2005-08 aux Etats-Unis était d'environ 0,8/1000 naissances vivantes. Cependant, cette incidence s'élevait à 3/1000 naissances vivantes chez les nouveau-nés prématurés et n'était que de 0,5/1000 chez les nouveau-nés de plus de 37 SA. Cette augmentation ne concerne pas seulement les nouveau-nés grands prématurés mais également les prématurés de 34-36 SA qui ont un risque 2 à 3 fois plus élevé d'INBP que ceux nés à terme (*Puopolo et al. Pediatrics 2011,* NP3).

Les nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA ne sont pas concernés par ces recommandations.

Professionnels concernés par le thème

- Pédiatres et médecins exerçant en maternité, en néonatologie et en réanimation néonatale
- Obstétriciens
- Microbiologistes
- Sages-femmes
- Puéricultrices, infirmières et auxiliaires de puériculture exerçant en maternité, en néonatologie et en réanimation néonatale

Grade des recommandations (selon la HAS)

A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	**Accord d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Niveaux de preuve et grades des recommandations selon la HAS

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 (NP1) Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	**A** **Preuve scientifique établie**
Niveau 2 (NP2) Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	**B** **Présomption scientifique**
Niveau 3 (NP3) Études cas-témoins **Niveau 4 (NP4)** Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	**C** **Faible niveau de preuve**

Introduction : enjeux et problématique

L'objectif de ces recommandations est de fournir aux professionnels de santé un guide pour la prise en charge des nouveau-nés afin d'évaluer les facteurs de risque d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) et de prendre les mesures adaptées. Ces nouvelles recommandations doivent permettre d'identifier les nouveau-nés à risque d'INBP relevant d'un traitement antibiotique ou d'une surveillance clinique et/ou de la réalisation d'examens complémentaires. Elles doivent également permettre de réduire le nombre des antibiothérapies administrées chez le nouveau-né indemne d'INBP ainsi que le nombre d'associations triples d'antibiotiques et la durée de l'antibiothérapie lorsqu'elle a été instaurée à la naissance. Ceci devrait permettre de minimiser la médicalisation de nouveau-nés bien portants et d'obtenir une utilisation raisonnée des antibiotiques afin de diminuer la pression antibiotique et de limiter le développement et la dissémination des résistances bactériennes. Enfin, elles doivent permettre également de limiter la réalisation des prélèvements sanguins ainsi que des prélèvements bactériologiques de naissance (liquide gastrique et prélèvements périphériques).

Actuellement, les effets délétères d'une antibiothérapie excessive chez le nouveau-né sont mieux décrits. En premier lieu, l'impact général sur l'écologie bactérienne a été démontré car une relation directe a été établie entre consommation antibiotique et émergence de résistance bactérienne. L'exemple des bactéries sécrétant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) étant le plus récent (*Arnaud et al. BEH 2013*, NP4). Bien que ce risque concerne assez peu les nouveau-nés, l'augmentation du nombre des infections à entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération ne manquera pas de poser de sérieux problèmes dans le choix futur de l'antibiothérapie probabiliste. En second lieu, et de manière tout aussi préoccupante, les effets potentiellement délétères de l'antibiothérapie sur l'implantation de la flore digestive ont été suggérés à une période considérée comme déterminante dans la mise en place du système immunitaire. Ces effets ont fait l'objet de nombreuses publications qui décrivent non seulement les effets secondaires immédiats mais également les effets différés. Ainsi, à court terme, l'antibiothérapie néonatale pourrait être impliquée dans la prolifération de certaines bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés. Cette augmentation de la

pression de sélection de résistance aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif (*Thibaudon Baveux et al. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008,* NP4) peut entraîner la constitution d'un réservoir potentiel pour des épidémies hospitalières (en réanimation néonatale par exemple) lorsque ces bacilles colonisent le tractus digestif du nouveau-né. Certains auteurs ont également décrit des effets de l'antibiothérapie néonatale qui surviennent au-delà de l'arrêt du traitement. Ainsi, Penders (*Penders et al. Pediatrics 2006,* NP2) a rapporté, en utilisant des techniques d'amplification en chaîne par polymérase quantitatives dans une cohorte de 1032 nouveau-nés, des modifications de la flore fécale à l'âge d'un mois chez les enfants exposés à une antibiothérapie (amoxicilline le plus souvent). Ces modifications consistaient en une diminution des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides,* considérés comme des éléments « bénéfiques » de la flore, par opposition à *Clostridium difficile* et Escherichia coli. A plus long terme, ces modifications peuvent entraîner des perturbations dans la maturation du système immunitaire, exposé à moins d'antigènes bactériens ou à des antigènes différents compte tenu du spectre des antibiotiques utilisés. En s'appuyant sur l'hypothèse hygiéniste de Strachan (*Strachan, Thorax 2000*, NP4) ainsi que sur celle de programmation de Barker (*Barker et al. J Epidemiol Community Health 1989*, NP2), des associations ont été rapportées entre antibiothérapie néonatale et la survenue des années plus tard d'allergie, de diabète de type 1, ou encore d'une obésité (*Kummeling et al. Pediatrics 2007,* NP4 ; *Vaarala et al. Diabetes 2008,* NP4 ; *Huh et al. Arch Dis Child 2012,* NP2). Ainsi, la perturbation du microbiote intestinal induite par l'exposition néonatale aux antibiotiques pourrait entraîner une augmentation du risque de certaines pathologies (allergies, maladies auto-immunes, obésité…) en lien avec le développement du système immunitaire, la production d'hormones d'origine intestinale et également avec des modifications du comportement alimentaire (*Murgas Torrazza et al. J Perinatol 2011,* NP4 ; *Rodríguez et al. Microb Ecol Health Dis 2015,* NP2 ; *Alcock et al. Bioessays 2014*, NP2). Un consensus émerge aujourd'hui quant à la nécessité de préserver le microbiote intestinal afin de maintenir un équilibre entre l'hôte et les bactéries. Ceci souligne l'importance d'une réduction de la prescription d'antibiotiques pendant la période néonatale car la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur d'une approche interventionniste.

L'incidence des INBP certaines (prouvées par une hémoculture ou par la culture du liquide céphalo-rachidien) qui surviennent avant 72 heures de vie a été récemment estimée aux Etats-Unis entre 0,7 et 1 pour 1/1000 naissances vivantes (*Weston et al. Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2 ; *Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2). Ainsi, l'INBP est une maladie de faible incidence dans les pays développés mais dont les conséquences sont potentiellement graves. Elle constitue une cause évitable de mortalité. La mortalité des INBP était de 12,1 % (IC 95 % : 6,2–18,3) dans une méta-analyse réalisée à partir de 74 études sur les infections à streptocoque du groupe B (SGB) chez l'enfant de moins de 3 mois (*Edmond, Lancet 2012,* NP1) et de 16 % dans l'étude de Stoll (*Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2). Cette mortalité varie en fonction de l'âge gestationnel du nouveau-né : de 2 à 3 % chez le nouveau-né à terme, elle s'élève à plus de 20 % chez le prématuré (*Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2) et est encore plus élevée en cas de méningite ; respectivement 10 % et 26 % (*Gaschignard et al. Pediatr Infect Dis J 2011*, NP2). Enfin, les infections néonatales précoces à SGB sont associées à un risque de décès deux fois plus élevé que les infections néonatales tardives à SGB (*Edmond, Lancet 2012,* NP1).

Depuis 2001, la mise en place en France du dépistage systématique du portage vaginal du SGB et de l'antibioprophylaxie per-partum (*ANAES 2001*) a permis de réduire l'incidence des infections néonatales précoces à SGB, mais sans les éradiquer. Aussi, les professionnels qui prennent en charge les nouveau-nés à risque d'INBP dans les premières heures de vie doivent rester vigilants et surveiller la survenue éventuelle de signes cliniques.

L'incidence des infections néonatales précoces à SGB avait commencé à baisser entre 1997 et 2002 suite aux recommandations du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF), passant de 0,69 (IC 95 % : 0,63-0,75) à 0,46 (IC 95 % : 0,41-0,51) pour 1000 naissances vivantes. Ainsi, en 2006, près de la moitié des INBP étaient encore dues au SGB (*Jourdan-Da Silva et al. BEH 2008,* NP3). Depuis 2011, l'incidence des infections néonatales précoces à SGB serait inférieure à 0,20/1000 naissances vivantes (0,18 (IC 95 % : 0,15-0,22) en 2011 et 0,15 (IC 95 % : 0,12-0,18) en 2012 (*Georges et al. 2014,* NP3)). Cependant, l'incidence des INBP est probablement sous-estimée du fait de l'absence de prélèvement systématique d'une hémoculture dans les situations à risque et de la

faible sensibilité des hémocultures chez le nouveau-né. Cette faible sensibilité est liée au faible volume de sang prélevé (souvent inférieur à 1 ml) alors que le niveau de bactériémie est faible (< 4 bactéries/ml) dans près d'un quart des INBP (*Simonsen et al. Clin Microbiol Rev 2014,* NP2). Actuellement, dans les pays développés, l'épidémiologie bactérienne des infections néonatales précoces chez le nouveau-né à terme ou proche du terme se répartit ainsi : 40 à 50 % sont dues au SGB, 10 à 15 % à Escherichia coli et 30 à 40 % à des bactéries diverses (*Muller-Pebody et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011,* NP2 ; *Weston et al. Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2 *; Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2). Dans l'étude la plus importante regroupant 369 INBP chez des nouveau-nés à terme, 37 % des infections étaient dues au SGB et 13 % à Escherichia coli (*Weston et al. Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2). L'incidence des infections néonatales précoces à bactéries autres que le SGB reste stable depuis la pratique du dépistage systématique du portage vaginal à SGB et de l'antibioprophylaxie per-partum qui n'a pas fait émerger de bactérie de « remplacement » (*Baltimore et al. Pediatrics 2001,* NP2 ; *Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2). La connaissance de cette épidémiologie bactérienne associée à l'épidémiologie de la résistance est un préalable indispensable au choix de l'antibiothérapie de première intention.

Si l'INBP prouvée est rare, la suspicion d'INBP est fréquente dans la pratique quotidienne puisque la moitié des nouveau-nés aujourd'hui en France font l'objet d'examens complémentaires pour la rechercher (*Noguer Stroebel et al. Arch Pediatr 2008,* NP3 ; *Lencot et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014*, NP3 ; *Sikias et al. Arch Pediatr 2015*, NP3). Cette suspicion d'INBP génère la réalisation d'examens complémentaires superflus et un excès de prescription d'antibiotiques, augmentant en plus la durée d'hospitalisation de la mère et du nouveau-né.

L'absence de données nationales sur les INBP en France et par conséquent l'absence d'information concernant l'étiologie des INBP certaines a constitué une difficulté dans l'élaboration de ces recommandations. Le groupe de travail estime nécessaire la mise en place d'un registre national des INBP. Ceci permettra non seulement de connaître l'écologie bactérienne de ces infections néonatales précoces mais également d'adapter l'antibiothérapie probabiliste à l'avenir.

Argumentaire et recommandations

1. Identifier les nouveau-nés à risque d'INBP

Une évaluation précise des facteurs de risque est indispensable, car les signes cliniques d'INBP sont nombreux mais non spécifiques, et peuvent être absents au début de l'infection.

1.1. Facteurs de risque anténatals d'INBP

Les facteurs de risque anténatals d'INBP identifiés sont les suivants :

- **Une colonisation maternelle à SGB lors de la grossesse en cours (ANAES 2002, NP1 ; CDC 2010, NP1 ; NICE 2012, NP1)**

Avant l'ère du dépistage systématique du portage vaginal à SGB et de son corollaire l'antibioprophylaxie per-partum, le prélèvement vaginal (PV) positif à SGB pendant la grossesse était le meilleur facteur prédictif d'infection néonatale précoce à SGB. En France, le dépistage par PV est recommandé entre 35 et 37 semaines d'aménorrhée (SA) (*ANAES 2001*, NP1). Toutefois, la colonisation vaginale à SGB chez les femmes enceintes est intermittente. Sa prévalence varie de 10 % à 30 % selon les études et les pays (*Regan et al. Obstet Gynecol 1991*, NP2 ; *Yancey et al. Obstet Gynecol 1996*, NP2). La mise en évidence d'une bactériurie asymptomatique à SGB a la même signification qu'une colonisation vaginale à SGB. En l'absence d'antibioprophylaxie chez la mère colonisée par SGB, 40 % à 60 % des nouveau-nés sont colonisés et environ 2 % d'entre eux développent une infection précoce (*CDC 2002,* NP1). Dans les années 1980, plusieurs essais cliniques ont démontré que l'infection néonatale précoce à SGB pouvait être prévenue par l'administration d'une antibioprophylaxie per-partum chez les parturientes colonisées à SGB (*Easmon et al. Br J Obstet Gynaecol 1983,* NP2 ; *Boyer et al. NEJM 1986,* NP2). En l'absence d'une antibioprophylaxie per-partum, les femmes porteuses de SGB (colonisation vaginale ou bactériurie) ont 25 fois plus de risque d'avoir un enfant atteint d'infection néonatale précoce à SGB que les femmes non porteuses (*CDC 2010,* NP1). Plusieurs études observationnelles ont permis de montrer qu'une antibioprophylaxie per-partum réduit de 90 % le risque d'infection néonatale précoce à SGB chez les nouveau-nés (*Schrag et al. NEJM 2002,* NP2 ; *Lin et al. Am J Obstet Gynecol 2001,* NP3). La persistance d'un risque résiduel d'infection néonatale précoce à SGB

malgré une antibioprophylaxie bien conduite justifie dans la plupart des recommandations internationales, une surveillance clinique de ces nouveau-nés asymptomatiques.

Actuellement, la majorité des infections néonatales précoces à SGB surviennent principalement chez les nouveau-nés de femmes dont le dépistage était négatif. Un PV négatif ne doit donc pas faussement rassurer sur le risque de survenue d'une infection néonatale précoce à SGB (possibilité de faux négatifs, prélèvement trop précoce effectué plus de 4 à 5 semaines avant l'accouchement). En effet, sur une cohorte de plus de 800 000 naissances en 2003-2004, 61 % des enfants nés à terme présentant une infection néonatale précoce à SGB étaient nés de mères pour lesquelles le dépistage vaginal de SGB était négatif et 13 % étaient nés de mères non dépistées (*Van Dyke et al. NEJM 2009,* NP2). Dans une étude réalisée sur 67 260 naissances, 82 % des infections néonatales précoces à SGB survenaient chez des enfants nés à terme pour lesquels le dépistage maternel de portage vaginal du SGB était négatif (*Puopolo et al. Pediatrics 2005,* NP3). Il est important de souligner que dans cette étude, seules 4 % des mères de nouveau-nés présentant une infection néonatale précoce à SGB avaient un PV positif et avaient reçu une antibioprophylaxie per-partum adéquate (*Puopolo et al. Pediatrics 2005,* NP3). Une autre étude portant sur 12 700 naissances a rapporté que 74 % des mères d'enfants nés à terme avec une infection néonatale précoce à SGB avaient un dépistage négatif (*Pulver et al. J Perinatol 2009,* NP4). Enfin, en 2011, Lin estimait que 8 % des femmes avaient un dépistage positif lors de l'accouchement alors que le dépistage pour le SGB en cours de grossesse était négatif (*Lin et al. Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2). La détermination en temps réel du statut de colonisation maternelle à SGB au moment de l'accouchement, notamment par amplification en chaîne par polymérase (PCR), a été préconisée par une conférence de consensus européenne (*Di Renzo et al, J Matern Fetal Neonatal Med 2015*, NP2). En effet, le développement de tests performants réalisés au moment de la naissance et dont le résultat est disponible rapidement semble prometteur. Ces tests pourraient remplacer avantageusement le PV systématique effectué lors du 9ème mois de grossesse.

En 2014, une méta-analyse incluant 852 femmes qui avaient reçu une antibioprophylaxie per-partum pour colonisation maternelle à SGB a été publiée

(*Ohlsson et al. Cochrane Database Syst Rev 2014,* NP2). Parmi 4 essais randomisés, trois ont comparé les effets d'une antibioprophylaxie per-partum versus l'absence d'antibioprophylaxie. Aucune réduction de la mortalité globale, mortalité des infections néonatales précoces à SGB ou à d'autres germes, ou celle des infections néonatales tardives à SGB n'a été montrée dans le groupe ayant reçu une antibioprophylaxie per-partum. Néanmoins, l'antibioprophylaxie per-partum réduisait l'incidence des infections néonatales précoces à SGB (RR = 0,17; IC 95 % : 0,04-0,74). Il était nécessaire de traiter 25 femmes (IC 95 % : 14-100) pour éviter un cas d'infection néonatale précoce à SGB. Cependant, plusieurs biais étaient mis en évidence et les auteurs recommandaient la réalisation de nouveaux essais randomisés en double aveugle avec un effectif suffisant. Néanmoins, les auteurs concluaient que l'antibioprophylaxie per-partum étant actuellement répandue en pratique courante, la mise en place de telles études était difficilement envisageable.

Dans les recommandations françaises de 2001 (*ANAES 2001*), l'antibioprophylaxie per-partum était recommandée dans les 4 situations suivantes :

- antécédent d'infection néonatale à SGB;
- colonisation vaginale à SGB pendant la grossesse actuelle;
- bactériurie à SGB pendant la grossesse actuelle;
- colonisation à SGB inconnue en début de travail associée à l'un des facteurs de risque suivants : un âge gestationnel < 37 SA ou une température maternelle ≥ 38°C pendant le travail ou une rupture prématurée des membranes > 12 heures.

La décision d'administrer une antibioprophylaxie per-partum aux femmes qui accouchent prématurément est compliquée par la difficulté d'établir la réalité du travail et éventuellement d'affirmer la rupture des membranes. En outre, le statut de portage du SGB est souvent inconnu lorsque le travail ou la rupture des membranes survient avant 37 SA. Malgré une association entre l'antibiothérapie administrée lors d'une mise en travail spontanée avant terme et la survenue d'une paralysie cérébrale (OR à 1,93 (IC 95 % : 1,21–3,09) pour l'érythromycine, et OR à 1,69 (IC 95 % : 1,07–2,67) pour l'amoxicilline-acide clavulanique) (*Kenyon et al. Lancet 2008*, NP2), il semble raisonnable de débuter une antibioprophylaxie per-partum lorsque le statut

maternel de colonisation à SGB est inconnu et qu'un facteur de risque est identifié. En effet, le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) rapporte que l'administration d'une antibioprophylaxie par pénicilline G, ampicilline ou céfazoline plus de 4 heures avant la naissance dans ce contexte permet de réduire le risque d'infection néonatale précoce à SGB de 78 % (IC 95 % : 44-91) (*CDC 2010,* NP1).

Enfin, une antibioprophylaxie per-partum administrée par voie intraveineuse débutée plus de 4 heures avant la naissance est considérée comme protectrice (OR à 0,34 (IC 95 % : 0,21–0,55) (*Puopolo et al. Pediatrics 2011*, NP3) par rapport à une antibioprophylaxie débutée moins de 4 heures avant la naissance. En revanche, doivent être considérés comme des traitements inadéquats : l'absence d'antibioprophylaxie per-partum alors qu'elle était indiquée ; le début de l'antibioprophylaxie moins de 4 heures avant la naissance ; et l'utilisation d'un antibiotique autre que la pénicilline G, l'ampicilline (ou amoxicilline) ou la céfazoline (*CDC 2010,* NP1).

- **Un antécédent d'infection néonatale à SGB chez un enfant d'une précédente grossesse (ANAES 2002, NP1 ; CDC 2010, NP1 ; NICE 2012, NP1)**

Un antécédent d'infection néonatale à SGB chez un enfant d'une précédente grossesse est un facteur de risque d'INBP lors d'une grossesse suivante : OR = 3,79 (IC 95 % : 1,30-11,11) (*Schrag et al. NEJM 2002*, NP2).

- **Une prématurité spontanée**

La prématurité spontanée (âge gestationnel de naissance < 37 SA) est un facteur de risque établi d'INBP (*ANAES 2002,* NP1 ; *CDC 2010,* NP1 ; *NICE 2012,* NP1) avec un OR de 2,56 (IC 95 % : 1,73–3,79) (*Puopolo et al. Pediatrics 2011,* NP3) pour des enfants nés entre 34 et 36 SA par rapport à des enfants nés entre 37 et 40 SA. Un OR de 3,25 (IC 95 % : 0,90-11,80) avait déjà été rapporté en 1999 pour cette même comparaison (*Benitz et al. Pediatrics 1999,* NP2).

- **Une rupture prolongée des membranes**

La rupture prolongée des membranes est également un facteur de risque établi d'INBP (*ANAES 2002,* NP1 ; *CDC 2010,* NP1 ; *NICE 2012,* NP1). Le risque associé à une rupture des membranes > 18h, OR de 7,5 (IC 95 % : 3,5-16,0), a été montré

dans les années 80 à une époque où le dépistage systématique du portage vaginal du SGB n'était pas effectué (*Boyer et al. NEJM 1986,* NP2). Pour cette même durée de rupture des membranes, un OR de 5,92 (IC95 % : 2,19-16,10) avait été rapporté par Benitz (*Benitz et al. Pediatrics 1999,* NP2) par rapport à une durée de rupture ≤ 18h. Enfin, une étude multicentrique randomisée, l'étude « PROM », a établi que la durée de la rupture des membranes de plus de 24 heures était un facteur de risque significatif d'INBP en comparaison avec une durée de rupture ≤ 12h : OR de 1,97 (IC 95 % : 1,11-3,48) (*Seaward et al. Am J Obstet Gynecol 1998,* NP1). Le risque d'INBP augmente significativement avec la durée de rupture des membranes. En effet, par rapport à une rupture de moins de 12 heures, l'OR est de 3,65 (IC 95 % : 2,61–5,11) pour une durée de rupture > 12h et passe à 4,81 (IC 95 % : 3,14-7,38) pour une durée > 24h (*Puopolo et al. Pediatrics 2011*, NP3). Ainsi, le seuil de 12 heures de rupture des membranes a été retenu comme facteur de risque d'INBP.

- **Une chorioamniotite (ou une fièvre maternelle)**

La chorioamniotite est un facteur de risque d'INBP et peut parfois révéler un début intra-utérin d'INBP. La chorioamniotite complique 1 à 10 % des grossesses (*Van Dyke et al. NEJM 2009,* NP2). La difficulté de l'interprétation des études tient à la définition non consensuelle de la chorioamniotite. Cette dernière varie de la fièvre maternelle > 38°C isolée à l'association d'une fièvre avec deux des critères suivants: hyperleucocytose maternelle (>15 G/L), tachycardie maternelle (> 100 bpm), tachycardie fœtale (> 160 bpm), douleur à la palpation utérine, odeur malodorante du liquide amniotique (*Tita et al. Clin Perinatol 2010*, NP2). Une revue systématique de la littérature a montré qu'une fièvre maternelle isolée s'accompagnait d'une incidence d'INBP de 1,3 % (*Avila et al. Am J Perinatol 2015*, NP1). La combinaison de la fièvre maternelle et d'un critère supplémentaire était associée à une incidence d'INBP de 3,3 % (*Avila et al. Am J Perinatol 2015*, NP1).

Avant la généralisation de l'antibioprophylaxie per-partum, la chorioamniotite était reconnue comme un facteur de risque majeur d'INBP (*Benitz et al. Pediatrics 1999,* NP2 *; Escobar et al. Pediatrics 2000,* NP3 *; Schuchat Pediatrics 2000,* NP3*).* Une antibiothérapie per-partum permet en effet de diminuer le risque d'INBP de 82 % et d'infection néonatale précoce à SGB de 86 % (*Gibbs et al. Obstet Gynecol 1988,* NP2 *; Benitz et al. Pediatrics 1999,* NP2). Les principales données des études

cliniques réalisées depuis la généralisation de l'antibiothérapie per-partum dans cette indication sont présentées dans le tableau I.

Dans une étude monocentrique incluant 101 170 nouveau-nés de poids de naissance > 2500 g, et où le taux de choriamniotite était de 4 %, 1,3 % des nouveau-nés exposés à une chorioamniotite, ont développé une INBP prouvée malgré une antibiothérapie per-partum contre 0,2 % chez les non exposés soit un OR de 2,9 (IC 95 % : 2,1-4,1) (*Alexander et al. Obstet Gynecol 1999,* NP4).

Malloy (*Malloy, J Perinatol 2014,* NP4), dans une étude rétrospective réalisée à partir des certificats de décès néonatal et des données démographiques maternelles de 2008, rapportait une prévalence de chorioamniotite de 0,97 %. Parmi les enfants nés dans un contexte de chorioamniotite, 13,5 % avaient reçu une antibiothérapie contre 0,9 % des enfants nés hors contexte de chorioamniotite.

Dans une étude incluant 68 764 naissances, 15 des 32 cas d'INBP prouvée étaient associés à un contexte de fièvre maternelle dont trois étaient survenus malgré une antibiothérapie per-partum adéquate (*Velaphi et al. 2003 Pediatrics,* NP2).

Dans une étude monocentrique réalisée de 2009 à 2010 chez 12 640 nouveau-nés ≥ 35 SA, un diagnostic de chorioamniotite était retenu chez 3,8 % des mères. Une INBP prouvée ou clinique était survenue chez 2,9 % des nouveau-nés exposés à une chorioamniotite contre 0,8 % chez les témoins (*Jackson et al. 2012 Pediatr Infect Dis J,* NP2).

Une autre étude monocentrique réalisée de 1996 à 1999 recensait 856 enfants de plus de 35 SA et de poids de naissance > 2100 g, nés de mère traitée par l'association ampicilline-gentamicine en per-partum pour chorioamniotite. Une antibiothérapie était poursuivie après la naissance chez tous ces enfants. Si 96 % d'entre eux étaient asymptomatiques et avaient une hémoculture négative, 38 (4 %) nouveau-nés étaient symptomatiques et 4 d'entre eux avaient une hémoculture positive (*Jackson et al. 2004 Pediatrics,* NP2).

Kiser (*Kiser et al. Pediatrics 2014,* NP4) dans une étude rétrospective de 12 121 naissances de plus de 35 SA retrouvait 554 enfants (4,6 %) de mère avec un diagnostic de chorioamniotite. Les trois-quarts (420) étaient traités pendant 48-72 heures et 134 (24 %) pendant plus de 7 jours selon les recommandations du

Committee on Fetus and Newborn (COFN). Quatre d'entre eux (0,7 %) avaient une hémoculture positive et 22 (4 %) des signes cliniques de sepsis.

Shakib (*Shakib, Acad Pediatr 2015,* NP4) dans une étude rétrospective de 20 262 naissances ≥ 34 SA rapportait un taux de chorioamniotite de 3,1 % et un seul cas d'INBP prouvée (0,14 %).

Enfin, Wortham (*Wortham, Pediatrics 2016*, NP3) dans une étude rétrospective incluant 396 586 nouveau-nés provenant des 16 hôpitaux du réseau Eunice Kennedy Shriver aux Etats-Unis a analysé les enfants avec une INBP prouvée dont les mères avaient un diagnostic de chorioamniotite clinique ou histologique. Parmi les 81 nouveau-nés à terme avec INBP, 72 % étaient symptomatiques à la naissance, 6 % développaient des signes cliniques dans les 72 premières heures de vie mais 22 % restaient asymptomatiques. Parmi les 148 prématurés, 96 % étaient symptomatiques dès la naissance et seuls 2 % restaient asymptomatiques. Les auteurs ont estimé que selon l'incidence de la chorioamniotite dans la population, variant de 0,5 à 10 %, il conviendrait d'administrer une antibiothérapie dès la naissance chez 70 à 1500 nouveau-nés à terme asymptomatiques pour un cas d'enfant asymptomatique avec une INBP prouvée.

En résumé

En l'absence de définition consensuelle de la chorioamniotite, il semble raisonnable de ne conserver que la fièvre maternelle > 38°C comme facteur de risque (*Mukhopadhyay et al. Pediatrics 2014*, NP4 ; *Malloy, J Perinatol 2014,* NP4). Ainsi définie, la chorioamniotite qui survient dans 1 % à 8 % des grossesses est un facteur de risque d'INBP et est associée à une INBP dans 0,5 à 1,3 % des cas (tableau I). En conséquence, il ne semble pas justifié de proposer un traitement antibiotique d'emblée chez le nouveau-né asymptomatique né dans un contexte de fièvre maternelle. Toutefois, en raison du risque augmenté d'INBP dans ce contexte, une surveillance clinique de ces nouveau-nés asymptomatiques est indispensable. Il en est de même si la mère a reçu une antibiothérapie per-partum car le risque d'INBP persiste (*Lin et al. Am J Obstet Gynecol 2001,* NP3 *; Velaphi et al. 2003 Pediatrics,* NP2).

Les différentes recommandations internationales dans ce contexte sont les suivantes :

- Le CDC (*CDC 2010,* NP4) recommande à la naissance une hémoculture ainsi que la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS). Dans ce contexte, une antibiothérapie probabiliste associant ampicilline et gentamicine est recommandée. La durée du traitement n'est en revanche pas précisée. Le COFN 2012 (*Polin, Pediatrics 2012,* NP4) ajoute l'option d'un dosage de C-Réactive protéine (CRP) à 6-12 heures de vie et recommande une antibiothérapie prolongée même en cas d'antibiothérapie per-partum si les examens biologiques sont anormaux et ce, même si l'enfant est asymptomatique (« well-appearing ») et a une hémoculture négative. En réponse aux inquiétudes portant sur le nombre élevé d'antibiothérapies prolongées induites par ces recommandations (*Cotten et al. Pediatrics 2012,* NP4 ; *Puopolo, Pediatrics 2012,* NP4), le COFN précise qu'il ne faut pas traiter plus de 48-72 heures des enfants asymptomatiques, nés de mère ayant reçu une antibiothérapie per-partum pour une chorioamniotite et dont l'hémoculture est négative. Cependant, dans leur texte le plus récent (*Brady et al. Pediatrics 2013,* NP4), le COFN n'a pas modifié l'algorithme décisionnel de 2012. Ces recommandations d'antibiothérapie immédiate à la naissance sont reprises dans plusieurs recommandations européennes récentes (Espagne : *Alos Cortes et al. Rev Esp Quimioter 2012,* NP4 ; Belgique : *Mahieu et al. Acta Clini Belg 2014,* NP4).
- Les recommandations du Royaume-Uni où le dépistage systématique du SGB chez la femme enceinte n'est pas réalisé, utilisent une liste de facteurs de risque anténatals et néonatals qui conduit à la décision de l'antibiothérapie. La chorioamniotite n'est pas à elle seule un critère suffisant (« red flag ») pour décider d'une antibiothérapie immédiate à la naissance (*NICE 2012,* NP4).
- Les recommandations canadiennes proposent une évaluation biologique (NFS) chez les enfants asymptomatiques et une antibiothérapie en cas de biologie anormale (leucopénie définie par un taux de globules blancs < 5,0 G/L sur la NFS prélevée à la naissance) ou d'apparition de signes cliniques (*Barrington, Paediatr Child Health 2007,* NP4).
- Les recommandations suisses préconisent de ne pas faire d'antibiothérapie systématique chez les nouveau-nés asymptomatiques de mères ayant des

signes cliniques de chorioamniotite, mais plutôt de les surveiller cliniquement par un examen physique standardisé pendant les 48 premières heures de vie (*Berger et al. Paediatrica 2013,* NP4). Cette attitude est également préconisée en Australie et en Nouvelle-Zélande (*Clifford et al. J Paed Child Health 2012*, NP4).

- Enfin, en 2015, Benitz (*Benitz et al. J Pediatr 2015*, NP2) analyse les arguments initialement retenus pour recommander une antibiothérapie empirique chez le nouveau-né asymptomatique en cas de chorioamniotite. En effet, les études récentes montrent que le risque d'INBP dans un contexte de chorioamniotite est associé à l'âge gestationnel. Chez le nouveau-né de 35 SA et plus, l'incidence de l'INBP prouvée était faible, évaluée à 0,47 % (*Jackson et al. 2004 Pediatrics,* NP2), 0,72 % (*Kiser et al. Pediatrics 2014,* NP4) et 1,24 % (*Jackson et al. 2012 Pediatr Infect Dis J,* NP2). Cette faible incidence d'INBP ne justifie pas de débuter une antibiothérapie probabiliste dans un contexte de chorioamniotite en l'absence de signes cliniques. En effet, débuter systématiquement un traitement reviendrait à administrer des antibiotiques chez 80 à 210 nouveau-nés ≥ 35 SA initialement asymptomatiques pour prévenir une seule INBP. Néanmoins, en cas de prématurité < 35 SA, l'incidence de l'INBP prouvée varie entre 4,8 à 16,9 % (*Soraisham et al. Am J Obstet Gynecol 2009*, NP2 ; *Pappas et al. JAMA Pediatr 2014*, NP2 ; *Gagliardi et al. Pediatrics 2014*, NP2 ; *Garcia-Munoz Rodrigo et al. Neonatology 2014*, NP4). Le nombre d'enfants à traiter par antibiotiques pour éviter un cas d'INBP prouvée ne serait plus que de 6 à 21. Ceci peut alors justifier dans cette population l'instauration systématique d'un traitement antibiotique. Au total, Benitz conclu que le traitement des nouveau-nés ≥ 34 SA asymptomatiques nés dans un contexte de chorioamniotite devrait être abandonné.

- **Autres facteurs de risque d'INBP**

Aucune étude n'a identifié le liquide amniotique teinté ou méconial, les anomalies du rythme cardiaque fœtal, ou l'asphyxie périnatale comme facteurs de risque d'INBP.

Un âge gestationnel à la naissance supérieur à 41 SA a été identifié dans une étude comme facteur de risque (OR à 1,62 ; IC 95 % : 1,17–2,24) (*Puopolo et al. Pediatrics*

2011, NP3). Néanmoins, ce critère ne peut pas être retenu car les modalités de mise en travail sont moins étudiées et ne permettent pas d'identifier un groupe de nouveau-nés spécifiquement à risque d'INBP.

- **Place des modèles prédictifs**

Un modèle multivarié a été développé afin de prédire le risque d'INBP chez les nouveau-nés à terme ou proche du terme (*Puopolo et al. Pediatrics 2011*, NP3). L'équation de ce modèle intègre l'âge gestationnel, la durée de rupture des membranes et la température maternelle sous forme continue ; et l'antibioprophylaxie per-partum et le portage de SGB sous forme catégorielle. Ce modèle multivarié permet d'estimer une probabilité d'INBP dès la naissance, à partir des seules informations obstétricales. Selon les auteurs, ce modèle permettrait d'identifier autant d'enfants à haut risque que l'application des recommandations du CDC tout en diminuant de moitié le nombre d'évaluations biologiques.

Ces mêmes auteurs (*Escobar et al. Pediatrics 2014,* NP3) ont complété en 2014 leur approche en associant des critères cliniques. Pour cela ils ont défini la présentation clinique en trois stades lors d'une surveillance clinique standardisée : infection clinique, présentation clinique équivoque et enfant normal. La probabilité d'INBP estimée à partir de leur modèle multivarié fondé sur les données obstétricales est également divisé en trois catégories (<0,64 ‰ naissances vivantes, >1,54 ‰, et entre les deux). Le tableau de décision comporte ainsi neuf strates. Les enfants à haut risque sont ceux avec un risque calculé >1,54 ‰ et/ou avec un tableau d'infection clinique et sont traités d'emblée par antibiotiques. Les autres enfants sont, selon leur strate, prélevés ou uniquement surveillés. Pour les auteurs, cette approche réduirait le taux d'antibiothérapies initiales à 4 % de l'ensemble des nouveau-nés au lieu des 6 à 10 % actuellement. Cependant, leur modélisation a été réalisée de façon rétrospective à partir d'une large cohorte de plus de 600 000 enfants nés entre 1993 et 2007, or il s'agit d'une période où l'antibioprophylaxie per-partum et le dépistage SGB n'étaient pas systématiques. Trois enfants sur les 350 ayant une infection prouvée auraient ainsi échappé à cette approche car les signes cliniques n'étaient apparus qu'après 12 heures de vie (*Escobar et al. Pediatrics 2014,* NP3). Aucune étude prospective publiée n'a encore évalué ce modèle.

Conclusion sur l'utilisation des modèles prédictifs

Ces études reposent sur des analyses multivariées (*Escobar et al. Pediatrics 2014,* NP3 ; *Cabaret et al. Arch Pediatr 2013,* NP3) développant des modèles prédictifs. Elles pourraient permettre de mieux classer les nouveau-nés selon le risque (faible ou élevé) de développer une INBP afin de limiter le nombre et la durée des antibiothérapies. Ces modèles prédictifs qui intègrent des facteurs de risque d'INBP, des signes cliniques et des résultats biologiques (dosage CRP, dosage procalcitonine (PCT) au cordon) ont été développés dans l'intention d'être utilisés avant ou juste après la naissance. Cependant, ces modèles sont élaborés sur des données recueillies rétrospectivement et à partir d'une méthodologie de type cas-témoins. Cette démarche conduit à surestimer la valeur prédictive de tels modèles car les patients inclus sont aisément classés comme infectés ou indemnes d'INBP. En revanche, les patients pour lesquels l'absence d'INBP est difficile à déterminer n'étaient pas inclus. Enfin, la validité externe de ces modèles n'a pas été vérifiée sur des cohortes indépendantes.

Recommandations

Les facteurs de risque anténatals démontrés d'INBP sont les suivants (Grade A):

- Une colonisation maternelle à SGB durant la grossesse actuelle (PV de dépistage de SGB positif soit par culture, soit par PCR rapide en per-partum, et/ou bactériurie à SGB)
- Un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse
- Une durée de rupture des membranes supérieure à 12 heures
- Une prématurité spontanée et inexpliquée < 37 SA
- Une fièvre maternelle > 38,0° C en per-partum (ou dans les 2 heures qui suivent l'accouchement)

Parmi ces situations, celles pour lesquelles une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum est indiquée sont les suivantes :

- La fièvre maternelle > 38,0°C isolée ou non (signes de chorioamniotite associés) en per-partum et ceci quel que soit le statut du PV (Grade A)
- Une colonisation maternelle à SGB durant la grossesse actuelle* (PV de dépistage de SGB positif soit par culture, soit par PCR rapide en per-partum, et/ou bactériurie à SGB) (Grade A)
- Un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse (Grade A)
- En cas de statut inconnu du PV (culture non réalisée ou résultat non disponible, PCR rapide en per-partum avec résultat invalide ou non disponible) (Grade B) et :
    - une durée de rupture des membranes > 12 heures

      ou
    - une prématurité spontanée et inexpliquée < 37 SA

***** à l'exception de celles ayant accouché par césarienne avant le début du travail et avec des membranes intactes

Les critères d'une antibioprophylaxie ou d'une antibiothérapie per-partum adéquate sont les suivants (Grade B) :

L'antibiothérapie maternelle doit être administrée

- par voie parentérale (intraveineuse)
- au moins 4 heures avant la naissance
- en utilisant la pénicilline G, l'ampicilline ou l'amoxicilline, ou la céfazoline

Tout autre traitement antibiotique (molécule, modalités et délai d'administration inférieur à 4 heures avant la naissance) sera considéré comme inadéquat.

Au total, un nouveau-né doit être considéré comme à risque d'INBP dès lors qu'une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum était indiquée (Grade A).

Le pédiatre, l'obstétricien et la sage-femme doivent s'assurer des indications et du caractère adéquat de l'antibioprophylaxie ou de l'antibiothérapie per-partum afin d'apprécier le niveau de risque d'INBP du nouveau-né (Grade AE).

Le caractère adéquat ou inadéquat de l'antibioprophylaxie ou de l'antibiothérapie per-partum doit permettre de définir le niveau de surveillance des nouveau-nés à risque d'INBP (Grade C).

1.2. Signes cliniques qui doivent faire évoquer une INBP

Les signes cliniques de l'INBP sont nombreux et apparaissent rapidement après la naissance. En effet, 85 à 100 % des nouveau-nés infectés à SGB ont présenté une symptomatologie clinique avant les premières 24 heures (tableau II). Ces signes sont peu spécifiques et peuvent être observés dans des situations non infectieuses. Ils peuvent également être absents dans la période post-natale immédiate. Bien que ces signes cliniques aient une valeur prédictive positive faible, ils constituent le socle de la démarche de la prise en charge thérapeutique des INBP. Escobar et al, dans une étude portant sur 2 785 enfants évalués pour un sepsis (sur 18 299 nouveau-nés > 2000 g), avaient montré que parmi les 1 578 qui n'avaient pas bénéficié d'une antibioprophylaxie maternelle, un examen clinique initial normal était associé à un faible risque d'INBP (OR à 0,26; IC 95 % : 0,11–0,63) (*Escobar et al. Pediatrics 2000*, NP3). Cette démarche fondée sur la clinique s'applique également lorsqu'une antibioprophylaxie per-partum a été administrée. En effet, celle-ci ne modifierait pas le délai d'apparition des signes cliniques (*Bromberger et al. Pediatrics* 2000, NP4; *Carbonnel-Estrany et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008,* NP4). Il est illusoire d'espérer déterminer une valeur prédictive de chaque signe clinique utilisable raisonnablement en pratique quotidienne. L'adage proposé par les recommandations ANAES 2002 stipulant que « tout nouveau-né qui va mal, surtout sans raison apparente, est a priori suspect d'infection » reste vrai.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés en période postnatale immédiate sont respiratoires (*Bromberger et al. Pediatrics 2000,* NP4 ; *Pulver et al. J Perinatol 2009,* NP4 ; *Ottolini et al. Pediatr Infect Dis J 2003,* NP4). Ceci pose un problème de diagnostic différentiel avec la détresse respiratoire transitoire. En effet, une tachypnée isolée (FR > 60/min) avec ou sans besoin en oxygène (tachypnée transitoire ou « *wet-lung* ») d'une durée < 6 heures, n'est pas un signe clinique qui doit faire craindre une INBP en l'absence de facteur de risque.

Deux études cliniques ont été réalisées pour évaluer la possibilité de réduire l'antibiothérapie dans la tachypnée transitoire du nouveau-né sans facteur de risque :

- En Chine, Li (*Li et al. Eur J Pediatr 2015*, NP4) dans une étude ambispective a comparé deux stratégies de décision d'antibiothérapie dans la tachypnée transitoire chez 1 485 enfants nés entre 34 et 42 SA et qui n'ont pas été

intubés. Dans la première cohorte, l'antibiothérapie était prescrite selon l'importance de la dyspnée et de la dépendance à l'oxygène. Dans la seconde, l'antibiothérapie était prescrite en présence de facteurs de risque obstétricaux ou d'un bilan biologique (NFS, CRP, PCT) anormal. Une antibiothérapie était prescrite chez 55 % des enfants de la première cohorte et chez 35 % des enfants de la seconde cohorte ($p<0,01$). La mortalité était nulle dans les 2 groupes. Les durées d'antibiothérapie et d'hospitalisation étaient identiques dans les deux groupes.

- Dans une étude rétrospective (2004-10) Weintraub et al. (*Weintraub et al. Neonatology 2013*, NP4) ont étudié 745 nouveau-nés avec une tachypnée transitoire. Le diagnostic d'infection était retenu en cas de pneumonie, bactériémie, sepsis clinique ou décès. Aucun des 494 enfants n'a reçu d'antibiothérapie en l'absence de facteur de risque d'INBP, et 212 des 251 avec des facteurs de risque d'INBP ont reçu une antibiothérapie. Chez les nouveau-nés n'ayant pas reçu d'antibiotiques, aucune infection n'est survenue. Les 8 enfants ayant développé une INBP avaient tous reçu un traitement antibiotique du fait de la présence de facteurs de risque. Cette étude suggère qu'une antibiothérapie pourrait ne pas être instituée chez les nouveau-nés de plus de 34 SA avec tachypnée transitoire en l'absence de facteurs de risque d'INBP.

Polin, en 2012, suggère en cas de polypnée isolée avec de faibles besoins en oxygène chez les enfants les plus matures sans facteur de risque, d'envisager la possibilité d'une surveillance clinique étroite pendant 6 heures (*Polin, Pediatrics 2012,* NP4). L'amélioration progressive dans les 6 premières heures de vie (diminution des besoins en oxygène, résolution de la détresse respiratoire) peut permettre de surseoir à l'antibiothérapie avec une surveillance clinique étroite. À l'inverse, toute aggravation doit faire débuter immédiatement l'antibiothérapie après prélèvement d'une hémoculture. La place des marqueurs inflammatoires dans ce contexte mériterait d'être étudiée afin d'identifier précocement les nouveau-nés à risque élevé d'INBP.

Les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni (*NICE 2012*, NP4) définissent comme signes d'alerte (« *red flags* ») imposant une antibiothérapie immédiate : la détresse respiratoire apparue après 4 heures de vie, les signes de choc, les convulsions et la nécessité d'une ventilation mécanique chez l'enfant à terme. En effet, il est raisonnable de considérer que certaines situations cliniques à la naissance, telle que la nécessité d'une réanimation cardio-respiratoire et/ou d'une ventilation mécanique, doivent impérativement faire suspecter une INBP et prescrire une antibiothérapie probabiliste. De la même façon, afin de définir les formes sévères d'INBP qui pourraient révéler une méningite, les signes de gravité suivants ont été retenus : troubles hémodynamiques (remplissage vasculaire ou administration de drogues vaso-actives) ou signes cliniques neurologiques (troubles de la conscience, convulsions).

Recommandations

On retiendra les signes cliniques suivants pouvant faire évoquer une INBP (Grade C) :

- Signes généraux : fièvre (température ≥ 38,0°C) ou hypothermie (température < 36,0°C)
- Signes respiratoires : détresse respiratoire (geignement, battement des ailes du nez, signes de rétraction), tachypnée (FR > 60/min), et apnée.
- Signes hémodynamiques : tachycardie (> 160 bpm) ou bradycardie (< 80 bpm), signes de choc (augmentation du temps de recoloration cutanée, pâleur, hypotension artérielle, oligurie)
- Signes neurologiques : somnolence, irritabilité, hypotonie, convulsions
- Signes digestifs : refus de boire, vomissements

La majorité de ces signes cliniques ne sont pas spécifiques d'une infection, néanmoins leur présence dans les 48 premières heures de vie doit faire évoquer une INBP (Grade C).

Les signes de gravité de l'INBP (Grade AE) sont

- Troubles hémodynamiques nécessitant un remplissage vasculaire ou l'administration de drogues vaso-actives
- Signes cliniques neurologiques (troubles de la conscience ou convulsions)

Les nouveau-nés symptomatiques pour lesquels une antibiothérapie empirique est débutée doivent être hospitalisés dans le niveau de soins adéquat (Grade B).

2. Nouveau-nés asymptomatiques avec facteurs de risque d'INBP

2.1. Nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP qui relèvent d'une surveillance clinique en suites de couches ou en néonatologie

Aux Etats-Unis, selon les recommandations du COFN en 2012 (*Randis et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012,* NP4) une sortie de la maternité après 24 heures est autorisée, sous réserve de l'absence de chorioamniotite et en présence de bonnes conditions familiales (compréhension des critères de surveillance, domicile à proximité de l'hôpital). Cette attitude peut paraître surprenante mais elle s'appuie sur le délai connu de la survenue de signes cliniques chez le nouveau-né atteint d'INBP. En effet, Lejeune (*Lejeune et al. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995,* NP4) avait déjà noté, dans une étude publiée en 1995, avant la généralisation du dépistage du SGB et de l'antibioprophylaxie per-partum, que la totalité des nouveau-nés infectés à SGB étaient symptomatiques dans les 12 premières heures de vie. Plus récemment des études ont permis de préciser le délai d'apparition des signes de l'INBP. Ainsi, l'infection néonatale précoce à SGB survient dans 80 % des cas dans les 12 premières heures de vie, et dans plus de 90 % des cas dans les 48 premières heures (*CDC 2010,* NP3 ; *Polin, Pediatrics 2012,* NP3). Ce délai de 48 heures définit la durée de surveillance clinique requise vis-à-vis du risque de l'INBP. Il impose de maintenir le nouveau-né à la maternité pendant la totalité de cette surveillance (*ANAES 2002, NP4*), et contre-indique une sortie précoce avant 48 heures.

Les nouveau-nés ≥ 34 SA asymptomatiques, à risque d'INBP et dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum adéquate, peuvent rester auprès de leur mère sous surveillance clinique spécifique en suite de couches ou en unité kangourou (*ANAES 2002,* NP4). La nécessité d'une surveillance pendant 48 heures s'explique par la persistance d'un risque résiduel d'INBP, que l'antibioprophylaxie per-partum adéquate ne permet pas d'éradiquer (*CDC 2010,* NP1). Dans les recommandations suisses, les indications d'une surveillance clinique exclusive en maternité ou en unité kangourou concernent également les nouveau-nés à risque d'INBP, mais dont la mère n'a pas reçu d'antibioprophylaxie per-partum ou a reçu une antibioprophylaxie inadéquate, et ceux dont la mère a un statut inconnu pour le portage du SGB et a reçu une antibioprophylaxie per-partum du fait de la présence d'un facteur de risque

(prématurité spontanée, rupture prolongée des membranes, chorioamniotite) (*Berger et al. Paediatrica 2013,* NP4).

Concernant les prématurés (> 34 SA), certains auteurs suggèrent également de procéder à une surveillance clinique exclusive en présence d'un facteur de risque d'INBP (*Berardi et al J Matern Fetal Neonatal Med 2015,* NP4 ; *Berger et al. Paediatrica 2013,* NP4). Enfin, le COFN préconise depuis 2013 une simple surveillance clinique chez les nouveau-nés de 35 à 36 SA asymptomatiques en cas d'antibioprophylaxie per-partum inadéquate sans contexte de chorioamniotite (*Brady et al. Pediatrics 2013*, NP4).

En cas d'antibioprophylaxie per-partum inadéquate, certaines recommandations préconisent la réalisation d'examens complémentaires (*ANAES 2002,* NP4 ; *CDC 2010,* NP4), tandis que d'autres (*Berger et al. Paediatrica 2013,* NP4 ; *NICE 2012,* NP4) préconisent seulement une surveillance clinique standardisée et répétée pendant les 48 premières heures. En effet, plusieurs études (tableau III) ont montré que les nouveau-nés à terme asymptomatiques à risque d'INBP peuvent être surveillés uniquement sur des critères cliniques, quels que soient les facteurs de risque et sans recourir à la réalisation d'examens complémentaires.

Ottolini (*Ottolini et al. Pediatr Infect Dis J 2003,* NP4), dans une étude portant sur des nouveau-nés à terme considérés à risque d'INBP, rapportait une prévalence d'infections probables de 1 % chez des enfants à risque initialement asymptomatiques et devenus symptomatiques au cours des 48 premières heures de vie. Aucun n'avait de prélèvement bactériologique central positif.

Hashavya (*Hashavya et al. Pediatr Infect Dis J 2011*, NP4) a étudié 1 413 enfants de mère porteuse de SGB ayant reçu une antibioprophylaxie per-partum inadéquate (< 2 doses et < 2 heures). Parmi eux, aucun n'a développé de sepsis et aucune hémoculture n'était positive.

Fidel-Rimon (*Fidel-Rimon et al. Acta Paediatr 2012*, NP4) a étudié 2 096 nouveau-nés avec au moins un facteur de risque d'INBP ou ayant reçu une antibiothérapie pendant au moins 3 jours ou ayant une INBP prouvée. Plus de 40 % de ces enfants étaient nés prématurément. Parmi les 1 662 nouveau-nés asymptomatiques, seul un enfant (0,6 %) a développé un sepsis. Il s'agissait d'un prématuré né dans un contexte de chorioamniotite.

Cantoni (*Cantoni et al. J Pediatr 2013,* NP4), dans une étude prospective séquentielle chez des nouveau-nés à terme a comparé deux périodes (période 1 : 7 628 enfants, période 2 : 7 611 enfants). Au cours de la première période, une NFS et hémoculture étaient réalisées chez tous les enfants asymptomatiques avec facteurs de risque, selon les recommandations du CDC. Dans la seconde période, seul un examen physique standardisé était réalisé. La surveillance clinique reposait sur une évaluation clinique à 2 heures de vie, puis toutes les 4 heures jusqu'à 24 heures, puis toutes les 6 heures jusqu'à 48 heures de vie, des signes suivants : (1) teint cutané (rose/pâle/marbrures/cyanose), (2) fréquence respiratoire (> ou < 60/min), (3) tirage intercostal, sous-costal ou sus-sternal. Le médecin était appelé en présence d'au moins une anomalie constatée lors de cette surveillance. Une antibiothérapie, prescrite principalement en raison de la survenue de signes cliniques ou de la présence de facteurs de risque, a été administrée chez 0,5 % des enfants de la deuxième période *versus* 1,2 % au cours de la première période, $p < 0,001$). Aucune hémoculture positive à SGB n'a été observée pendant ces deux périodes.

Berardi a également comparé deux périodes dans une étude rétrospective séquentielle (*Berardi et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2015,* NP4). Au cours de la première période, une NFS, une hémoculture et un dosage de CRP étaient effectués en cas de fièvre maternelle ou d'antibioprophylaxie per-partum inadéquate. Dans la seconde période, un examen physique standardisé était réalisé et des examens complémentaires étaient effectués seulement dans le cas d'une fièvre maternelle ou d'une antibioprophylaxie per-partum inadéquate effectuée en présence d'au moins deux facteurs de risque. Chez 42 enfants parmi les 44 chez lesquels le diagnostic d'INBP avait été retenu, les signes cliniques avaient précédé les anomalies biologiques.

Duvoisin (*Duvoisin et al. Swiss Medical Wkly 2014*, NP4) en 2014 a lui aussi comparé deux périodes. Au cours de la première période, une NFS et hémoculture étaient prélevées en cas d'antibioprophylaxie per-partum inadéquate, de rupture des membranes > 18h, de fièvre maternelle ou de prématurité. Au cours de la seconde période, une surveillance par un examen physique par une sage-femme ou un interne en pédiatrie était réalisée et une NFS était prélevée en cas de chorioamniotite. Une INBP prouvée ou probable a été traitée par antibiothérapie chez

2,1 % et 1,7 % des nouveau-nés. Parmi ceux-ci, plus de 96 % présentaient des signes cliniques. Quatre prélèvements bactériologiques (trois hémocultures et un liquide céphalo-rachidien (LCR)) étaient positifs dans la première période contre aucun dans la seconde. Le délai entre le début de l'antibiothérapie et la naissance était significativement plus court dans la seconde période.

L'ensemble de ces études suggère qu'il est envisageable de réaliser une surveillance clinique chez les nouveau-nés à risque d'INBP et qui sont asymptomatiques sans recourir systématiquement à des examens complémentaires avant l'apparition des signes cliniques. L'algorithme proposé pour identifier les nouveau-nés à risque relevant d'une surveillance clinique est joint en annexe (figure 1).

Recommandations

Les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP sont définis par la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque d'INBP. Ils doivent être surveillés de façon spécifique (voir plus bas et annexes, grille de surveillance standardisée) en suites de couches ou dans le niveau de soins adéquat (Grade C).

Les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP peuvent être répartis dans l'une des trois catégories suivantes :

A. Les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum adéquate pour

- une colonisation maternelle à SGB
- ou un antécédent d'infection néonatale à SGB
- ou une rupture des membranes de plus de 12 heures
- ou une prématurité spontanée et inexpliquée

B. Les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum inadéquate (incluant l'absence d'antibioprophylaxie alors qu'elle était indiquée) ou dont la mère a reçu une antibiothérapie per-partum adéquate pour une fièvre > 38°C.

C. Les nouveau-nés dont la mère a reçu, pour une fièvre > 38°C, une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum inadéquate.

Recommandations concernant la surveillance des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP ≥ 36 SA :

- Nouveau-nés de la catégorie A :
  - Surveillance habituelle en suites de couches (Grade C).
  - Pas de sortie avant 48 heures (Grade C).
- Nouveau-nés de la catégorie B :
  - Surveillance standardisée en suites de couches toutes les 4 heures pendant les premières 48 heures à l'aide de la grille de surveillance (voir annexe) qui sera adaptée aux conditions locales de la maternité (Grade C).
  - L'apparition d'un signe clinique impose la réalisation sans délai d'un examen clinique par le pédiatre et la réalisation d'examens complémentaires ainsi que la mise en route d'une antibiothérapie si nécessaire après prélèvement d'une hémoculture (Grade B).
- Nouveau-nés de la catégorie C. Ce sont ceux pour lequel le risque d'INBP est le plus élevé :
  - Surveillance standardisée en suites de couches toutes les 4 heures pendant les premières 48 heures à l'aide de la grille de surveillance (voir annexe) qui sera adaptée aux conditions locales de la maternité (Grade C).
  - Examen clinique par un pédiatre entre H6 et H12 (Grade AE).
  - La survenue d'un signe clinique dans ce contexte impose l'administration d'une antibiothérapie probabiliste dans les plus brefs délais après avoir prélevé une hémoculture (Grade B).

Recommandations concernant la surveillance des nouveau-nés asymptomatiques des catégories A, B, et C < 36 SA (et ≥ 34 SA).

- Admission dans le niveau de soins adéquat (unité kangourou, néonatologie)

- Surveillance adaptée à leur prématurité et au niveau de risque d'INBP (Grade C).

2.2. Modalités de la surveillance spécifique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP

Une sortie précoce avant 48 heures pour les nouveau-nés des catégories A à C n'est pas envisageable. Pour les nouveau-nés des catégories B et C, une surveillance clinique des signes cliniques vitaux toutes les 4 heures pendant les 48 premières heures est indispensable. Cette surveillance clinique renforcée du nouveau-né doit idéalement comporter : mesure de température, fréquence respiratoire, signes de détresse respiratoire, fréquence cardiaque, coloration de la peau, temps de recoloration cutanée. La réalisation d'une hémoculture dans le cadre de cette surveillance n'est pas recommandée tant que le nouveau-né est asymptomatique.

Les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP peuvent être surveillés en suites de couches. La surveillance des nouveau-nés en maternité repose sur deux principes généraux : l'organisation des soins et la compétence des professionnels. L'organisation des suites de couches doit tenir compte de ces recommandations pour mettre à disposition le personnel nécessaire afin de pouvoir mettre en œuvre cette surveillance rapprochée également la nuit. Une formalisation de l'organisation doit être établie dans chaque maternité conformément aux recommandations de l'Accréditation et selon les décrets de Périnatalité de 1998 (*ANAES 2002*). La surveillance clinique peut être effectuée, soit par les sages-femmes soit par les personnels paramédicaux (puéricultrice, infirmière, auxiliaire de puériculture) en fonction de l'organisation interne du service. Les critères de surveillance devront faire l'objet d'une formation afin que les personnels s'approprient ces critères pour garantir la fiabilité de la surveillance.

Les critères cliniques retenus sont ceux qui font suspecter une INBP et qui ont été proposés dans les recommandations suisses (*Berger et al. Paediatrica 2013,* NP4) auxquels ont été ajouté la fréquence cardiaque.

Recherche toutes les 4 heures par un professionnel formé de :

1. Signes de détresse respiratoire (tachypnée, dyspnée, apnée, geignement) ;
2. Fréquence cardiaque
3. Troubles de la régulation thermique ;
4. Signes d'hypoperfusion périphérique, temps de recoloration ;

5. Teint anormal.

Recommandations

Les critères cliniques retenus pour la grille de surveillance standardisée sont les suivants : température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tirage intercostal, geignement, et coloration cutanée (Grade C).

Les signes cliniques pour lesquels il est recommandé d'appeler la sage-femme ou le pédiatre sont (Grade AE) :

- Température ≥ 38,0°C ou < 36,0°C,
- Fréquence cardiaque > 160 / min (au calme) ou < 80 / min,
- Fréquence respiratoire > 60 / min,
- Présence d'un tirage, d'un geignement ou d'apnée,
- Teint cutané anormal : pâleur, cyanose, marbrures, ou teint gris
- Tout signe clinique ou changement d'état qui inquiète l'équipe soignante

Une proposition de grille de surveillance est jointe en annexe. Elle pourra être adaptée aux conditions locales de fonctionnement de la maternité.

3. Examens complémentaires à effectuer chez les nouveau-nés à risque d'INBP

3.1. L'hémoculture

L'hémoculture est unanimement reconnue comme l'examen de référence pour le diagnostic de certitude de l'INBP (*ANAES 2002 ; CDC 2010 ; NICE 2012*). Elle doit être réalisée dans de bonnes conditions. En 2002, les recommandations françaises préconisaient de réaliser un seul flacon pédiatrique avec au moins un millilitre de sang (2 ml si possible) sur le cathéter ombilical ou sur une veine périphérique (*ANAES 2002*). Une étude publiée en 2011 rapporte que dans une série de 389 enfants (sur près de 400 000 naissances) ayant développé un tableau de sepsis néonatal précoce, 20 % des enfants avaient eu une seule hémoculture, alors que 47% d'entre eux en avaient eu deux et 33 % trois ou plus (*Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2). Un volume de 0,5 ml était jugé antérieurement comme acceptable (*ANAES 2002*). Actuellement, ce volume est à considérer comme insuffisant. En effet, un volume de 0,5 à 1,0 ml réduirait la sensibilité à 60-70 % en raison d'un bas niveau de bactériémie (1 bactérie/ml environ) chez environ 25 % des nouveau-nés infectés (*Kellogg et al. Pediatr Infect Dis J 1997,* NP3). Actuellement, le volume de 1,0 ml paraît donc un minimum nécessaire pour avoir les meilleures chances d'obtenir une culture positive lorsqu'on ensemence un seul flacon.

Le délai de positivité des hémocultures en fonction des bactéries isolées chez les nouveau-nés a été estimé par Garcia-Prats et coll. en 2000 (*Garcia-Prats et al. Pediatrics 2000,* NP3). Kumar et coll. (*Kumar et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001,* NP3) l'ont également étudié pour les nouveau-nés hospitalisés pour suspicion d'infection. D'après ces deux études, la probabilité pour qu'une hémoculture soit positive après 36 heures d'incubation est très faible. Ceci autorise l'arrêt d'un traitement antibiotique en cas de négativité de l'hémoculture à 36 heures. Plus récemment, il a été démontré que le délai de positivité dépasse 36 heures si on laisse les flacons à température ambiante avant de les déposer dans les automates (*Jardine et al. J Paediatr Child Health 2009,* NP2). Ceci peut se produire en période de garde lorsque l'automate à hémocultures n'est pas directement accessible. Par ailleurs, il a été montré que des incubations retardées dans les systèmes automatisés sont associées à des taux de détection plus faibles (*Venturelli et al.*

PloSOne 2017, NP2). En conséquence, dans chaque établissement hospitalier, les facteurs logistiques capables de raccourcir le temps pré-analytique doivent être soigneusement étudiés et spécifiquement ciblés. Il faut ainsi veiller à un transport rapide des hémocultures et à leur introduction dans un automate même durant les périodes de garde.

Les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sont prometteuses dans le domaine des infections néonatales bactériennes. Elles pourraient au mieux être effectuées dans l'hémoculture ou directement sur un échantillon de sang. Ainsi réalisées, les TAAN pourraient améliorer la rapidité et la sensibilité de la détection (*Liu et al. Arch Pediatr 2014*, NP3 ; *Simonsen et al. Clin Microbiol Rev 2014,* NP2). L'ADN des bactéries pourraient y être détecté même si l'antibiothérapie a été débutée en per-partum.

Au total, l'hémoculture reste l'examen bactériologique de choix pour faire le diagnostic positif d'INBP et en déterminer l'étiologie. Un volume cible de 2 ml de sang avec un volume minimal de 1 ml est nécessaire pour avoir un rendement optimal. L'introduction des flacons dans les automates doit être rapide pour ne pas augmenter le délai de positivité. Dans ces conditions, la négativité des cultures peut être prise en compte dès 36 heures.

Chez les nouveau-nés asymptomatiques nés de mère avec une chorioamniotite, les recommandations américaines (*CDC 2010* ; *Polin, Pediatrics 2012*) conseillent de prélever l'hémoculture avant d'administrer une antibiothérapie. Le COFN en 2013 (*Brady et al. Pediatrics 2013*) recommande également la réalisation d'une hémoculture chez le nouveau-né asymptomatique dans les cas suivants : portage maternel à SGB avec antibioprophylaxie inadéquate et prématurité ou portage maternel à SGB avec antibioprophylaxie inadéquate et rupture des membranes ≥ 18 heures. Les recommandations suisses et britanniques préconisent, d'effectuer une surveillance étroite exclusivement clinique pendant les 48 premières heures de vie (*Berger et al. Paediatrica 2013*) ou au moins 12 heures (*NICE 2012*), et non pas de prélever une hémoculture et d'administrer un traitement antibiotique chez ces nouveau-nés s'ils sont asymptomatiques. Enfin, les recommandations australiennes et néo-zélandaises vont dans le même sens : la chorioamniotite est associée à un risque d'INBP. Néanmoins, l'INBP reste rare chez les nouveau-nés apparemment

« bien-portants » (asymptomatiques) à la naissance et dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum. Ainsi, il y a dans ces deux pays un consensus pour recommander de surveiller cliniquement le nouveau-né. Les examens complémentaires et le traitement antibiotique étant réservé aux seuls nouveau-nés présentant des signes cliniques (*Clifford et al. J Paed Child Health 2012*).

Chez tout nouveau-né présentant des signes cliniques évocateurs d'INBP ou de sepsis, les recommandations internationales (*CDC 2010,* NP2 ; *Polin, Pediatrics 2012,* NP2 ; *Berger et al. Paediatrica 2013,* NP2 ; *NICE 2012,* NP2) et plusieurs études (*Escobar et al. Pediatrics 2000*, NP3 ; *Bromberger et al Pediatrics 2000,* NP4 ; *Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2) préconisent de prélever une hémoculture avant l'administration d'une antibiothérapie probabiliste. Cette attitude se justifie car l'hémoculture est l'examen bactériologique de référence qui permet de porter le diagnostic positif et d'établir le diagnostic étiologique de l'INBP.

La réalisation d'une hémoculture chez le nouveau-né asymptomatique bien que préconisée sous certaines conditions, telles que la présence d'une chorioamniotite dans les recommandations américaines (*CDC 2010,* NP2 ; *Polin, Pediatrics 2012,* NP2), n'est pas préconisée dans les recommandations britanniques, australiennes et néo-zélandaises ou suisses (*NICE 2012,* NP2 ; *Clifford et al. J Paed Child Health 2012*, NP4; *Berger et al. Paediatrica 2013,* NP4). En effet, plusieurs études suggèrent qu'une surveillance clinique du nouveau-né à la maternité pendant 48h est raisonnable (*Escobar et al. Pediatrics 2000*, NP3 ; *Bromberger et al Pediatrics 2000,* NP4 ; *Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2).

Recommandations

L'hémoculture est l'examen de référence recommandé pour établir le diagnostic étiologique de l'INBP (Grade A).

Il est recommandé de prélever une hémoculture pour tout nouveau-né qui présente des signes cliniques d'INBP avant l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste. (Grade B).

Le prélèvement d'une hémoculture à visée de surveillance chez le nouveau-né à risque d'INBP asymptomatique n'est pas recommandé (Grade B).

L'hémoculture devra être prélevée dans un flacon pédiatrique avec un volume cible de 2 ml de sang et au minimum de 1 ml (Grade C).

L'introduction des hémocultures dans l'automate doit se faire aussitôt après le prélèvement y compris pendant les périodes de garde (Grade B).

3.2. La ponction lombaire

La ponction lombaire (PL) fait l'objet de controverses au sujet de ses indications et de son interprétation. Le risque de méningite lorsque les hémocultures sont positives peut atteindre 25 % (*May et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005,* NP2), en particulier s'il s'agit de Streptococcus agalactiae de serotype III (ST-17) ou de Escherichia coli K1 (groupe ECOR B2). En revanche, dans plus de 35 % des cas de méningites chez le nouveau-né, les hémocultures sont négatives. En effet, une hémoculture négative n'est pas suffisante pour éliminer le risque de méningite (*Garges et al. Pediatrics 2006,* NP3). En 2002, les recommandations françaises retenaient comme indications de la PL chez le nouveau-né : l'altération de l'état général, les signes cliniques neurologiques ou de sepsis et les hémocultures positives (*ANAES 2002*).

Des difficultés persistent quant à l'interprétation de la cytologie d'autant que 10 % à 30 % des PL sont traumatiques. Selon les études les plus récentes, chez le nouveau-né à terme ou avant terme, fébrile ou non, en l'absence d'infection bactérienne méningée, le taux de globules blancs dans le liquide céphalorachidien (LCR) considéré comme normal se situe entre 0 et 20/mm3 (*Byington et al. J Pediatr 2011*, NP4 ; *Kestenbaum et al. Pediatrics 2010,* NP3 ; *Srinivasan et al. J Pediatr. 2012,* NP3). Dans l'étude de Chadwick et al (*Chadwick et al. Pediatr Infect Dis J 2011*, NP4), portant sur le LCR de plus de 1000 nouveau-nés, le taux moyen de leucocytes était de 8/mm3, (le 90ème percentile était à 26/mm3) entre 0 et 7 jours de vie. Dans les méningites bactériennes néonatales, le taux moyen de globules blancs dans le LCR est de 110/mm3 avant 34 SA et de 477/mm3 après 34 SA. La cytorachie est plus élevée dans les méningites dues à des bactéries à Gram négatif que dans celles dues à des bactéries à Gram positif (*Garges et al. Pediatrics 2006,* NP3 ; *Smith et al. Am J Perinatol 2008*, NP3). Enfin, près de 5 % des méningites néonatales bactériennes peuvent ne pas s'accompagner de pléiocytose au moment du diagnostic (*Basmaci et al. Clin Infect Dis 2015*, NP2). Les LCR doivent être

examinés dans un délai de moins de 2 heures car les concentrations en leucocytes et en glucose diminuent de façon significative passé ce délai (*Rajesh et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010*, NP3). La protéinorachie normale est inférieure à 1 g/L et la glycorachie normale est supérieure à 60 % de la glycémie dosée au même moment (*Byington et al. J Pediatr 2011*, NP4 ; *Garges et al. Pediatrics 2006,* NP3 ; *Kestenbaum et al. Pediatrics 2010,* NP3 ; *Shah et al. J Hosp Med 2011*, NP3 ; *Smith et al. Am J Perinatol 2008*, NP3).

La détection des antigènes, recommandée en 2002 (*ANAES 2002)* est insuffisante et doit laisser la place à l'utilisation de TAAN spécifiques en particulier pour Streptococcus agalactiae et Escherichia coli dont la sensibilité et la spécificité sont supérieures. En effet, les TAAN améliorent la détection de ces deux principaux agents de méningites néonatales dans le LCR (*Simonsen et al. Clin Microbiol Rev 2014,* NP2).

La notion d'une valeur seuil de CRP devant inciter à réaliser une PL n'est pas documentée dans les différentes publications sur les méningites néonatales. L'analyse descriptive clinique et biologique de 99 méningites à Escherichia coli survenues entre 1988 et 2004*,* tous termes et âges confondus, montrait une CRP normale pour 29 % des enfants au moment de la PL. La CRP était augmentée secondairement en 24 à 48 heures dans tous les cas sauf pour un enfant (*Houdouin et al. Arch Pediatr 2008*, NP4). L'analyse du groupe de 17 nouveau-nés âgés de 0 à 5 jours et de plus de 34 SA d'âge gestationnel retrouvait 4 (23 %) nouveau-nés avec une CRP initiale normale (≤ 10 mg/L), et 8 (47 %) avec une CRP inférieure à 60 mg/L (figure 2, données du centre national de référence (CNR) Escherichia coli, Robert Debré ; Observatoire des méningites, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV)). Une deuxième CRP était disponible pour 7 de ces 8 enfants, toutes étaient augmentées et 6 d'entre elles étaient supérieures à 60 mg/L (figure 2). Au total, une valeur de CRP normale ou faiblement élevée dans le bilan initial d'un nouveau-né suspect d'INBP ne permet pas d'éliminer une localisation méningée. En revanche, une valeur élevée de CRP ne suffit pas à évoquer une méningite bactérienne en l'absence de signes cliniques évocateurs et ne doit pas à elle seule conduire à effectuer une ponction lombaire.

En conclusion, il n'y a pas de nouvelle donnée remettant en question les indications de la PL préconisées en 2002 (altération de l'état général, signes cliniques neurologiques, ou hémocultures positives qui restent d'actualité (*CDC 2010*, NP2 ; *Polin, Pediatrics 2012,* NP2 ; *Escobar GJ et al. Pediatrics 2000*, NP3 ; *Bromberger et al. Pediatrics 2000,* NP4 ; *Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2 ; *Clifford V et al. J Paed Child Health. 2012*, NP2; *Wiswell et al. Pediatrics 1995*, NP4; *Madan et al. Clin Pediatr 2003*, NP3).

Recommandations

Il est recommandé de réaliser une ponction lombaire dans la prise en charge du risque d'INBP chez le nouveau-né ≥ 34 SA dans les conditions suivantes :

- Hémoculture positive à un germe pathogène (Grade A)
- Nouveau-né avec altération de l'état général ou signes cliniques neurologiques et dont l'état clinique est compatible avec la réalisation du geste (Grade B)

Si la ponction lombaire était indiquée mais n'a pu être réalisée initialement, elle doit être effectuée dès que l'état du nouveau-né le permet (Grade C).

L'absence de réalisation de la ponction lombaire ne doit pas retarder l'administration de l'antibiothérapie. Les techniques d'amplifications des acides nucléique spécifiques pour *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli* dans le LCR peuvent permettre l'identification bactérienne plusieurs heures après le début de l'antibiothérapie (Grade B).

3.3. Prélèvements bactériologiques à effectuer à la naissance

3.3.1. Liquide gastrique et prélèvements superficiels (périphériques).

Dès les années 1990, une étude française concluait que les résultats de la culture du liquide gastrique considérés en dehors de tout contexte clinique ne devaient pas être un argument à prendre en compte pour instituer ou non un traitement antibiotique (*Borderon et al. Biol Neonate 1994,* NP2). Lors de l'élaboration des recommandations de l'ANAES de 2002, l'intérêt de l'examen microbiologique du liquide gastrique en tant qu'élément contributif au diagnostic d'infection néonatale précoce avait été très discuté. En effet, dans la majorité des études, les performances de ces prélèvements étaient diversement évaluées et assez modestes (sensibilité = 50 à 89%, spécificité = 40 à 90 %, valeur prédictive positive = 4 à 50 %, valeur prédictive négative = 91 à 99 % **;** *ANAES 2001*, NP2). Cet examen permet le repérage des nouveau-nés colonisés, par exemple à SGB (prélèvement gastrique et périphériques positifs) mais ne permet pas d'identifier, parmi eux, les 1 à 3 % qui développeront une pathologie infectieuse (*Heath et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007*, NP4 ; *Spellerberg. Microbes Infect 2000,* NP4). L'interprétation des résultats de ces prélèvements et le sens clinique à leur donner, apparaît comme encore plus délicats pour Escherichia coli ; les deux tiers des colonisations périnatales à Escherichia coli surviennent chez des patientes sans portage vaginal, probablement par le simple contact à l'accouchement avec le périnée et les fèces maternel (*Barcaite et al. Int J Gynaecol Obstet 2012,* NP2). La principale difficulté était de définir la conduite à tenir face à un liquide gastrique positif prélevé après identification de facteurs de risque chez le nouveau-né asymptomatique. Certains préconisaient l'abstention thérapeutique, tandis que d'autres suggéraient l'application d'une antibiothérapie prophylactique plus ou moins prolongée, parfois même par voie orale. Ainsi de nombreux nouveau-nés ont été abusivement exposés aux antibiotiques dans cette période postnatale précoce, période critique quant aux effets potentiellement délétères d'une antibiothérapie. Dès 2002, les experts avaient conscience de ces difficultés, tout en reconnaissant la contribution du liquide gastrique combiné au frottis et à la culture du placenta au diagnostic de la listériose (*ANAES 2002*). Cette pratique avait cependant été maintenue dans des indications

très au-delà de la suspicion de listériose pour deux raisons : i) la valeur prédictive positive du liquide gastrique pour déterminer l'étiologie de l'infection, et par conséquent pour orienter le traitement, chez le nouveau-né symptomatique ou « qui va mal », ou dont les marqueurs biologiques sont en faveur d'une infection et ii) sa valeur prédictive négative, qui apportait un argument supplémentaire, avec l'hémoculture négative, la CRP normale et l'évolution clinique rapidement favorable, pour interrompre à 48 heures un traitement antibiotique débuté à la naissance chez le nouveau-né suspect d'infection (*ANAES 2002*). A l'exception de ces recommandations françaises, les cultures des prélèvements périphériques et l'examen direct de l'aspiration gastrique étaient reconnus dès la fin des années 1990 pour avoir une faible valeur pour aider au diagnostic d'infection néonatale (*Borderon et al. Biol Neonate 1994,* NP2). En effet, l'avis de nos collègues de l'académie américaine de pédiatrie n'a fait que se renforcer depuis ; leurs conclusions en 2012 indiquent clairement *«* les cultures des prélèvements périphériques, de l'aspiration gastrique et de l'urine n'ont aucune valeur pour le diagnostic de l'INBP » (*Polin, Pediatrics 2012,* NP2). De même, les auteurs de deux revues récentes sur le sepsis néonatal ne mentionnent plus le liquide gastrique et les prélèvements périphériques dans la liste des moyens bactériologiques permettant d'étayer le diagnostic (*Shah et al. Virulence 2014*, NP2 ; *Simonsen et al. Clin Microbiol Rev 2014,* NP2). En revanche, une certaine valeur pourrait être attribuée au résultat bactériologique de l'aspiration trachéale pour étayer le diagnostic d'infection pulmonaire lorsqu'elle est réalisée immédiatement après l'intubation d'un nouveau-né (*Polin, Pediatrics 2012,* NP2). Toutes ces difficultés d'interprétation expliquent qu'aucun des arbres décisionnels élaborés récemment pour la prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques suspects d'infection n'utilise les résultats du liquide gastrique comme élément de décision diagnostique et ce, aussi bien pour les nouveau-nés nés dans un contexte d'infection (chorioamniotite, fièvre maternelle) que pour ceux nés en situation à risque infectieux (rupture prolongée des membranes, antibioprophylaxie per-partum inadéquate ou non réalisée). La bonne valeur prédictive négative du liquide gastrique est compensée par la négativité à 48 heures de l'hémoculture et d'un résultat normal de la NFS et de la CRP (*Mukhopadhyay et al. J Perinatol 2013*, NP4 ; *Polin, Pediatrics 2012,* NP2). Enfin, la valeur prédictive négative du liquide gastrique est fortement influencée par la faible prévalence de

l'INBP devenue inférieure à 1/1000 chez les nouveau-nés proches du terme. Cette valeur prédictive négative sera supérieure à 99 % quel que soit le test diagnostique utilisé. Il n'est donc pas raisonnable de retenir un test diagnostique dans le cadre de l'INBP sur l'argument d'une bonne valeur prédictive négative.

En France, l'analyse bactériologique du liquide gastrique et des prélèvements périphériques est une pratique toujours largement répandue en accord avec les recommandations françaises de 2002, bien que des dérives soient observées par rapport à ces recommandations. En dépit de sa sensibilité médiocre, l'analyse du liquide gastrique est surtout utilisée aujourd'hui comme un test de dépistage conduisant à la réalisation d'examens complémentaires en cas de positivité, et non pas uniquement pour guider le traitement par antibiotiques. Environ 50 % des nouveau-nés sont prélevés (*Noguer Stroebel et al. Arch Pediatr 2008,* NP3 ; *Sikias et al. Arch Pediatr 2015*, NP3); ceci représente une dépense annuelle de 15 à 20 millions d'euros selon la cotation des actes de biologie actuelle sans compter le coût des examens complémentaires et des prises en charge induits par les résultats positifs. Les indications sont extrêmement larges : chorioamniotite, fièvre maternelle, rupture prolongée des membranes, antibioprophylaxie per-partum inadéquate ou non réalisée, prématurité, signes de souffrance fœtale allant des troubles du rythme cardiaque au simple liquide teinté, grossesse non suivie, accouchement à domicile… (*Sikias et al. Arch Pediatr 2015*, NP3). En réalité les équipes françaises, qui utilisent pourtant largement ces prélèvements dans leurs arbres décisionnels, n'ont jamais évalué le bénéfice de ces prélèvements ni les effets délétères potentiels de l'utilisation des résultats dans des études prospectives sur une large population en maternité. Ces évaluations sont d'autant plus difficiles à faire que l'application des recommandations de 2002 est devenue hétérogène (*Alexandre-Treilles et al. Arch Pediatr 2006*, NP4). Une étude française pose une question pertinente : peut-on limiter les prélèvements bactériologiques périphériques en salle de travail ? Mais elle ne fournit pas d'éléments conséquents pour pouvoir y répondre (*Noguer Stroebel et al. Arch Pediatr 2008,* NP3). Quoiqu'il en soit, l'abandon de ce bilan de colonisation néonatale dans de nombreux pays, l'absence de données convaincantes sur son utilité, et l'absence d'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient, sont suffisants pour ne pas alourdir encore le coût de cet examen à la sensibilité

contestée, en utilisant les TAAN sur un prélèvement de liquide gastrique comme préconisé par certains (*Jost et al. J Clin Microbiol 2014*, NP4).

En outre, plusieurs études suggèrent des effets délétères (apnée, cyanose) de l'aspiration du liquide gastrique et un impact sur certains paramètres physiologiques (oxymétrie de pouls, fréquence cardiaque, tension artérielle systolique) témoignant d'un retentissement sur l'adaptation à la vie extra-utérine (*Kiremitci et al. Resuscitation 2011*, NP3 ; *Carrasco et al. J Pediatr 1997,* NP3). Ainsi, Carrasco en 1997 a rapporté des valeurs de saturation transcutanée en oxygène en moyenne de 8 points plus basses dans les 6 premières minutes de vie (70 % vs 78 %) dans le groupe aspiration gastrique. Dans un essai randomisé sur 70 nouveau-nés en 2005, Gungor et coll., ont rapporté, des valeurs moyennes de saturation transcutanée en oxygène plus basses de 4 à 10 points dans les 6 premières minutes de vie dans le groupe avec aspiration gastrique comparé au groupe sans aspiration gastrique (*Gungor et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2005*, NP3). En 2006, la même équipe a reproduit le même essai randomisé contrôlé chez 140 nouveau-nés sains à terme nés cette fois-ci par césarienne suite à une grossesse non compliquée (*Gungor et al. Gynecol Osbtet Invest 2006*, NP3). Les auteurs ont rapporté des valeurs moyennes de saturation transcutanée en oxygène à 2 et à 6 minutes de vie significativement plus basses de 4 à 10 points dans le groupe de nouveau-nés aspirés. Le temps pour atteindre une saturation transcutanée en oxygène ≥ 86 % était significativement plus long (8 vs 5 min) dans le groupe des nouveau-nés avec aspiration gastrique ; de même pour une saturation transcutanée en oxygène ≥ 92 % (11 vs 6 min). Ainsi, cet examen demeure invasif et source d'inconfort.

L'analyse bactériologique du liquide gastrique et des prélèvements périphériques (oreilles et anus) n'est pas contributive au diagnostic d'INBP. Le bénéfice potentiel de ces prélèvements pour faire le diagnostic étiologique lors d'une infection cliniquement et biologiquement étayée avec une hémoculture négative n'est pas démontré. Ces prélèvements peuvent conduire à des explorations et à des antibiothérapies excessives qui favorisent l'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques et des perturbations du microbiote intestinal. Les conséquences à court et à long terme de telles pratiques sont importantes tant pour la santé des enfants que pour la santé publique. De plus, la réalisation du prélèvement du liquide

gastrique peut entrainer des effets délétères chez le nouveau-né. Enfin, la nette prédominance du SGB dans les INBP chez le nouveau-né à terme ou proche du terme ne justifie pas la recherche d'une colonisation du nouveau-né par cette analyse bactériologique. L'argument de l'adaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste initiale dans ce contexte ne peut donc justifier le prélèvement de liquide gastrique effectué dans les maternités françaises (pratique unique dans le monde).

Recommandations

Le prélèvement du liquide gastrique et les prélèvements périphériques (oreilles et anus) ne sont plus recommandés dans la prise en charge du risque d'INBP chez le nouveau-né ≥ 34 SA (Grade B).

3.3.2. Les frottis placentaires et la culture du placenta.

Ces examens avaient été préconisés dans les années 1970 pour permettre un diagnostic rapide de l'infection hématogène à *Listeria monocytogenes*, au cours de laquelle l'examen direct des frottis placentaires s'était révélé contributif (*Relier et al. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1977,* NP4). Depuis lors, cet examen est toujours préconisé pour aider au diagnostic de listériose néonatale. Il est toujours recommandé de le réaliser chez les parturientes fébriles avec une notion d'exposition connue à la listéria et de le combiner aux hémocultures (*Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstet Gynecol 2014,* NP4).

Ces examens doivent être effectués lors de l'accouchement d'une parturiente fébrile avec notion d'exposition à Listeria comme recommandé en 2002. Il est contributif au diagnostic de listériose (en plus de la réalisation des hémocultures maternelle et néonatale). Dans cette situation obstétricale à haut risque de chorioamniotite (fièvre maternelle), il pourrait contribuer aussi au diagnostic d'une INBP suspectée cliniquement et biologiquement lorsque l'hémoculture est négative, en particulier pour SGB. Cet examen est non invasif pour le nouveau-né. Il peut être réalisé quelques heures après l'accouchement si le placenta est conservé à 4°C.

Recommandations

En cas de fièvre maternelle avec notion d'exposition à Listeria et/ou d'anomalies macroscopiques placentaires (micro-abcès), il est recommandé de réaliser un frottis placentaire et une culture du placenta (Grade C).

3.4. Examens complémentaires non bactériologiques à effectuer à la naissance

Une revue récente de la littérature a comparé la pertinence clinique de différents marqueurs inflammatoires au sang de cordon (CRP, procalcitonine (PCT), Interleukine (IL)-6, IL-8, Tumor necrosis factor-alpha, IL-1beta). Aucun d'entre eux ne peut être interprété isolément. Cependant, la PCT, l'IL-6 et l'IL-8 ont individuellement une meilleure sensibilité et spécificité que les autres marqueurs, surtout en association avec des anomalies de la numération de formule sanguine et de l'examen clinique (*Fan et al. World J Ped 2012,* NP3). Une méta-analyse de 2014 (15 études, 2178 épisodes de suspicion d'INBP analysés) a précisé l'intérêt des marqueurs biologiques au cordon et/ou chez la mère dans le diagnostic précoce d'INBP) (*Su et al. J Perinatol 2014,* NP2). Les rapports de vraisemblance positifs pour l'IL-6 et la PCT au cordon étaient respectivement de 9,47 (IC 95 % : 3,86-23,3) et 5,72 (IC 95 % : 1,56-21,0). Les rapports de vraisemblance négatifs pour l'IL-6 et la PCT au cordon étaient respectivement de 0,10 (IC 95 % : 0,05-0,21) et 0,20 (IC 95 % : 0,12–0,37). La CRP et la leucocytose avaient en revanche des rapports de vraisemblance positifs et négatifs peu contributifs pour le clinicien au diagnostic d'INBP (*Su et al. J Perinatol 2014,* NP2).

3.4.1. Indication de la numération formule sanguine (NFS) à la naissance

La NFS est le plus ancien marqueur utilisé, les anomalies de la lignée granuleuse ont suscité l'intérêt de plusieurs auteurs dans la contribution au diagnostic. Néanmoins, la leucocytose ou la leucopénie sont peu contributives au diagnostic d'INBP (*Blond et al. EMC Gynécologie-Obstétrique 2005,* NP4). L'apport diagnostique du nombre de neutrophiles totaux (T), immatures (I) et leur rapport, ont été étudiés. La neutropénie semble intéressante mais peu spécifique (*Manroe et al. J Pediatr 1979*, NP3), tout comme l'étude du rapport I/T. En effet, ces marqueurs sont influencés par l'hypoxie, l'hyperthermie, l'hypertension artérielle gravidique. Certaines équipes ont proposé des scores hématologiques (*Rodwell et al. Pediatr Infect Dis J 1993*, NP3), mais leur intérêt en pratique clinique est très limité. Ainsi, la valeur diagnostique de l'hémogramme dans le diagnostic d'INBP est très modeste. La réalisation d'une NFS est cependant recommandée par le CDC (*CDC 2010,* NP3) et l'académie américaine de pédiatrie (*Polin, Pediatrics 2012,* NP4). Néanmoins, en raison de son caractère

peu spécifique, la NFS, examen pourtant réalisé en routine dans le diagnostic de l'INBP, est peu contributive dans cette indication. En 2002, le groupe de travail de l'ANAES concluait que « l'hémogramme et les valeurs des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux, des neutrophiles immatures, le rapport I/T sont très peu contributifs au diagnostic de l'infection néonatale » (*ANAES 2002*). Aucune étude publiée depuis 2002 ne permet de modifier cette conclusion qui reste donc valide.

3.4.2. Indication du dosage de C-Réactive protéine (CRP) à 12 ou 24 heures pour surveiller ou traiter une INBP ?

La CRP, protéine de la phase aiguë de l'inflammation est le marqueur inflammatoire le plus largement utilisé. Sa synthèse est déclenchée par l'IL6, et son élévation en cas d'infection est décalée dans le temps. Son taux s'élève entre 6 et 12 heures après le début de l'infection, son dosage précoce est donc peu contributif dans le diagnostic précoce de l'INBP (*Kawamura et al. Acta Paediatr 1995*, NP3). De plus, son élévation peut être observée en l'absence d'infection dans certaines situations telles que l'inhalation de liquide méconial, les traumatismes périnataux ou l'instillation de surfactant exogène (*Hofer et al. Neonatology 2012*, NP3). En revanche, son dosage répété au cours de la surveillance de nouveau-nés suspects d'infection, notamment entre 12 et 72 heures de vie, contribue à différencier les nouveau-nés probablement infectés de ceux chez qui l'antibiothérapie peut ne pas être initiée ou poursuivie (*Benitz et al. Pediatrics 1998*, NP3).

Des dosages séquentiels de la CRP à partir de 12 heures de vie étaient recommandés en France chez tout nouveau-né suspect d'infection (*ANAES 2002*). La CRP est un marqueur tardif et dont la sensibilité augmente au-delà des 6 à 12 premières heures (*Benitz et al. Pediatrics 1998*, NP3). Deux CRP normales réalisées entre 8 et 24 heures de vie puis 24 heures plus tard ont une valeur prédictive négative de 99,7 % (*Benitz et al. Pediatrics 1998*, NP3). Dans les recommandations américaines, la CRP peut également être utilisée dès que l'enfant est symptomatique ou en cas de suspicion de chorioamniotite mais il n'existe pas de valeur seuil, ni de précision sur l'intervalle de temps nécessaire entre le début de l'infection et le prélèvement (*CDC 2010*).

Une élévation de la CRP, sans argument clinique ni bactériologique, n'est pas un critère suffisant pour débuter une antibiothérapie (*ANAES 2002*).

3.4.3. Indication des autres marqueurs inflammatoires

Différentes protéines de la phase aiguë de l'inflammation telles que l'IL-6, l'IL-8, ont également été étudiées plus récemment. L'intérêt s'est porté sur ces molécules car leur élévation est très précoce au cours d'un processus inflammatoire. Leur cinétique a été bien décrite, tant chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme (*Suguna Narasimhulu et al. Clin Pediatr 2013*, NP3). Leur contribution au diagnostic d'INBP pourrait être intéressante, cependant elles ne sont pas utilisées en clinique et leur dosage reste du domaine de la recherche.

3.4.4. Indication du dosage de PCT au sang du cordon

La PCT est un marqueur inflammatoire étudié depuis de nombreuses années, et qui a montré, chez l'adulte, puis chez l'enfant, une bonne valeur diagnostique dans l'infection bactérienne (*Gendrel et al. J Pediatr 1996*, NP3). Si les études concernant le nouveau-né sont moins nombreuses, on sait cependant que la cinétique la PCT durant les premières heures de vie post natale est originale, avec une élévation physiologique maximale environ 24 heures après la naissance (*Chiesa et al. Clin Chem 2003,* NP4). L'interprétation de ce marqueur en période néonatale précoce est rendue difficile par l'élévation physiologique persistante durant les 48 à 72 premières heures de vie, période pourtant durant laquelle le clinicien doit établir le diagnostic d'INBP. Des normes ont été publiées tenant compte des variations en rapport avec l'âge post natal et l'âge gestationnel de l'enfant, mais elles n'ont pas fait l'objet de validation ultérieure et complexifient considérablement l'interprétation de ce marqueur (*Chiesa et al. Clinica Chimica Acta 2011*, NP3).

N. Joram et coll (*Joram et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006,* NP3) ont montré que le dosage de la PCT au sang du cordon ombilical permettait de s'affranchir de ce pic physiologique postnatal et de distinguer dès la naissance les enfants infectés des enfants sains. Les auteurs n'ont pas montré d'effet de l'âge gestationnel sur le résultat du dosage au cordon. Ces mêmes auteurs ont confirmé l'intérêt de ce marqueur après une expérience de 4 années du dosage en routine la PCT au cordon (*Joram et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011*, NP3). Le seuil ayant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était de 0,6 ng/ml avec une aire sous la courbe ROC de 0,96 (IC 95 % : 0,95–0,98). Les performances diagnostiques ont été jugées acceptables avec une sensibilité de 0,92 (IC 95 % :

0,75–0,98), une spécificité de 0.97 (0.96–0.98), une valeur prédictive positive de 0,28 (IC 95 % : 0,20–0,36), une valeur prédictive négative de 0.99 (IC 95 % : 0.99–0.99), et des rapports de vraisemblance positif et négatif respectivement de 32 (IC 95 % : 24–41) et 0,08 (IC 95 % : 0,02–0,3). Avec une prévalence de 1 % de la maladie dans la population de l'étude, la probabilité post test d'être infecté était de 28 % (IC 95 % : 23–33) en cas de test positif et de moins de 0,001 % en cas de test négatif.

En conclusion de ces premiers travaux sur la PCT, il apparait que l'information (en termes de probabilité d'INBP) fournie au clinicien par la PCT dosée au sang du cordon semble proche de celle obtenue habituellement avec le dosage de la CRP à 24 heures de vie. Le résultat du dosage de la PCT au sang du cordon étant disponible 1 heure après la naissance, elle permet une identification plus précoce des nouveau-nés à très faible risque infectieux chez qui l'antibiothérapie n'est pas nécessaire.

L'intégration de la PCT à un algorithme diagnostique pourrait ainsi constituer une alternative à la fois sûre, afin de ne pas manquer de diagnostic, mais aussi plus discriminante, afin de ne pas exposer aux antibiotiques les nouveau-nés à très faible risque d'infection. Un algorithme décisionnel incluant la PCT a été élaboré à partir d'une cohorte française de 5 904 nouveau-nés (*Lencot et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014*, NP3). Parmi les 20 nouveau-nés classés a posteriori comme infectés (3,38‰ des naissances), seuls 3 enfants présentaient une infection certaine avec hémoculture positive (0,5‰). Les performances diagnostiques du nouvel algorithme (intégrant le dosage de PCT) n'étaient pas différentes de celui recommandé par l'ANAES : probabilités post-test respectivement de 9,0 % (IC 95 % : 7,8-10,2) vs 6,0 % (IC 95 % : 5,0-7,0) en cas de test positif et de 0,001 % (IC 95 % : 0-10-5) vs 0,001 % (IC 95 % : 0-10-5) en cas de test négatif. En revanche, ce nouvel algorithme permettrait une diminution significative des bilans sanguins, respectivement 12,7 % (IC 95 % :11,4-14,0) vs 39,6 % (IC 95 % : 37,6-41,6), et des prescriptions d'antibiotiques, respectivement 8,9 % (IC 95 % :7,8-10,0) vs 13,3 % (IC 95 % :11,9-14,7). Compte tenu de la rareté de l'INBP, une étude nationale prospective multicentrique randomisée en cluster est en cours (PHRC DIACORD). Elle a pour but de déterminer si cet algorithme permet de réduire l'exposition aux antibiotiques comparativement à la prise en charge actuelle, sans augmenter le

risque d'évolution défavorable. Elle doit inclure environ 9 000 nouveau-nés suspects d'INBP dans 15 maternités françaises. Ses résultats permettront d'établir la valeur diagnostique de cette approche combinant données anamnestiques, cliniques et biologiques avec un fort niveau de preuve.

Conclusion : place de la PCT dans le diagnostic de l'INBP

La PCT apparait comme un biomarqueur performant dans le diagnostic d'INBP à condition de la doser au sang du cordon ombilical, dans les premières minutes de vie. La valeur diagnostique de la PCT dosée à distance de la naissance est difficile à établir en raison des variations physiologiques décrites (*Chiesa et al. Clinica Chimica Acta 2011*, NP3). Dosée au sang de cordon dans les minutes suivant la naissance, la PCT présente une bonne valeur diagnostique et une probabilité post test d'être infecté proche de zéro lorsque le dosage est inférieur à 0,6 ng/ml. Dans ce contexte, ce marqueur pourrait constituer une aide pour le clinicien lui permettant d'identifier parmi les nouveau-nés présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'INBP, ceux à faible risque pour lesquels le rythme de la surveillance clinique en maternité pourrait être moins rapproché, et allègerait la charge de travail des équipes.

L'intérêt de la PCT réside dans son élévation précoce (4h après une exposition bactérienne). La PCT au cordon peut également être perturbée par le contexte de naissance (chorioamniotite, anoxie périnatale, etc..). Les autres bénéfices de ce marqueur sont son intérêt pronostique et sa décroissance en cas de thérapie adaptée (*Simonsen et al. Clin Microbiol Rev 2014,* NP2 ; *Joram et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011*, NP3).

Une PCT élevée n'est pas une preuve diagnostique, son intérêt est essentiellement de classer les enfants à "haut" ou "bas" risque (le seuil est fixé à 0,6 ng/ml). Une PCT inférieure au seuil ne permettra pas d'éliminer avec certitude une INBP ; l'interprétation du résultat du dosage devant se faire (comme pour tous les biomarqueurs) en tenant compte de l'évolution clinique du nouveau-né. Actuellement, aucune prise en charge intégrant le dosage de la PCT n'a été validée mais une étude multicentrique française est en cours.

Les résultats de l'étude multicentrique en cours (PHRC DIACORD) sont attendus pour pouvoir se positionner sur l'intérêt du dosage de la PCT au sang de cordon chez un nouveau-né suspect d'INBP.

Recommandations

Il n'est plus recommandé de prélever une NFS ou d'effectuer un dosage de la CRP à la naissance dans la démarche diagnostique de l'INBP (Grade B).

Il n'est pas recommandé d'effectuer de dosage de la CRP ou de la PCT à la naissance lors de l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP (Grade B).

Il est recommandé d'effectuer un dosage de la CRP à l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP lorsque celle-ci est débutée après 12 heures de vie (Grade C).

La réalisation d'un dosage de la CRP 24 et 48 heures après le début de l'antibiothérapie peut être utile pour conforter la décision d'arrêter une antibiothérapie chez un nouveau-né pour lequel l'hémoculture est négative à 48 heures (Grade C).

Le résultat du dosage de la PCT au sang de cordon chez un nouveau-né à risque d'INBP n'intervient pas dans l'indication d'une antibiothérapie postnatale (Grade AE).

Le dosage de la PCT chez un nouveau-né suspect d'INBP asymptomatique ou symptomatique n'est pas recommandé (Grade B).

L'indication du dosage de la PCT au sang de cordon chez un nouveau-né à risque d'INBP pour définir les modalités de surveillance clinique sera précisée par les résultats de l'étude multicentrique en cours (PHRC DIACORD).

4. Antibiothérapie de l'INBP : indications, molécules, posologies et durée

4.1. Epidémiologie récente des INBP

La connaissance de l'épidémiologie bactérienne des INBP associée à l'épidémiologie de la résistance est un préalable indispensable au choix de l'antibiothérapie de première intention.

Les bactéries de portage vaginal maternel Streptococcus agalactiae et Escherichia coli restent les causes les plus fréquentes des INBP chez le nouveau-né à terme ou proche du terme : 40 à 50 % sont dues à Streptococcus agalactiae, 10 à 15 % à Escherichia coli et 30 à 40 % à des bactéries diverses (*Muller-Pebody et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011,* NP2 ; *Weston et al. Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2 *; Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2). Plus rarement, d'autres bactéries de portage vaginal sont impliquées comme *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus pneumoniae*. La voie hématogène est beaucoup moins fréquente. Elle survient essentiellement lors des pyélonéphrites gravidiques, en particulier à Escherichia coli*,* ou lors de la listériose maternelle à *Listeria monocytogenes* acquise par contamination alimentaire.

Selon les données de l'Observatoire National des Méningites Bactériennes GPIP/ACTIV, en 2014 en France, le nombre de méningites précoces (< J4) recensé était de 15 dont deux-tiers étaient dues à Streptococcus agalactiae et un-tiers à Escherichia coli. Le petit nombre de cas annuel de méningite précoce à Escherichia coli ne permet pas de montrer une évolution statistiquement significative de la résistance à l'ampicilline. Récemment, il a été rapporté que le nombre d'Escherichia coli résistants à l'ampicilline restait stable entre 40 et 50 % (*Basmaci et al. Clin Infect Dis 2015*, NP2). Enfin, aucune méningite à Escherichia coli sécrétrice de BLSE n'a été rapportée pendant la période 2001 à 2013 (*Basmaci et al. Clin Infect Dis 2015*, NP2).

4.1.1. Streptococcus agalactiae

La bactérie Streptococcus agalactiae possède une capsule qui permet actuellement de différencier dix sérotypes : Ia, Ib, II-IX. Le sérotype III est celui majoritairement impliqué dans les INBP représentant environ 50 % des souches (*Joubrel et al Clin Microbiol Infect, 2015*, NP2). Phylogénétiquement, l'espèce est constituée de six

lignées majeures appelées complexes clonaux (CC) - CC1, CC7, CC8, CC17, CC19, CC23 - tous représentées dans la flore vaginale. Les souches de CC17 (dites aussi de séquence type 17 = ST17) sont les plus aptes à induire des infections invasives (septicémie et méningite) chez le nouveau-né (*Tazzi et al. J Exp Med 2010*, NP2).

Les infections maternelles et néonatales prennent leur source dans la flore maternelle recto-vaginale colonisée par la bactérie. Le taux de portage asymptomatique digestif et génital de Streptococcus agalactiae chez la femme en âge de procréer varie selon les études de 10 à 30 % (*CDC 2010*, NP2). La variabilité des taux rapportés dans les diverses études pourrait s'expliquer par des modes de prélèvements différents. Enfin, une certaine instabilité caractérise le portage de Streptococcus agalactiae au cours de la grossesse ; 13 à 45 % des parturientes pourrait ainsi changer de statut (*CDC 2010*, NP2).

La colonisation par Streptococcus agalactiae des nouveau-nés est diversement évaluée (5 à 20 % des nouveau-nés totaux et 30 à 80 % des nouveau-nés de patientes colonisées) ; elle est d'autant plus importante que la colonisation vaginale est permanente et dense (*Heath et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007*, NP4). La voie hématogène transplacentaire est rare au cours d'une bactériémie maternelle. La voie ascendante par transmission verticale materno-fœtale à partir du portage vaginal ou au passage de la filière génitale maternelle, membrane rompue ou intacte, est la plus habituelle. La colonisation maternelle à l'accouchement augmente le risque de colonisation néonatale (OR à 28,6 ; IC 95 % : 13,2–62,1) et celui d'infection néonatale précoce (OR à 9,4 ; IC 95 % : 3,1–28,5) (*Chan et al. PLOS Med 2013*, NP2).

En France, l'incidence des infections néonatales à SGB avait commencé à baisser entre 1997 et 2002 passant de 0,69 (IC 95 % : 0,63-0,75) à 0,46 (IC 95 % : 0,41-0,51) pour 1000 naissances vivantes pour descendre depuis 2011 au-dessous de 0,20/1000 naissances vivantes : 0,18 (IC 95 % : 0,15 - 0,22) en 2011, 0,15 (IC 95 % : 0,12 - 0,18) en 2012 et 0,19 (IC 95 % : 0,15 - 0,22) en 2013 (*Georges S et al. 2014,* NP3*).* Cette réduction est observée depuis la mise en place du dépistage systématique du portage vaginal du SGB et de l'antibioprophylaxie per-partum (*ANAES 2001)* et ce, même si certains biais existent dans les évaluations (*Ohlsson et al, Cochrane Database Syst Rev 2014,* NP2*)*. La mortalité par INBP a fortement

diminué passant chez le nouveau-né à terme de 50 % dans les années 1970 à 2-3 % actuellement. Néanmoins, elle peut encore atteindre 20 % chez le nouveau-né prématuré (*Phares et al. JAMA 2008,* NP2 ; *Joubrel et al Clin Microbiol Infect, 2015*, NP2).

Streptococcus agalactiae est naturellement sensible aux bêta-lactamines (pénicilline G, ampicilline) et au céfotaxime, mais 4 à 6 % des souches exprimeraient un certain niveau de tolérance dont l'impact exact sur l'évolution clinique n'est pas connu. En effet, des souches de sensibilité réduite à la pénicilline, en raison d'une mutation dans le gène codant une PBP 2X, ont été isolées ces dernières années (*Kimura et al. Antimicrob Agents Chemother 2008,* NP2*).* La résistance aux macrolides avec des taux de 51 % pour l'érythromycine et 38 % pour la clindamycine ont été rapportés dans une étude américaine *(Back et al. Antimicrob Agents Chemother 201*2, NP3*).* Le recours aux macrolides en alternative à la pénicilline pour l'antibioprophylaxie per-partum pourrait ainsi ne plus être pertinent d'autant plus qu'une augmentation du risque de paralysie cérébrale ou d'épilepsie a été décrite avec les macrolides chez l'enfant (OR à 1,78 ; IC 95 % : 1,18-2,69) (*Meeraus et al. PLoS One 2015,* NP2). Enfin, la gentamicine a un effet synergique démontré en association avec l'ampicilline ou la pénicilline, mais de très rares souches expriment un haut niveau de résistance aux aminosides (*Liddy H et al.* J Antimicrob Chemother *2002,* NP4*).*

4.1.2. Escherichia coli

La bactérie Escherichia coli est un hôte normal de la flore digestive humaine. Certaines souches possèdent une capsule particulière (antigène capsulaire K1) identique à celle de Neisseria meningitidis du groupe B. L'antigène capsulaire est présent chez près de 80 % des souches de Escherichia coli isolées de LCR, un peu plus de la moitié des souches isolées d'hémocultures de nouveau-né et un peu moins de la moitié des souches issues de la flore vaginale (*Mahjoub-Messai et al. J Inf Dis 2011*, NP3). Phylogénétiquement, l'espèce est constituée de sept lignées majeures appelées « groupes ECOR » (Groupes ECOR A, B1, B2, C, D, E et F). Les souches impliquées dans les infections invasives du nouveau-né (septicémies et méningites) issues de la flore vaginale appartiennent très fréquemment au groupe ECOR B2 et plus rarement au groupe D (*Mahjoub-Messai et al. J Inf Dis 2011*, NP3).

La contamination du nouveau-né par Escherichia coli peut se faire par voie hématogène transplacentaire au cours d'une bactériémie maternelle dans le cas d'une pyélonéphrite gravidique le plus souvent. Plus fréquemment, le liquide amniotique est ensemencé par voie ascendante, membranes rompues ou intactes, ou le nouveau-né est colonisé au passage de la filière génitale maternelle. La prévalence de la colonisation vaginale a été estimée entre 7 et 20 % *(Barcaite et al. Int J Gynaecol Obstet 2012,* NP2 ; *Villar et al. J Chemother 2013,* NP3). Néanmoins, de nombreux nouveau-nés colonisés à la naissance par Escherichia coli naissent de mère au portage vaginal négatif (71 %), cette bactérie étant présente chez toutes les parturientes au niveau périanal (*Barcaite et al. Int J Gynaecol Obstet 2012,* NP2*)*.

Le risque de colonisation néonatale lors de l'accouchement d'une femme porteuse d'Escherichia coli dans le vagin est relativement faible (OR à 1,8 ; IC 95 % : 1,3-2,6) (*Chan et al. PLOS Med 2013,* NP2). Si les infections néonatales précoces à Streptococcus agalactiae surviennent majoritairement chez l'enfant à terme, celles à Escherichia coli concernent plus volontiers l'enfant prématuré expliquant en partie des décès plus fréquents lors des infections à Escherichia coli (*Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2*).* Les principaux facteurs de risque d'infections néonatales précoces à Escherichia coli par rapport à celles à Streptococcus agalactiae sont : le poids de naissance entre 400 et 1500 g, l'utilisation d'une antibiothérapie dans les 72 heures qui précèdent l'accouchement, la rupture des membranes de plus de 18 heures, l'existence d'une chorioamniotite *(Bizzarro et al. Pediatrics 2008,* NP4 ; *Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2).

La généralisation dans plusieurs pays de l'antibioprophylaxie per-partum pour limiter la transmission materno-fœtale de Streptococcus agalactiae a fait craindre une augmentation de la résistance des souches de Escherichia coli isolées chez la femme enceinte et le nouveau-né. Une comparaison effectuée sur 3 périodes (1979-1992 ; 1993-1996 ; 1997-2006) aux Etats-Unis n'a pas mis en évidence de lien significatif entre la résistance des souches d'Escherichia coli à l'ampicilline en obstétrique et en néonatologie et la mise en place de l'antibioprophylaxie per-partum (*Bizzarro et al. Pediatrics 2008,* NP4). Néanmoins, une augmentation de la résistance à l'ampicilline a été observée chez les souches isolées d'infections précoces chez les nouveau-nés très prématurés ayant été exposés aux antibiotiques

préalablement pour d'autres raisons que le portage maternel de Streptococcus agalactiae (*Bizzarro et al. Pediatrics 2008,* NP4 ; *Stoll et al. NEJM 2002,* NP2). Pour cette raison, il n'y pas de réel consensus sur la nature des antibioprophylaxies à appliquer dans cette population vulnérable, en particulier lors d'une rupture prématurée des membranes avant terme. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommande une certaine prudence vis-à-vis de l'élargissement du spectre des molécules utilisées (*ACOG Obstet Gynecol 2013,* NP2*).* En outre, l'émergence de souches d'Escherichia coli résistantes aux céphalosporines de troisième génération, non pas tant en lien avec la production d'une bêta-lactamase Amp C déréprimée, mais en lien avec l'émergence de souches productrices de BLSE de type CTX-M dans la communauté invite aussi à la prudence. Ce dernier mécanisme, plasmidique, transférable assez facilement, s'accompagne de résistances multiples pouvant toucher en particulier les aminosides et prive le pédiatre des classes thérapeutiques majeures pour traiter les infections néonatales à entérobactéries. En 2008 a été décrit le premier cas fatal de méningite néonatale due à une souche de Escherichia coli sécrétrice de BLSE CTX-M-15 en France (*Boyer-Mariotte et al. J Antimicrob Chemother 2008*). Dans une étude récente en Argentine, la prévalence des souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération d'origine génitale était de 7,3 % dont 5,4 % liées à la production d'une BLSE *(Villar et al. J Chemother 2013,* NP3*).* En France, entre 2006 et 2010, dans une maternité de type III, 2,5 % des souches de Escherichia coli isolées de prélèvements vaginaux ou néonataux à la naissance étaient productrices de BLSE (*Birgy et al. J Clin Microb, 2013,* NP4).

4.1.3. Les autres bactéries responsables d'INBP par voie ascendante.

Entre 2005 et 2008 aux Etats-Unis, Haemophilus influenzae représentait 4 % des étiologies des infections néonatales invasives précoces, plus volontiers chez le prématuré (*Weston et al. Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2). Les souches résistantes à l'ampicilline par production d'une bêta-lactamase plasmidique de type TEM concernent 10 à 27 % des souches génitales.

Streptococcus pyogenes (streptocoque du groupe A) est toujours responsable d'un taux important de mortalité maternelle et infantile dans le monde, et ce même dans les pays industrialisés. Quatre-vingt-cinq pour cent des infections puerpérales à S.

pyogenes surviennent dans le postpartum, dont la moitié dans les deux jours qui suivent l'accouchement. Les séquelles en lien avec les actes chirurgicaux imposés par la gravité des lésions locales sont souvent majeures. La bactérie est rare dans le vagin (0,03 %) ; néanmoins elle est isolée du vagin ou du tractus urinaire majoritairement chez les patientes qui développent une infection du prepartum ou du postpartum (*Hamilton et al. Clin Infect Dis 2013*, NP3). Pour rappel, en France, ces infections à S. pyogenes en maternité doivent faire l'objet de la mise en place de précautions complémentaires d'hygiène et d'un signalement interne à l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène et externe à l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Le portage vaginal de Staphylococcus aureus a été diversement apprécié (1 à 34 % des femmes) et évalué à près de 6 % en France (*Bourgeois-Nicolaos et al. Paediatr Perinat Epidemiol 2010*, NP3). Ce portage constitue un facteur de risque de colonisation néonatale (OR à 7,5 ; IC 95 % : 2,9 –19,1) (*Chan et al. PLOS Med 2013,* NP2). La place de S. aureus dans les infections néonatales précoces serait comparable à celle de H. influenzae aux Etats-Unis (4 %) (*Weston et al. Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2). S. aureus peut certes être acquis à partir de la flore vaginale maternelle, mais aussi et sans doute plus souvent, en néonatologie, à partir de l'environnement de soin. Les prévalences des souches de Staphylococcus aureus résistantes à la méthicilline (SARM) de portage vaginal ou qui colonisent les nouveau-nés ne dépasseraient pas 13 %. Les profils de résistance sont majoritairement de type communautaire restant sensibles aux aminosides, sauf à la kanamycine (*Bourgeois-Nicolaos et al. Paediatr Perinat Epidemiol 2010,* NP3).

D'autres bactéries de la flore oropharyngée, comme le pneumocoque et le méningocoque sont rarement retrouvées dans la flore vaginale (portage vaginal < 0,05 %) et donc très exceptionnellement à risque de transmission materno-fœtale et par conséquent d'infection néonatale précoce (*Hoffman et al. Pediatrics 2003*, NP2).

La fréquence élevée observée des streptocoques « viridans » en tant qu'agents responsables d'infection néonatale précoce dans certaines études (ex : 17,9 % des cas avec hémoculture ou ponction lombaire positive (*Weston et al Pediatr Infect Dis J 2011,* NP2) est à nuancer. En effet, la réelle participation de ces streptocoques, généralement peu « pathogènes », est d'autant plus difficile à préciser sur la seule

notion d'hémoculture positive car comme les staphylocoques à coagulase négative et les corynébactéries, ils constituent des contaminants fréquents.

Enfin, Ureaplasma spp. et Mycoplasma spp., commensaux très fréquents de la flore vaginale, colonisent régulièrement le liquide amniotique en cas de prématurité et de rupture prématurée des membranes mais le risque d'infection néonatale invasive précoce en lien avec cette colonisation est discuté (*Viscardi, Clin Perinatol 2010,* NP2).

4.1.4. Listeria monocytogenes.

La bactérie *Listeria monocytogenes* contamine régulièrement le tube digestif par voie alimentaire (taux de portage digestif chez les femmes enceintes entre 1 % et 44 %). Le portage vaginal est exceptionnel voire inexistant chez la patiente indemne de toute pathologie (*Lamont et al. J Perinat Med 2011,* NP2). La contamination alimentaire à risque de listériose chez la femme enceinte nécessite généralement un inoculum fort (106 cfu/g) de souches de sérotypes 1/2a, 1/2b ou 4b (*Goulet et al. BEH 2012,* NP2). Après ingestion de la bactérie, la période d'incubation pour la listériose maternelle, récemment déterminée, serait en moyenne de 27,5 jours (17 à 67 jours) (*Goulet et al. BMC Infect Dis 2013,* NP4). La diffusion par voie hématogène et le tropisme placentaire de la bactérie vont se manifester chez la femme enceinte par des signes non spécifiques (syndrome grippal, céphalée, vomissement, diarrhée) et se compliquer d'avortement fébrile, d'accouchement prématuré, de chorioamniotite, et de bactériémie maternelle. Chez le nouveau-né, l'infection se traduit par une septicémie néonatale (8 fois sur 10), une pneumonie (un tiers des cas) ou une méningite néonatale (un quart des cas) (*Lamont et al. J Perinat Med 2011,* NP2).

Le nombre de listérioses materno-néonatales a baissé de 60 à 5 cas pour 100 000 naissances vivantes entre 1984 et 2006. Parallèlement, sur la période de 1999-2006, l'incidence de la listériose néonatale est passée de 5,5 à 2,4 cas pour 100 000 naissances vivantes. Quatre-vingt-treize pour cent sont des infections néonatales précoces. La mortalité néonatale et la mortalité fœtale diminuent en fonction du terme de la grossesse : 41 % chez les très grands prématurés, 1 % chez les enfants nés à terme (*Goulet et al. BEH 2008,* NP2). Depuis 2006, le nombre de formes

materno-néonatales (femme enceinte et nouveau-né) varie selon les années de 4 à 6 pour 100 000 naissances (*Goulet et al. BEH 2012,* NP2).

In vitro, *Listeria monocytogenes* est résistante à la fosfomycine, aux quinolones de première génération et aux céphalosporines de troisième génération (*Hof H FEMS Immunol Med Microbiol 2003*). Le traitement est en général l'amoxicilline, molécule d'utilisation sans danger chez la femme enceinte. La bactérie est sensible à la gentamicine, mais l'effet synergique montré *in vitro* avec l'amoxicilline sur *Listeria monocytogenes* n'est pas évident *in vivo* (*Hof H FEMS Immunol Med Microbiol 2003*). En cas d'allergie documentée à la pénicilline, l'érythromycine peut être envisagée mais le passage transplacentaire n'est pas optimal. Dans ce cas, le cotrimoxazole ou la vancomycine sont actifs (*Hof H FEMS Immunol Med Microbiol 2003*). En réalité, en pratique, la difficulté réside dans la résistance de cette bactérie aux céphalosporines de troisième génération. En effet, la place importante de Escherichia coli (résistant dans au moins la moitié des cas à l'amoxicilline et sensible aux céphalosporines de troisième génération) dans les infections néonatales précoces du grand prématuré, conduit les équipes à recourir aux céphalosporines de troisième génération en traitement de première intention, en oubliant d'évoquer le diagnostic de listériose chez la femme lors d'un accouchement fébrile. La très faible prévalence des infections néonatales à *Listeria monocytogenes* ne justifie pas d'en tenir dans le pari probabiliste initial mais uniquement en cas de facteurs de risque spécifiques (fièvre maternelle essentiellement).

4.2. Indications de l'antibiothérapie probabiliste de l'INBP

Les recommandations internationales sont unanimes sur l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste débutée immédiatement après prélèvement de l'hémoculture chez tout nouveau-né qui présente des signes cliniques évoquant une INBP (*CDC 2010,* NP2 ; *Polin, Pediatrics 2012,* NP2 ; *Berger et al. Paediatrica 2013,* NP2 ; *NICE 2012,* NP2 ; *Clifford et al. J Paed Child Health 2012*, NP2 ; *Barrington, Paediatr Child Health 2007,* NP2 ; *Benitz et al. J Pediatr 2015*, NP2).

4.2.1. Cas du jumeau asymptomatique

En 2002, l'ANAES recommandait que le jumeau d'un nouveau-né atteint d'une INBP reçoive une antibiothérapie immédiate. Cette recommandation est également préconisée au Royaume-Uni (*NICE 2012*) alors que le CDC ne recommande pas de débuter une antibiothérapie chez ce jumeau (*CDC 2010*).

Quelques rares observations ont rapporté un risque augmenté d'infection néonatale précoce à SGB lorsqu'un des jumeaux est atteint (*Pass et al. J Pediatr 1980 ; Edwards et al. JAMA 1981*). Dans sa revue de la littérature sur les facteurs de risque d'infection néonatale précoce à SGB, Benitz conclut que ces observations ne permettent pas d'identifier ce facteur de risque en tant que tel (*Benitz et al. Pediatrics 1999,* NP2).

Le groupe de travail ne retient pas cette ancienne recommandation d'administrer une antibiothérapie à un nouveau-né sur le seul argument d'une INBP chez son jumeau. En revanche, il conviendra de surveiller cliniquement le jumeau asymptomatique d'un cas-index.

4.2.2. Cas du nouveau-né asymptomatique avec facteurs de risque

Les nouveau-nés asymptomatiques avec facteurs de risque devront être surveillés comme décrit dans le paragraphe 3.2 surveillance.

Tous les nouveau-nés qui présentent une symptomatologie clinique évoquant une INBP :

- doivent bénéficier rapidement d'un examen clinique complet
- doivent recevoir une antibiothérapie probabiliste après prélèvement d'une hémoculture (Grade B).

En l'absence de données suffisantes, une antibiothérapie probabiliste ne devrait pas être systématiquement administrée chez le jumeau asymptomatique d'un nouveau-né suspect d'INBP. Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique standardisée de ce jumeau asymptomatique (Grade AE).

4.3. Molécules utilisées dans l'antibiothérapie probabiliste de l'INBP

Les enjeux actuels chez les nouveau-nés de 34 SA et plus suspects d'INBP sont de privilégier la prescription d'une bithérapie associant de l'amoxicilline avec un aminoside, de limiter l'utilisation des céphalosporines de troisième génération aux infections à Escherichia coli, de limiter la durée d'administration de l'antibiothérapie en cas d'INBP non confirmée, et enfin d'adapter l'antibiothérapie à la bactérie identifiée.

4.3.1. L'association ampicilline/amoxicilline et gentamicine en première intention est-elle toujours adéquate ?

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste de première intention doit être établi en tenant compte des bactéries les plus fréquentes et de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques afin que le traitement probabiliste soit efficace dans au moins 90 % des cas, en utilisant dans tous les cas le spectre antibiotique le plus étroit.

Plusieurs études épidémiologiques internationales récentes ont souligné l'adéquation de l'antibiothérapie en première intention par pénicilline ou ampicilline et aminoside (le plus souvent gentamicine) pour les INBP, en dépit des inquiétudes sur le risque d'augmentation des résistances de Escherichia coli à la gentamicine. En effet, dans le cas d'une infection néonatale précoce à Escherichia coli résistant à l'amoxicilline (environ 50 % des cas (*Basmaci et al. Clin Infect Dis 2015*, NP2)), le seul antibiotique actif sera la gentamicine. Ainsi, le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend principalement du risque de résistance à l'aminoside. Enfin, cette association est également active sur *Listeria monocytogenes* et sur les entérocoques.

Aux Etats-Unis, sur la période 2006-2009, Stoll recensait 389 INBP prouvées. L'antibiothérapie initiale consistait dans 82 % des cas en l'association ampicilline-gentamicine. Tous les SGB étaient sensibles à l'ampicilline alors que seuls 4% des Escherichia coli étaient résistants à la gentamicine (*Stoll et al. Pediatrics 2011,* NP2).

En Angleterre et au Pays de Galles, Muller-Pebody rapportait sur la période 2006-2008, 1 516 bactériémies de nouveau-nés ≤ 48h dont 82 % à Gram positif (incluant les staphylocoques coagulase négative) et 18 % de Gram négatif. La sensibilité de l'association pénicilline G et gentamicine était de 93 % pour les bactéries à Gram

positif et de 99 % pour celles à Gram négatif (*Muller-Pebody et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011,* NP2).

En Norvège, dans une étude sur la période 2009-2011, Fjalstad (*Fjalstad et al. Pediatr Infect Dis 2016*, NP2) rapportait 91 INBP prouvées et 1 447 INBP possibles. Aucun échec de traitement avec l'association empirique pénicilline G ou ampicilline et aminoside administrée dans 95 % des cas n'a été décrit.

Les recommandations ANAES de 2002 recommandaient une bithérapie par une bêta-lactamine et un aminoside, sauf si le tableau clinique était sévère (défaillance hémodynamique, respiratoire ou neurologique) (*ANAES 2002*, NP2). Dans ce dernier cas, l'association préconisée était ampicilline ou amoxicilline et céfotaxime et aminoside. Lorsque l'examen direct du liquide gastrique était positif, il était recommandé une bithérapie par amoxicilline et aminoside s'il s'agissait d'un cocci à Gram positif, et une bithérapie par céfotaxime et aminoside s'il s'agissait d'un bacille à Gram négatif. Le traitement devait être systématiquement reconsidéré au bout de 48 heures, avec le résultat des hémocultures (*ANAES 2002*, NP2).

Dans les recommandations suisses (*Berger et al. Paediatrica 2013,* NP2), le traitement standard recommandé est l'amoxicilline associée à un aminoside (l'amikacine ou la gentamicine) administrés par voie intraveineuse. Les céphalosporines de troisième génération doivent être réservées à des « situations spécifiques » (non définies dans les recommandations). Dans les recommandations américaines (*CDC 2010*, NP2 ; *Polin, Pediatrics 2012,* NP2), ampicilline et gentamicine sont les antibiotiques de première intention. Dans les recommandations anglaises (*NICE 2012,* NP2) la bithérapie recommandée associe la pénicilline G et la gentamicine.

Dans toutes les recommandations internationales, il est recommandé que cette antibiothérapie probabiliste soit débutée rapidement après le prélèvement de l'hémoculture.

4.3.2. Quels sont les risques d'une utilisation large des céphalosporines de troisième génération ?

Plus large est le spectre de l'antibiotique administré, plus le risque de sélection de bactéries multi-résistantes est élevé. En effet, les facteurs de risque des

bactériémies communautaires dues à des entérobactéries productrices de BLSE sont l'usage récent d'antibiotiques (OR à 3,1 ; IC 95 % : 1,8-5,4) avec pour l'amoxicilline un OR à 1,0 (IC 95 % : 0,4-2,7) et pour les céphalosporines de troisième génération, un OR à 13,4 (IC 95 % : 2,9-61,4) (*Rodriguez-Bano et al. Clin Infect Dis 2010,* NP3*).* Au cours d'une épidémie de colonisation à entérobactéries productrices de BLSE dans un service de réanimation néonatale, les céphalosporines de troisième génération ont été identifiées comme un facteur de risque indépendant, contrairement aux aminopénicillines, de colonisation à entérobactéries productrices de BLSE avec un OR = 4,60 (IC 95 % : 1,48-14,31) (*Pessoa-Silva et al. J Hosp Infect 2003,* NP2). Cet aspect avait déjà été rapporté dans l'étude de Bryan qui montrait l'apparition rapide de résistances aux céphalosporines de troisième génération lors de son utilisation en première intention dans les INBP (*Bryan et al. Am J Dis Child 1985*, NP3).

Enfin, dans une étude de cohorte rétrospective effectuée en Floride à partir d'une base de données de 128 914 nouveau-nés de moins de trois jours de vie où un traitement par ampicilline avait été initié entre 1996 et 2004, Clark comparait l'association ampicilline-gentamicine *vs*. ampicilline-céfotaxime (*Clark et al. Pediatrics 2006*, NP4). En analyse multivariée, l'association ampicilline-céfotaxime était associée de façon significative à un risque de décès plus élevé (OR = 1,5 ; IC 95 % : 1,4-1,7). Cet effet persistait dans le groupe des enfants nés après 37 SA et avec un poids de naissance supérieur à 2000 g (OR = 1,5 ; IC 95 % : 1,1-2,0). Cette étude montrait que l'utilisation d'une antibiothérapie empirique par amoxicilline et céfotaxime pendant les trois premiers jours de vie était associée à un risque augmenté de décès. Cependant, le caractère rétrospectif de l'étude ne permettait pas de conclure quant à l'existence d'un lien de causalité.

Actuellement, en France, trop d'enfants reçoivent une triple antibiothérapie par amoxicilline, céfotaxime et gentamicine. Cela est probablement lié à la qualification excessive de « tableau clinique sévère » pour des nouveau-nés qui ne relèvent pas de la réanimation. Une enquête réalisée au sein du réseau de soins périnatal de la métropole Lilloise a montré que 40 % des nouveau-nés traités avaient reçu une triple antibiothérapie probabiliste (amoxicilline, céfotaxime, aminoside), sans tenir compte de la présence ou de l'absence de signes cliniques (*Alexandre-Treilles et al. Arch*

Pediatr 2006, NP4). Cet aspect avait également été souligné dans une étude réalisée dans la région Bourgogne, où près de 25 % des nouveau-nés suspects d'INBP recevaient en première intention une antibiothérapie à large spectre dont une céphalosporine de troisième génération (*Labenne et al. A Pediatr Infect Dis J 2007*, NP3). En 2013, dans l'enquête menée dans 14 maternités volontaires d'Ile-de-France, un traitement antibiotique a été débuté chez 48 nouveau-nés (3,9 %) pendant les 48 premières heures (*Sikias et al. Arch Pediatr 2015*, NP3). Pour la moitié d'entre eux, il s'agissait d'une triple antibiothérapie (amoxicilline, céfotaxime, gentamicine) et pour un tiers d'une bithérapie par amoxicilline et gentamicine. Enfin, pour 6 nouveau-nés, une bithérapie par céfotaxime et gentamicine avait été instaurée en première intention. Au total, chez les enfants traités, le céfotaxime était administré dans près de deux-tiers des cas de façon excessive et inadaptée à l'écologie bactérienne des infections néonatales précoces. Une céphalosporine de troisième génération ne devrait pas être prescrite en première intention, en l'absence d'orientation bactériologique, chez les nouveau-nés de plus de 34 SA qui ne sont pas suspects de méningite ou sans signe de gravité. En effet, son spectre d'action est trop large si l'on a pour cible le SGB et la pression antibiotique engendrée est inutile.

Dans les recommandations internationales, il est recommandé de réserver l'utilisation de céphalosporines de troisième génération au traitement de première intention des nouveau-nés présentant une méningite bactérienne, du fait de ses propriétés pharmacodynamiques. Ainsi, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, le traitement probabiliste d'une méningite associe amoxicilline, céfotaxime et gentamicine (*NICE 2012* NP2 ; *CDC 2010* NP2).

4.4. Posologies de l'antibiothérapie probabiliste de l'INBP

4.4.1. Bêta-lactamines

L'étude de la pharmacocinétique (Pk) et de la pharmacodynamique (Pd) des bêta-lactamines chez le nouveau-né à terme pour le traitement des infections à SGB montre que l'ampicilline, l'amoxicilline ou le cefotaxime par voie intraveineuse ont une activité comparable. En effet, d'après l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour ces trois bêta-lactamines sont similaires et respectivement de 0,12, 0,06 et 0,06 µg/ml (EUCAST : mic.eucast.org). En revanche, pour le traitement des infections à

Escherichia coli, le céfotaxime a une CMI90 bien plus favorable que les aminopénicillines (0,125 vs 4 µg/ml) (EUCAST: mic.eucast.org) pour les souches sauvages. Cette différence doit faire privilégier le céfotaxime dans les infections à Escherichia coli avec localisations secondaires notamment méningées. Au cours des bactériémies isolées, l'amoxicilline ne présente pas une marge de sécurité suffisante en raison d'une pharmacocinétique variable chez le nouveau-né et de la réévaluation récente à la hausse par l'EUCAST de la concentration critique basse de cet antibiotique de 4 µg/ml à 8 µg/ml.

L'administration intraveineuse de ceftriaxone est contre-indiquée chez le nouveau-né car elle est fortement liée aux protéines et peut déplacer la bilirubine et elle peut, de plus, précipiter avec les solutés contenant du calcium conduisant à des complications potentiellement fatales. (*AFFSAPS 2006* ; *Bradley et al. Pediatrics 2009*, NP4).

4.4.2. Aminosides

L'étude de la Pk/Pd des aminosides chez le nouveau-né à terme pour le traitement des infections à Escherichia coli montre que l'administration en dose unique journalière de la gentamicine (*Rao et al. Cochrane Database Syst Rev 2011*, NP1) et de l'amikacine (*Vucicevic et al. J Pharmacol Sci 2014*, NP2) est préférable à l'administration en 2 doses par 24 heures.

- Gentamicine

La gentamicine est l'aminoside qui a été la plus étudiée. Une méta-analyse de 2011 (*Rao et al. Cochrane Database Syst Rev 2011*, NP1) incluant 11 études randomisées contrôlées a comparé un régime avec une dose de 4-5 mg/kg/24h *vs*. deux doses de 2-2,5 mg/kg/12h. Ces analyses pharmacocinétiques montrent que la dose unique permet d'obtenir de meilleurs résultats sur le pic plasmatique ≥ 5 mg/l (RR 0,22 (IC 95 % : 0,11-0,47)) ainsi que sur la concentration résiduelle ≤ 2 mg/l (RR 0,38 (IC 95 % : 0,70-0,55)).

Dans sa mise au point sur le bon usage des aminosides de 2011, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (*AFSSAPS 2011*) recommande chez l'enfant à terme une posologie pour la gentamicine de 5,5 mg/kg/24h et chez l'enfant né à 34-36 SA, une posologie de 6 mg/kg toutes les 24 à

36 heures (tableau IV). Ceci afin d'obtenir un pic plasmatique dans l'intervalle souhaité (30 à 40 mg/l) et une concentration résiduelle < 0,5 mg/l. Un dosage de la concentration résiduelle est nécessaire pour un traitement prolongé (> 72 heures) ou en cas d'insuffisance rénale.

- Amikacine

Pour les infections dues à des bactéries à Gram négatif, il est recommandé que le rapport du pic plasmatique sur la CMI soit supérieur à 8 au cours des premiers jours de traitement. Les recommandations ne sont cependant pas fondées sur des études réalisées chez le nouveau-né car ces dernières sont rares et limitées (*Craig Clin Infect Dis 1998*, NP2 ; *Sherwin et al. Eur J Clin Pharmacol 2009*, NP4). Deux études prospectives randomisées (*Vucicevic et al. J Pharmacol Sci 2014*, NP2 ; *Kotze et al. J Pediatr Child Health 1999*, NP4) ont comparé l'administration d'une dose par 24h à celle de deux doses par 24h et ont conclu à la supériorité de l'administration d'une dose unique sur la valeur obtenue du taux de pic mesuré.

Tréluyer (*Tréluyer et al. Antimicrob Agents Chemother 2002*, NP4), dans un modèle pharmacocinétique établi à partir de données obtenues chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant, montrait qu'un traitement par 15 mg/kg/24h donnait de meilleurs pics plasmatiques au cours des 48 premières heures (32,3 et 32,7 mg/l) qu'un traitement par 7,5 mg/kg/12h (17,9 et 17,3 mg/l), sans modification de la concentration résiduelle (< 0,8 mg/l pour les deux posologies utilisées).

Sherwin (*Sherwin et al. Eur J Clin Pharmacol 2009*, NP4), dans une analyse pharmacocinétique et de pharmacodynamique effectuée chez 80 nouveau-nés de 28-41 SA traités après J3 de vie par l'amikacine à la dose de 15 mg/kg/24h (pour les nouveau-nés ≥ 34 SA), propose une adaptation des doses selon l'âge gestationnel. L'objectif était d'obtenir un pic plasmatique entre 24 et 35 mg/l. La proposition de posologie est de 14 mg/kg/j en une dose pour les 33-36 SA et de 15 mg/kg/j en une dose pour les ≥ 37 SA.

Dans sa mise au point sur le bon usage des aminosides de 2011, l'AFSSAPS (*AFSSAPS 2011*) recommande chez l'enfant à terme une posologie pour l'amikacine de 27,5 mg/kg toutes les 24 à 36 heures et chez l'enfant né à 34-36 SA, une posologie de 30 mg/kg/36h (tableau IV). Ceci afin d'obtenir un pic plasmatique dans l'intervalle souhaité (60 à 80 mg/l) et une concentration résiduelle < 2,5 mg/l. Un

dosage de la concentration résiduelle est nécessaire pour un traitement prolongé (> 72 heures) ou en cas d'insuffisance rénale.

Recommandations sur l'antibiothérapie probabiliste

Stratégie thérapeutique recommandée (Grade AE) :

- En première intention chez le nouveau-né ≥ 34 SA suspect d'INBP et symptomatique sans signes de gravité :
  - amoxicilline 100 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD
  - gentamicine en 1 injection IVL 30 min
    - 5 mg/kg/24h chez le nouveau-né ≥ 37 SA
    - 6 mg/kg/24h chez le nouveau-né de 34-36 SA
- En cas de signes de gravité (troubles hémodynamiques ou signes cliniques neurologiques) possiblement attribuables à l'infection :
  - céfotaxime 200 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD
  - gentamicine en 1 injection IVL 30 min
    - 5 mg/kg/24h chez le nouveau-né ≥ 37 SA
    - 6 mg/kg/24h chez le nouveau-né de 34-36 SA
  - si une listériose est évoquée, ajouter de l'amoxicilline à la posologie de 100 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD
- En cas d'infection maternelle en cours documentée (ECBU, hémoculture) à une autre bactérie que le SGB, il est recommandé de prendre en compte la bactérie isolée et son antibiogramme afin d'adapter l'antibiothérapie de première intention chez le nouveau-né :
  - Si ECBU ou hémoculture maternels positifs à *Escherichia coli* : une bithérapie par céfotaxime (100 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD) + gentamicine en injection IVL 30 min
  - Si ECBU ou hémoculture maternels positifs à *Escherichia coli* BLSE : solliciter un avis spécialisé pour décider de l'antibiothérapie la plus adaptée.
- L'utilisation de la ceftriaxone chez le nouveau-né dans le cadre de la prise en charge de l'INBP est contre-indiquée.

Recommandations sur l'adaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste initiale

- L'arrêt de l'antibiothérapie doit être envisagé dès 48 heures après le début du traitement. La poursuite du traitement antibiotique n'est pas justifiée si l'hémoculture est stérile, si l'examen clinique est normal et si stabilité ou diminution de la valeur de la CRP (Grade AE).
- L'arrêt de l'antibiothérapie, 48 heures après le début du traitement doit être accompagné d'une surveillance clinique pendant 24 à 48 heures supplémentaires à l'appréciation du clinicien (Grade AE).
- La poursuite de l'antibiothérapie pour les formes avec signes de gravité initiaux (troubles hémodynamiques ou signes cliniques neurologiques) possiblement attribuables à l'infection en l'absence de documentation bactériologique devra se faire selon l'appréciation de la situation par le pédiatre (Grade AE).
- Chez l'enfant dont l'état clinique, sans signe de gravité initial, était fortement évocateur d'une infection en l'absence de documentation bactériologique à 48 heures du début du traitement, la poursuite de l'antibiothérapie devra se faire selon l'appréciation de la situation par le pédiatre (Grade AE).
- L'antibiothérapie doit être poursuivie si une infection est documentée par l'hémoculture ou le liquide céphalo-rachidien en l'adaptant à la bactérie identifiée (Grade AE).
    - En cas d'infection confirmée avec hémoculture positive et en l'absence de localisation méningée : arrêt de la gentamicine après deux doses et poursuite du traitement par bêta-lactamines :
        - Si hémoculture positive à *Streptococcus agalactiae* : amoxicilline 100 mg/kg/24h en 2 injections ILV 20 min ou IVD pendant 7 jours.
        - Si hémoculture positive à *Escherichia coli* (même si ampicilline S) : céfotaxime 100 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD pendant 7 jours.
        - Si hémoculture positive à un autre germe : prendre un avis spécialisé.

- En cas de méningite, la gentamicine sera administrée pendant 2 à 5 jours et le traitement par bêta-lactamines poursuivi :
  - En cas de méningite à *Streptococcus agalactiae* : amoxicilline 200 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD jusqu'à 7 jours de vie puis amoxicilline 200 mg/kg/24h en 3 injections IVL 20 min ou IVD pour une durée totale de traitement de 14 jours.
  - En cas de méningite à *Escherichia coli* : céfotaxime 200 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD jusqu'à 7 jours de vie puis céfotaxime 200 mg/kg/24h en 4 injections IVL 20 min ou IVD pour une durée totale de 21 jours.
  - En cas de méningite à un autre germe : prendre un avis spécialisé.
- Un relais oral n'est pas recommandé dans ces situations d'infections documentées par l'hémoculture ou le liquide céphalo-rachidien. Toutefois, la nécessité de la pose d'un cathéter central pour poursuite de l'administration de l'antibiothérapie fera mettre en balance les risques de complications d'un cathéter central avec une antibiothérapie par voie orale (Grade AE).

4.5. Durée de l'antibiothérapie de l'INBP

Recommandations internationales et données de la littérature

Durée de l'antibiothérapie en cas d'infection prouvée

Les durées de traitement par antibiotiques en cas d'infections prouvées reposent sur des avis d'expert. Les différentes durées préconisées dans les différentes recommandations internationales sont présentées dans le tableau V.

Durée de l'antibiothérapie en cas d'infection non prouvée

Dans les recommandations suisses (*Berger et al. Paediatrica 2013*), il est précisé que les signes cliniques et les résultats des examens complémentaires ne sont pas spécifiques d'une INBP. En cas de doute, il est recommandé de débuter un traitement chez le nouveau-né symptomatique. Néanmoins, la nécessité de poursuivre l'antibiothérapie doit être réévaluée à partir de 48 heures. En se fondant sur l'évolution clinique rassurante, la négativité de l'hémoculture et la normalité des résultats des examens biologiques (absence d'élévation des paramètres inflammatoires comme la CRP), il est souvent possible d'exclure une INBP avec une marge de sécurité suffisante pour arrêter le traitement antibiotique. De la même façon, les recommandations du Royaume-Uni de 2012 (*NICE 2012*) recommandent une évaluation précoce à 36 heures. Si les cultures sont négatives, les conditions cliniques du nouveau-né sont rassurantes et l'évolution de la CRP est rassurante, l'arrêt du traitement peut être envisagé. En revanche, les recommandations du CDC de 2010 (*CDC 2010*) et celles de l'Académie Américaine de Pédiatrie de 2011 (*Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn, Pediatrics 2011*) ne mentionnent pas de durée de traitement en cas d'infection non prouvée. Le COFN en 2012 (*Polin, Pediatrics 2012*) recommande, chez les nouveau-nés < 37 SA asymptomatiques nés dans un contexte de chorioamniotite, ou de rupture de la poche des eaux ≥ 18h, ou d'antibioprophylaxie per-partum inadéquate, de continuer l'antibiothérapie plus de 48 heures si le bilan biologique prélevé entre H6-H12 est anormal et ce, même si l'hémoculture est restée négative sans toutefois préciser la durée totale. Cette attitude s'applique également aux nouveau-nés ≥ 37 SA nés dans un contexte de chorioamniotite. En 2013, Brady et Polin pour le COFN

(*Brady et al. Pediatrics 2013)* proposent chez le nouveau-né à terme restant asymptomatique, l'arrêt des antibiotiques à 48 heures si l'hémoculture est stérile et ce, indépendamment des résultats des examens biologiques initiaux.

Recommandations

En l'absence de données nouvelles, il est recommandé d'appliquer les durées d'antibiothérapie suivantes (Grade AE).

- 7 jours en cas de bactériémie
- 14 jours en cas de méningite à SGB
- 21 jours en cas de méningite à bactérie Gram négatif

L'antibiothérapie étant débutée sur des signes cliniques non spécifiques, la poursuite ou non du traitement antibiotique repose sur la réévaluation de l'examen clinique, les résultats bactériologiques (hémoculture et éventuellement culture du LCR), et biologiques (CRP) au bout de 48 heures de traitement (Grade AE).

Dans le cas d'un examen clinique normal, d'une hémoculture négative et d'une stabilité ou d'une décroissance de la valeur de la CRP, il est recommandé un arrêt de l'antibiothérapie à 48 heures de traitement (Grade AE).

Références

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ceftriaxone et incompatibilité physico-chimique, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium – Modification des résumés des caractéristiques du produit. Novembre 2006. Available at : http://www.afssaps.sante.fr/htm/10/fr/filltrpsc/lp061202.pdf.

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Mars 2011. Available at : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf.

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Septembre 2001. Available at : http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_272118/fr/prevention-antenatale-du-risque-infec tieux-bacterien-neonatal-precoce.

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau né. Septembre 2002. Available at : http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_272226/diagnostic-et-traitementcuratif-de-l-infection-bacterienne-precoce-du-nouveau-ne.

- Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. Bioessays. 2014;36:940-9.

- Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. Obstet Gynecol. 1999;94:274-8.

- Alexandre-Treilles M, Chenaud M, Kacet N, Ego A, Truffert P; OMBREL de Soins Périnatals de Lille Métropole. Suivi des recommandations de prise en charge pédiatrique de l'infection materno-fœtale : enquête au sein du réseau de soins périnatal de la métropole Lilloise. Arch Pediatr. 2006;13:341-5.

- Alos Cortes JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, Cueto Lopez M, Lopez Sastre J, Melchor Marcos JC, Puertas Prieto A, de la Rosa Fraile M, Salcedo Abizanda S, Sanchez Luna M, Sanchez Perez MJ, Torrejon Cardoso R. [Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. Updated Spanish recommendations 2012]. Rev Esp Quimioter. 2012;25:79-88.

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice bulletin no. 139: Premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2013;122:918-30.

- Arnaud I, Jarlier V, Carbonne-Berger A, Maugat S, Bajolet O, Dumartin C, Marty N, Savery A, Sénéchal H, Coignard B, Astagneau P. Bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier: entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et

Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline (Sarm), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2013;42-43:473-6.

- Avila C, Willins JL, Jackson M, Mathai J, Jabsky M, Kong A, Callaghan F, Ishkin S, Shroyer AL. Usefulness of two clinical chorioamnionitis definitions in predicting neonatal infectious outcomes: a systematic review. Am J Perinatol. 2015;32:1001-9.

- Back EE, O'Grady EJ, Back JD. High rates of perinatal group B Streptococcus clindamycin and erythromycin resistance in an upstate New York hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:739–42.

- Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. Pediatrics. 2001;108:1094-8.

- Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Maleckiene L, Vitkauskiene A, Nadisauskiene R. Group B *streptococcus* and *Escherichia coli* colonization in pregnant women and neonates in Lithuania. Int J Gynaecol Obstet. 2012;117: 69-73.

- Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. J Epidemiol Community Health. 1989;43:237-40.

- Barrington KJ; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Management of the infant at increased risk for sepsis. Paediatr Child Health. 2007;12:893-8.

- Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, Biran V, Aujard V, Bingen E, Bechet S, Cohen R, Levy C. *Escherichia Coli* Meningitis Features in 325 children from 2001 to 2013 in France. Clin Infect Dis. 2015;61: 779-86.

- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics. 1998;102:e41.

- Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics. 1999;103:e77.

- Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. J Pediatr. 2015;166:1070-4.

- Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, Patianna V, Bacchi Reggiani ML, Ferrari F, Neri I, Ferrari F. Safety of physical examination alone for managin well-appearing neonates ≥ 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28:1123-7.

- Berger C, Giannoni E, McDougall J, Stocker M. Recommandations pour la prise en charge des nouveau-nés > 34 semaines avec des facteurs de risque pour une infection bactérienne périnatale (sepsis néonatal précoce). Paediatrica. 2013;24:11-3.

- Birgy A, Mariani-Kurkdjian P, Bidet P, Doit C, Genel N, Courroux C, Arlet G, Bingen E Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli strains involved in maternal-fetal colonization:

prevalence of E. coli ST131. J Clin Microbiol. 2013;51:1727-32.

- Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatrics. 2008;121: 689-96.

- Blond MH, Poulain P, Gold F, Bingen E, Watier H, Quentin R. Infection bactérienne materno-fœtale. EMC Gynecologie-Obstétrique. 2005;2:28-90.

- Borderon E, Desrosches A, Rescher M, Bondeux D, Chillou C, Borderon JC. Value of examination of the gastric aspirate for the diagnosis of neonatal infection. Biol Neonate. 1994;65:353-66.

- Bourgeois-Nicolaos N, Lucet JC, Daubié C, Benchaba F, Rajguru M, Ruimy R, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Maternal vaginal colonisation by *Staphylococcus aureus* and newborn acquisition at delivery. Paediatr Perinat Epidemiol. 2010;24: 488-91.

- Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med. 1986;314:1665-9.

- Boyer-Mariotte S, Duboc P, Bonacorsi S, Lemeland JF, Bingen E, Pinquier D. CTX-M-15-producing Escherichia coli in fatal neonatal meningitis: failure of empirical chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2008;62: 1472-4.

- Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. Pediatrics 2009;123:e609-13.

- Brady MT, Polin RA. Prevention and management of infant with suspected or proven neonatal sepsis. Pediatrics. 2013;132: 166-8.

- Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Sanders B, Contreras R, Petitti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streotococcal infection in term infants. Pediatrics. 2000;106:244-50.

- Bryan CS, John JF Jr, Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. Am J Dis Child. 1985;139:1086-9.

- Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. J Pediatr. 2011;158:130-4.

- Cabaret B, Laurans C, Launay E, Orsonneau JL, Rozé JC, Gras-Le Guen C. Prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce: valeur diagnostique d'un algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au cordon. Arch Pediatr. 2013;20:954-62.

- Cantoni L, Ronfani L, Da Riol R, Demarini S; Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. J Pediatr. 2013;163:566-73.

- Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Salcedo-abizanda S, de la Rosa-Fraile M; Castrillo Study Group. Preobable early-onset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical condition related to intrauterine infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:F85-9.

- Carrasco M, Martell M, Estol PC. Oronasopharyngeal suction at birth. Effects on arterial oygen saturation. J Pediatr. 1997;130:832-4.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep. 2002;51(RR11):1-22.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations United States 2002–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56: 701-5.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-10):1-36.

- Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM. Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:e63-7.

- Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2013;10:e1001502.

- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. Clin Chem. 2003;49:60-8.

- Chiesa C, Natale F, Pascone R, Obsborn JF, Pacifico L, Bonci E, De Curtis M. C-reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. Clinica Chimica Acta. 2011;412:1053-9.

- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. Pediatrics. 2006;117: 67-74.

- Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. J Paed Child Health. 2012;48: 808-15.

- Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. Pediatrics. 2011;128:611-6.

- Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion N°614: Management of pregnant women with presumptive exposure to Listeria monocytogenes. Obstet Gynecol. 2014;124:1241-4.

- Cotten CM, Benjamin DK, Jr, Smith PB, Stoll BJ, Spitzer AR, Clark RH. Empirical antibiotic therapy for suspected early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012;130:e1052-3.

- Craig WA. Pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-10.

- Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, Hakansson S, Hod M, Highes R, Kurtzer M, Poyart C, Shinwell E, Stray-Pedersen B, Wielgos M, El Helali N. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28:766-82.

- Duvoisin G, Fischer C, Maucort-Boulch D, Giannoni E. Reduction in the use of diagnostic tests in infants with risk factors for early-onset neonatal sepsis does not delay antibiotic treatment. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13981.

- Easmon CS, Hastings MJ, Deeley J, Bloxham B, Rivers RP, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. Br J Obstet Gynaecol. 1983;90:633-5.

- Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, Heath PT. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379 :547-56.

- Edwards MS, Jackson CV, Baker CJ. Increased risk of group B streptococcal disease in twins. JAMA. 1981;245:2044-6.

- Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, Xiong B, Bergen R. Neonatal sepsis workups in infants ≥2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics. 2000;106: 256–63.

- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Draper D. Stratification of early-onset sepsis in newborns 34 weeks gestation. Pediatrics. 2014;133:30-6.

- Fan Y, Yu JL. Umbilical blood biomarkers for prediciting early-onset neonatal sepsis. World J Pediatr. 2012;8:101-8.

- Fidel-Rimon O, Galstyan S, Juster-Reicher A, Rozin I, Shinwell ES. Limitations of the risk factor based approach in early neonatal sepsis evaluations. Acta Paediatr. 2012;101:e540-4.

- Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Ronnestad AE, Klingenberg C. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway. Pediatr Infect Dis.2016 ;35:1-6.

- Gagliardi L, Rusconi F, Bellu R, Zanini R, Italian Neonatal Network. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. Pediatrics. 2014;134:e154-61.

- Garcia-Munoz Rodrigo F, Galan-Henriquez G, Figueras Aloy J, Garcia-Alix Perez A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis : a multicentre study. Neonatology. 2014;106 :229-34.

- Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures on newborn infants utilizing an automated blood culture system. Pediatrics. 2000;105:523-7.

- Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr. Neonatal meningitis : what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal prameters. Pediatrics. 2006;117:1094-100.

- Gaschignard J, Levy C., Romain O., Cohen R., Bingen E., Aujard Y., Boileau P. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:212-7.

- Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitionin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr. 1996;128:570-3.

- Georges S, Lepoutre A, Laurent E, Levy Bruhl D et les bactériologistes du réseau Epibac. Le réseau Epibac, une surveillance des infections invasives d'origine communautaire par les biologistes. Données InVS: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC.

- Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ranamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. Obstet Gynecol. 1988;72:823-8.

- Goulet V, Laurent E. La listériose de la femme enceinte et du nouveau-né en France : évolution de 1984 à 2006. Bull Epidemiol Hebd. thématique 14-15 / 8 avril 2008.

- Goulet V, Leclercq A, Laurent E, King L, Chenal-Francisque V, Vaillant V, Letort MJ, Lecuit M, de Valk H. Surveillance de la listériose humaine en France, 1999-2011. Bull Epidemiol Hebd. Hors-série / 9 mai 2012 p 38-40.

- Goulet V, King LA, Vaillant V, de Valk H. What is the incubation period for listeriosis? BMC Infect Dis. 2013;13:11.

- Gungor S, Teksoz E, Ceyhan T, Kurt E, Goktolga U, Baser I. Oronasopharyngeal suction versus no suction in normal term and vaginally born infants: A prospective randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005;45:453-6.

- Gungor S, Kurt E, Teksoz E, Goktolga U, Ceyhan T, Baser I. Oronasopharyngeal suction versus no suction in normal and term infants delivered by elective cesarean section: A prospective randomised controlled trial. Gynecol Obstet Invest. 2006;61:9-14.

- Hamilton SM, Stevens DL, Bryant AE. Pregnancy-Related Group A Streptococcal Infections: Temporal Relationships Between Bacterial Acquisition, Infection Onset, Clinical Findings, and Outcome. Clin Infect Dis. 2013;57: 870-6.

- Hashavya S, Benenson S, Ergaz-Shaltiel Z, Bar-Oz B, Averbuch D, Even- tov-Friedman S. The use of blood counts and blood cultures to screen neonates born to partially treated group B Streptococcus-carrier mothers for early-onset sepsis: is it justified? Pediatr Infect Dis J. 2011;30:840-3.

- Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007;21:411–24.

- Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A; HPA GBS Working Group. Group B Streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2008;94:674-80.

- Hof H. Listeriosis: therapeutic options. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;35: 203-5.

- Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology. 2012;102:25-36.

- Hoffman JA, Mason EO, Schutze GE, Tan TQ, Barson WJ, Givner LB, Wald ER, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL. Streptococcus pneumoniae infections in the neonate. Pediatrics. 2003;112:1095-102.

- Houdouin V, Bonacorsi S, Bidet P, de la Rocque F, Cohen R, Aujard Y, Bingen E. [Clinical outcome and bacterial characteristics of 99 Escherichia coli meningitis in young infants]. Arch Pediatr. 2008;15:Suppl 3:S138-47.

- Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, Edwards JW, Oken E, Weiss ST, Gillman MW. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. Arch Dis Child. 2012;97:610-6.

- Jackson GL, Engle WD, Sendelbach D, Vedro DA, Josey S, Vinson J, Bryant C, Hahn G, Rosenfeld CR. Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis ? Pediatrics. 2004;113:1173-80.

- Jackson GL, Rawiki P, Sendelbach D, Manning MD, Engle WD. Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:89-90.

- Jardine LA, Stturgess BR, Inglis GD, Davies MW. Neonatal blood cultures: effect of delayed entry into the blood culture machine and bacterial concentration on the time to positive growth in a simulated model. J Paediatr Child Health. 2009;45:210-4.

- Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Rozé JC, Gras-Le Guen C. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:F65-6.

- Joram N, Muller JB, Denizot S, Orsonneau JL, Caillon J, Rozé JC, Gras-Le Guen C. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30:1005-13.

- Jost C, Bercot B, Jacquier H, Raskine L, Barranger E, Mouchnino G, Cambau E. Xpert GBS assay for rapid detection of group B streptococcus in gastric fluid samples from newborns. J Clin Microbiol. 2014;52:657-9.

- Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, Raymond J, Trieu Cuot P, Fouet A, Kerneis S, Poyart C. Group B streptococcus

neonatal invasive infections, France 2007-2012. Clin Microbiol Infect. 2015;21 :910-6.

- Jourdan-Da Silva N, Antona D, Six C, Georges S, Goulet V, Judlin P, Lévy-Bruhl D. Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. Bull Epidemiol Hebd. 2008 (14-15);110-3.

- Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. Acta Paediatr. 1995;84:10-3.

- Kimura K, S. Suzuki, J. Wachino, H. Kurokawa, K. Yamane, N. Shibata, N. Nagano, H. Kato, K. Shibayama, and Y. Arakawa. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52: 2890-7.

- Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:381-5.

- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. Lancet. 2008;372:1319-27.

- Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. Pediatrics. 2010;125:257-64.

- Kiremitci S, Tuzun F, Yesilirmak DC, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Is gastric aspiration needed for newborn management in delivery room ? Resuscitation. 2011;82:40-4.

- Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. Pediatrics. 2014;133:992-8.

- Kotze A, Bartel PR, Sommers DK. Once versus twice daily amikacin in neonates: prospective study on toxicity. J Paediatr Child Health. 1999;35:283-6.

- Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;85:F182-6.

- Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J,Huber M, van Ree R, van den Brandt PA, Thijs C. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. Pediatrics. 2007;119:e225-31.

- Labenne M, Michaut F, Gouyon B, Ferdynus C, Gouyon JB. A population-based observational study of restrictive guidelines for antibiotic therapy in early-onset neonatal infections. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:593-9.

- Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. J Perinat Med. 2011;39: 227-36.

- Lejeune C, Jaby-Sergent MP, Floch-Tudal C. [Early, severe, neonatal infections due to

streptococcus group B. Multicenter retrospective study on the incidence and risk factors]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1995;24:644-50.

- Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau JL, Caillon J, Boscher C, Roze JC, Gras-Le Guen C. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:1229-38.

- Li J, Wu J, Du L, Hu Y, Yang X, Mu D, Xia B. Different antibiotic strategies in transient tachypnea of the newborn: an ambispective cohort study. Eur J Pediatr. 2015;174:1217-23.

- Liddy H, Holliman R. Group B Streptococcus highly resistant to gentamicin. J Antimicrob Chemother. 2002;50:142-3.

- Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB 3rd, Regan JA, Clark P, Weisman LE, Rhoads GG, Kong F, Clemens JD. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:1204-10.

- Lin FY, Weisman LE, Azimi P, Young AE, Chang K, Cielo M, Mouer P, Troendle JF, Schneerson R, Robbins JB. Assesment of intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of early-onset group B streptococcal disease. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:759-63.

- Liu CL, Ai HW, Wang WP, Chen L, Hu HB, Ye T, Zhu XH, Wang F, Liao YL, Wang Y, Ou G, Xu L, Sun M, Jian C, Chen ZJ, Li L, Zhang B, Tian L, Wang B, Yan S, Sun ZY. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. Arch Pediatr. 2014;21:162-9.

- Madan A, Adams MM, Philip AG. Frequency and timing of symptoms in infants screened for sepsis: effectiveness of a sepsis-screening pathway. Clin Pediatr (Phila). 2003;42:11-8.

- Mahieu L, Langhendries JP, Cossey V, De Praeter C, Lepage P, Melin P. Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD) : new pediatrics guidelines in Belgium. Acta Clini Belg. 2014;69:313-9.

- Mahjoub-Messai F, Bidet P, Caro V, Diancourt L, Biran V, Aujard Y, Bingen E, Bonacorsi S. Escherichia coli isolates causing bacteremia via gut translocation and urinary tract infection in young infants exhibit different virulence genotypes. J Inf Dis. 2011;203:1844-9.

- Malloy MH. Chorioamnionitis : epidemiology of newborn management and outcome United States 2008. J Perinatol. 2014;34:611-5.

- Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr.1979;95:89-98.

- May M, Daley AJ, Donath S, Isaacs D ; Australasian Study Group for Neonatal Infections. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:F324-7.

- Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term : a cohort study using the

health improvement network. PLoS One. 2015;25:e0122034.

- Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. J Perinatol. 2013;33:198-205.

- Mukhopadhyay S, Dukhovny D, Mao W, Eichenwald EC, Puopolo KM. 2010 perinatal GBS prevention guideline and resource utilization. Pediatrics. 2014;133:196-203.

- Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M; iCAP Group (Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care). Empirical treatment of neonatal sepsis : are the current guidelines adequate ? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:F4-8.

- Murgas Torrazza R, Neu J. The developping intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. J Perinatol. 2011;Suppl 1:S29-34.

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Antibiotics for early-onset neonatal infection. Antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. NICE clinical guideline 149 2012, http://www.guidance.nice.org.uk/cg149.

- Noguer Stroebel A, Thibaudon C, Dubos JP, Djavadzadeh-Amini M, Husson MO, Truffert P. [Early neonatal bacterial infections: could superficial bacteriologic samples at birth be limited?]. Arch Pediatr. 2008;15:375-81.

- Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: a case-control study. BMJ. 2002; 325:308.

- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Issue 6. Art. No.: CD007467. DOI: 10.1002/14651858.CD007467.pub4.

- Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22 :430-4.

- Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, Walsh MC, Das A, Hale EC, Newman NS, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National institue of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low gestational-age neonates. JAMA Pediatr. 2014;168:137-47.

- Pass MA, Khare S, Dillon HC. Twin pregnancies: incidence of group B streptococcal colonization and disease. J Pediatr. 1980;97:635–7.

- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118:511-21.

- Pessoa-Silva CL, Meurer Moreira B, Câmara Almeida V, Flannery B, Almeida Lins MC, Mello Sampaio JL, Martins Teixeira L, Vaz Miranda LE, Riley LW, Gerberding JL. Extended-spectrum beta-lactamase-producing

Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. J Hosp Infect. 2003;53:198-206.

- Phares CR, Lynflied R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ ; Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infecitons Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA. 2008;299:2056-65.

- Pinto NM, Soskolne EI, Pearlman MD, Faix RG. Neonatal early-onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis : residual problems. J Perinatol. 2003;23:265-71.

- Polin RA and the Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012;129:1006-15.

- Pulver LS, Hopfenbeck MM, Young PC, Stoddard GJ, Korgenski K, Daly J, Byington CL. Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis. J Perinatol. 2009;29: 20-5.

- Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. Pediatrics, 2005;115:1240-6.

- Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Smith M, Escobar GJ. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics 2011;128:e1155-63.

- Puopolo KM. Response to the American Academy of Pediatrics, Committee on the Fetus and Newborn statement, “management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis”. Pediatrics. 2012;130:e1054-5.

- Rajesh NT, Dutta S, Prasad R, Narang A. Effect of delay in analysis on neonatal cerebrospinal fluid parameters. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010;95:F25-9.

- Randis TM, Polin RA. Early-onset group B streptococcal sepsis: new recommendations from the centres for disease control and prevention. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:291-4.

- Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011. Issue 11. Art. No.:CD005091. DOI: 10.1002/14651858.CD005091.pub3.

- Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal infections and premature study group. Obstet Gynecol. 1991;77:604-10.

- Relier JP, Amiel-Tison C, Krauel J, Helffer L, Larroche JC, Minkowski A. [Neonatal listeriosis. A propos of 53 cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1977;6:367-81.

- Riley L, Appollon K, Haider S, chan-Flynn S, Cohen A, Ecker J, Rein M, Lieberman E. « Real world » comliance with strategies to prevent early-onset group B spterptococcal disease. J Perinatol. 2013;23:272-7.

- Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. Microb Ecol Health Dis. 2015;26 :26050.

- Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez JR, Ruiz, M, Pena C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Gimenez M, Oliver A, Horcajada JP, Navarro G, Coloma A, Pascual A ; Spanish Network for Research in Infectious Disease (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beat-lactamase-producing Escherichia coli : risk factors and prognosis. Clin Infect Dis. 2010;50:40-8.

- Rodwell RL, Taylor KM, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. Pediatr Infect Dis J. 1993;12:372-6.

- Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B. Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis : a multicenter case-control study. Pediatrics. 2000;105:21-6.

- Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A ; Active bacterial core surveillance team. A population-based comparison of strategies to prevent earl-onset group B streptococcal diasease in neonates. N Engl J Med. 2002; 347:233-9.

- Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, Hodnett E, Haque K, Weston JA, Ohel G. International multicenter term PROM study : evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:635-9.

- Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis : an old problem with new insights. Virulence. 2014;5:170-8.

- Shah SS, Ebberson J, Kestenbaum LA, Hodinka, RL, Zorc JJ. Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants. J Hosp Med. 2011;6:22-7.

- Shakib J, Buchi K, Smith E, Young PC. Management of newborns born to mother with chorioamnionitis : is it time for a kinder, gentler approach ? Acad Pediatr. 2015;15:340-4.

- Sherwin CM, Svahn S, Van der Linden A, Broadbent RS, Medlicott NJ, Reith DM. Individualised dosing of amikacin in neonates : a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65:705-13.

- Sikias P, Parmentier C, Imbert P, Rajguru M, Chavet MS, Coquery S, Foix-L'Hélias L, Boileau P. [Early-onset neonatal infection : assesment of professional practices in 14 maternity wards in the Ile-de-France region in 2013]. Arch Pediatr. 2015;22 :1021-6.

- Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014;27:21-47.

- Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK Jr. Meningitis in preterm neonates : importance of

cerebrospinal fluid parameters. Am J Perinatol. 2008;25:421-6.

- Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK, Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2009;200:372.e1-6.

- Spellerberg B. Pathogenesis of neonatal Streptococcus agalactiae infections. Microbes Infect. 2000;2:1733-42.

- Srinivasan L, Shah S, Padula MA, Abbasi S, McGowan KL, Harris MC. Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the Neonatal Intensive Care Unit. J Pediatr. 2012;161:729-34.

- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2002;347: 240-7.

- Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID 3rd, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Laptook AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 2011;127: 817-26.

- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis". Thorax. 2000;55(Suppl1):S2-S10.

- Su H, Chang SS, Han CM, Wu KY, Li MC, Huang CY, Lee CL, Wu JY, Lee CC. Inflammatory markers in cord blodd or maternal serum for early detection of neonatal sepsis – a systematic review and meta-analysis. J Perinatol. 2014;34:268-74.

- Suguna Narasimhulu S, Hendricks-Muñoz KD, Borkowsky W, Mally P. Usefulness of urinary immune biomarkers in the evaluation of neonatal sepsis: a pilot project. Clin Pediatr (Phila). 2013;52:520-6.

- Tazzi A, Disson O, Bellais S, Bouaboud A, Dmytruk N, Dramsi S, Mistou MY, Khun H, Mecheler C, Tardieux I, Trieu-Cuot P, Lecuit M, Poyart C. The surface protein HvgA mediates group B streptoccus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. J Exp Med. 2010;207:2313-22.

- Thibaudon Baveux C, Stroebel Noguer A, Boulard Mallet I, Djavadzadeh-Amini M, Kacet N, Truffert P, Subtil D, Dubos JP. [Prevention of early-onset group B streptococcus neonatal diseases. The 2005 experience of the Lille University Health Center. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2008;37:392-9.

- Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010;37:339-54.

- Tréluyer JM, Merlé Y, Tonnelier S, Rey E, Pons G. Nonparametric population pharmacokinetic analysis of amikacin in neonates, infants, and children. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1381-7.

- Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The ‘‘perfect storm’’ for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. Diabetes. 2008;57:2555-62.

- Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, Mohle-Boetani J, Gershman K, Schaffner W, Petit S, Zansky SM, Morin CA, Spina NL, Wymore K, Harrison LH, Shutt KA, Bareta J, Bulens SN, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. N Engl J Med. 2009;360:2626-36.

- Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sanchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. Pediatrics. 2003;111:541-7.

- Venturelli C, Righi E, Borsari L, Aggazotti G, Busani S, Mussini C, Rumpianesi F, Rossolini GM, Girardis M. Impact of pre-analytical time on the recovery of pathogens from blood cultures: results from a large retrospective survey. PloSOne. 2017;12:e0169466.

- Villar HE, Aubert V, Baserni MN, Jugo MB. Maternal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates in Argentina. J Chemother. 2013; 25: 324-7.

- Viscardi RM. *Ureaplasma* species: role in diseases of prematurity. Clin Perinatol. 2010;37: 393-409.

- Vucicevic K, Rakonjac Z, Milijkovic B, Jankovic B, Prostran M. Pharmacokinetic variability of amikacin after once-daily and twice-daily dosing regimen in full-term neonates. J Pharmacol Sci. 2014;124:138-43.

- Weintraub AS, Cadet CT, Perez R, DeLorenzo E, Holzman IR, Stroustrup A. Antibiotic use in newborns with transient tachypnea of the newborn. Neonatology. 2013; 103:235-40.

- Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AJ, Zell E, Schrag SJ. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States 2005-2008. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:937-41.

- Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? Pediatrics. 1995;95:803-6.

- Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, Van Meurs K, Sanchez PJ, Cantey JB, Faix R, Poindexter B, Goldberg R, Bizzarro M, Frantz I, Das A, Benitz WE, Shane AL, Higgins R, Stoll BJ for the Eunice Kennedy Shriver NCHD Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections. Pediatrics. 2016;137:1-11.

- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting gential group B streptococcal colonization at delivery. Obstet Gynecol. 1996;88:811-5.

ANNEXES

Tableau I : Etudes décrivant le taux de chorioamniotite et le risque d'INBP							
Auteur	**Années étude**	**Terme / PN**	**N**	**Taux CA**	**INBP prouvée si CA**	**INBP prouvée+ clinique si CA**	**INBP non exposés**
Alexander Obstet Gynecol 1999 NP4	1988-97	≥2500 g	101170	5 % AIP oui	1,3 % OR = 2,9 [IC : 2,1-4,1]	-	0,2 %
Jackson PIDJ 2012 NP2	2009-10	≥35 SA	12640	3,8 %	-	2,9 %	0,8 %
Kiser Pediatrics 2014 NP4	2006-12	≥35 SA	12121	4,6 %	0,7 %	4,7 %	ND
Jackson Pediatrics 2004 NP2	1996-99	≥35 SA et ≥2500 g	10439	8,2 % AIP oui	0,5 %	4 %	ND
Velaphi Pediatrics 2003 NP2	1995-9	Tous	68764	ND	ND	ND	ND
Riley J Perinatol 2003 NP4		Tous	355	3,8 %			
Van Dyke NEJM 2009 NP4	2003-04	Tous	7437	3,1 %	-	-	-
Escobar Pediatrics 2000 NP2	1995-6	≥2000g	19299	ND	-	8,1 %, OR = 2,40 [IC : 1,15-5,00] en l'absence d'AIP	0,3 %
Shakib Acad Pediatr 2015 NP4	2006-13	≥34 SA	20262	3,7 %	0,14 %	3,2 %	ND
AIP : antibiothérapie intra-partum ; CA : chorioamniotite ; INP : infection néonatale précoce ; ND non déterminé ; SA : semaines d'aménorrhée ; PN : poids de naissance							

Tableau II : Etudes décrivant les signes cliniques et/ou le délai d'apparition des signes cliniques

Auteur	Années études Nombre naissances Pays	Terme (SA)	Germe	Type infection	Signes cliniques	Début (h)
Oddie BMJ 2002 NP3	1998-2000 62786 Grande-Bretagne	Tous	SGB	N=36 Prouvée (1)	ND	≤1 h : 53% ≤ 48h : 92%
Bromberger Pediatrics 2000 NP4	1988-96 277912 Etats-Unis	Terme ≥ 37 SA	SGB	Prouvée (1) N=172	DR 87%,CV 77% T° 23%	≤ 6h :80,2% 6-24h ;10,5% >48h :4,7%
				Clinique (4) N=83	DR 92%,CV 88%,T°19%	≤6h :95% 6-24h :5% >24h :0%
Otttolini PIDJ 2003 NP4	1996-9 20554 Etats-Unis	≥ 35 1996	Tous	N=8 prouvée (2) N=292 clinique (6)	Tachypnée 58%, cyanose 25%, léthargie 20%, apnée/bradycardie 20%	≤ 48h :100%
Carbonnel- Estrany Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008 NP4	2004-5 107021 Espagne	Tous	SGB	Prouvée (1) n=42	ND	ND
				Clinique (5) N=50 (39≥34 SA)	ND	≤24h :85% 25-48h :13% >48h :2%
Heath P Arch Dis Child 2009 NP2	2000-3 ND Grande Bretagne	Tous	SGB	N=138 prouvées(1)	ND	≤12h :87%
Pinto N J Perinatol 2009 NP4	1992-2001 ND Etats-Unis	Tous	SGB	N=92 prouvées(3)	ND	≤ 24h :100%
Pulver L J Perinatol 2009 NP4	2002-6 127205 Etats-Unis	Tous	SGB	N=54 prouvées(1)	DR 63% Hypoglycémie 17% T° 9,3% CV 9,3%	ND

CV : signes cardiovasculaires ; DR : détresse respiratoire ; ND : non déterminé ; T° : anomalies de la température ; SA : semaines d'aménorrhée ; SGB : streptocoque du groupe B

(1) Hémoculture ou LCR + à SGB ; (2)Hémoculture à germe pathogène ; (3)Hémoculture ou culture poumon postmortem ; (4) ≥ 2 signes infection et culture urine ou trachée ou liquide gastrique + ou frottis vaginal intrapartum SGB + ;(5) signes cliniques et un signe biologique évocateurs et frottis oreille ou pharynx + à SGB ; (6) Signes cliniques ± anomalies NFS

Tableau III : Etudes portant sur l'intérêt de la surveillance clinique et la réduction des examens biologiques chez les enfants initialement asymptomatiques à risque d'INBP.

Auteur	Années étude Pays	Terme (SA)	Naissances	Objectif étude	INBP prouvée / naissances	INBP prouvée /asymptomatiques
Ottoloni PIDJ 2003 NP4	1996-1999 Etats-Unis	≥ 35	19320	Intérêt NFS chez asymptomatiques à risque (n=1665)	8 (2 SGB) (1)	0/1665 (1)
Hashavya PIDJ 2011 NP4	2005-2009 Israël	Tous	53788	Intérêt NFS chez enfants nés de mère SGB+ et AIP incomplète (n=1648)	11 (11 SGB) (2)	1/1648 (1)
Fidel-Ramon Acta Pediatr 2012 NP4	2005-2008 Israël	Tous	22215	Valeur prédictive des facteurs de risque chez enfants ayant eu antibiothérapie ≥ 3 j ou enfants avec facteurs de risque ou infection prouvée (n=2096 dont 1662 asymptomatiques)	21 (12 SGB) (1)	1/1662 (1)
Cantoni J Pediatr 2013 NP4	2004-2006 Italie	≥37	15239	Comparaison 2 périodes. Intérêt de l'examen physique standardisé chez NN à risque (n=1589)	5 (0 à SGB) (1)	0
Berardi J Matern Fetal Neonatal Med 2015 NP4	2005-2011 Italie	≥35	19504	Comparaison 2 périodes. Intérêt examen physique standardisé	8 (2 SGB) (1)	0
Duvoisin Swiss Medical Weekly. 2014 NP4	2006-2011 Suisse	≥35	11613	Comparaison 2 périodes. Intérêt examen physique standardisé	4(0 SGB) (1)	0

ND : non déterminé, SA : semaine d'aménorrhée, SGB : streptocoque du groupe B
(1) Hémoculture ou LCR + à germe pathogène ; (2) Hémoculture ou LCR + SGB uniquement

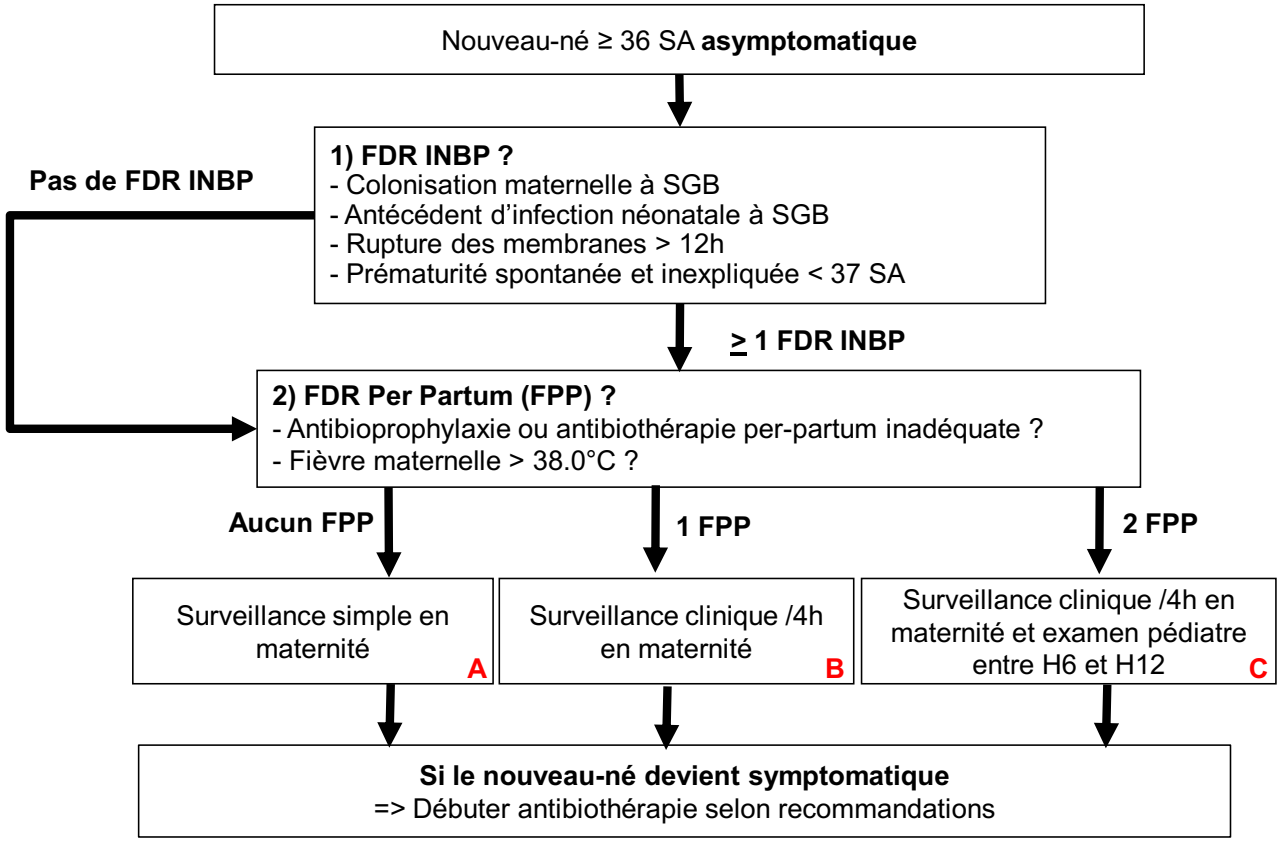
Tableau IV : Posologies et rythmes d'administration des aminosides en fonction de l'âge gestationnel (AFFSAPS 2011)		
Age gestationnel (SA)	≥ 37	34-36
Gentamicine	5,5 mg/kg	6 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x T1/2ß*)	24 h	24 - 36 h
Amikacine	27,5 mg/kg	30 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x T1/2ß*)	24 - 36 h	36 h
* T1/2ß peut être calculée : T1/2ß (h) = 21,832 – 0,397 x âge gestationnel (semaines)		

Tableau V : Durée de l'antibiothérapie en cas d'INBP prouvée (hémoculture et/ou LCR positif).

	France ANAES 2002	Etats-Unis COFN 2012	Royaume-Uni NICE 2012	Belgique 2014
Bactériémie	8 jours	10 jours	7 jours voire plus si reste symptomatique	7-10 jours
Méningite à SGB	15 jours	minimum 10 jours	14 jours	minimum 14 jours
Méningite à Bactérie Gram négatif	21 jours	minimum 21 jours ou 14 jours après culture négative	Voir avec infectiologue expert	

SGB : Streptocoque du groupe B

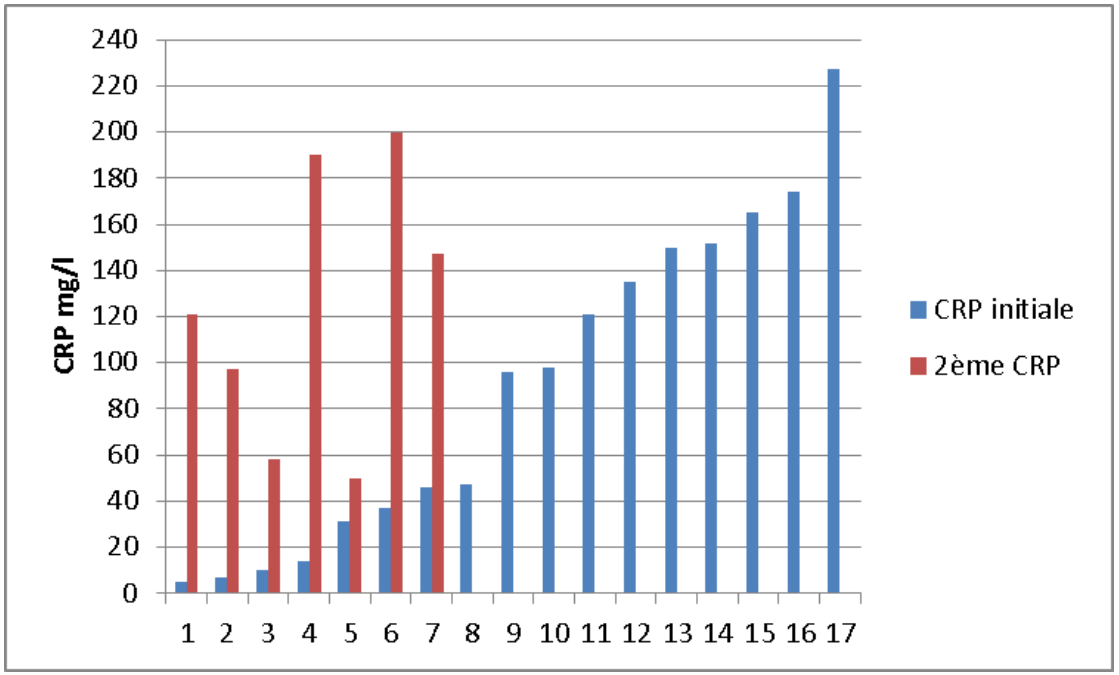
Figure 1 : Indications de la surveillance clinique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP



Surveillance des nouveau-nés asymptomatiques des catégories A, B, et C < 36 SA (et ≥ 34 SA) :

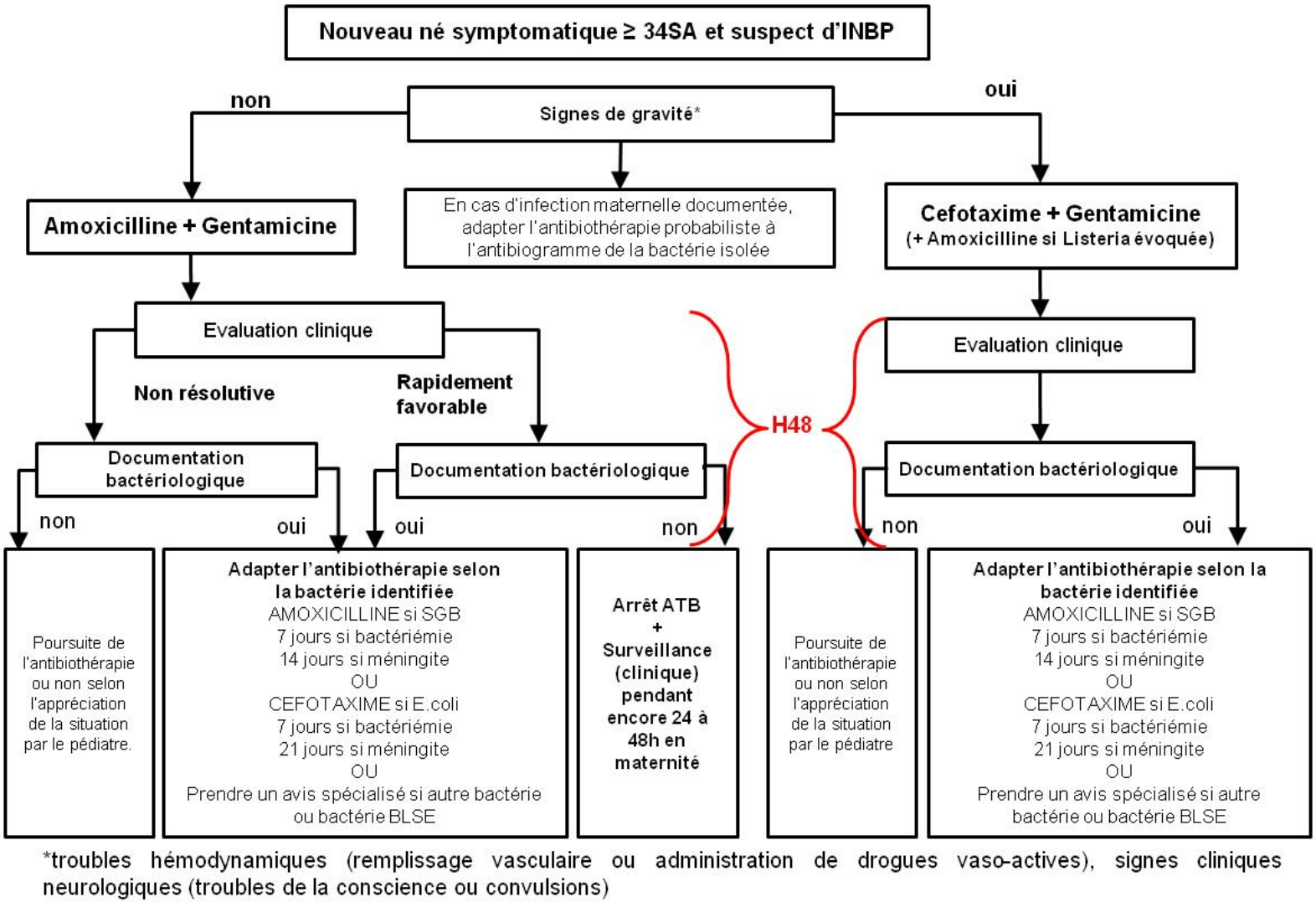
- admission dans le niveau de soins adéquat (unité kangourou, néonatologie)
- surveillance adaptée à leur prématurité et au niveau de risque d'INBP

Figure 2 : CRP initiale et secondaire au cours d'une méningite à *Escherichia coli* chez 17 nouveau-nés de moins de 5 jours et de plus de 34 SA.



Données CNR *Escherichia coli*, Robert Debré ; Observatoire des méningites, ACTIV

Figure 3 : Choix de l'antibiothérapie probabiliste et adaptation secondaire du traitement



*troubles hémodynamiques (remplissage vasculaire ou administration de drogues vaso-actives), signes cliniques neurologiques (troubles de la conscience ou convulsions)

Fiche de surveillance clinique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'infection néonatale bactérienne précoce

Proposition de grille de surveillance clinique qui peut servir de référence à la mise en place de procédures de surveillance des nouveau-nés à risque d'INBP au sein de la maternité.

A remplir en suites de couches pour tout nouveau-né asymptomatique si :

- La mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum inadéquate (incluant l'absence d'antibioprophylaxie alors qu'elle était indiquée).
- La mère était fébrile > 38°C et a reçu une antibiothérapie per-partum (quel que soit le délai avant la naissance).

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

Prévenir le pédiatre ou la sage-femme si une case d'anomalie est cochée ou tout signe clinique ou tout changement d'état inquiétant l'équipe soignante

Participants

► Groupe de travail

Pr Pascal Boileau, Pédiatrie-Néonatologie, Poissy - président du groupe de travail
Pr Laurence Foix-L'Hélias, Pédiatrie-Néonatologie, Paris – chef de projet
Mme Estelle Lavie, Saint-Denis – chef de projet HAS, méthodologiste

Dr Dominique Astruc, Pédiatrie-Néonatologie, Strasbourg
Pr Valérie Biran, Pédiatrie-Néonatologie, Paris
Pr Stéphane Bonacorsi, Microbiologie, Paris
Dr Christine Castel, Pédiatrie-Néonatologie, Poissy
Dr Marie-Sophie Chavet, Pédiatrie-Néonatologie, Paris
Dr Sarah Coquery, Pédiatrie-Néonatologie, Levallois Perret
Pr Christele Gras-le-Guen, Pédiatrie-Infectiologie, Nantes
Dr Patrick Imbert, Pédiatrie-Néonatologie, Saint Mandé
Pr Jacky Nizard, Gynécologie-Obstétrique, Paris
Dr Cyrielle Parmentier, interne en Pédiatrie, Paris
Pr Roland Quentin, Microbiologie, Tours
Dr Mandovi Rajguru, Pédiatrie-Néonatologie, Le Chesnay
Dr Josette Raymond, Microbiologie, Paris
Mme Claire Rodriguez, Sage-Femme, Suresnes
Dr Olivier Romain, Pédiatrie, Clamart
Dr Paola Sikias, Pédiatrie-Néonatologie, Antony
Pr Pierre Tourneux, Pédiatrie-Néonatologie, Amiens

► Groupe de lecture

Pr Aujard Yannick, Pédiatrie – Néonatologie, Paris
Dr Baraton Louis, Anesthésiste - Réanimateur – Néonatologie, Nantes
Dr Bedu Antoine, Pédiatrie – Néonatologie, Limoges
Dr Berveiller Paul, Gynécologie – Obstétrique, Poissy
Dr Bolot Pascal, Pédiatrie – Néonatologie, Saint-Denis
Dr Bouamari Hocine, Pédiatrie – Néonatologie, Marseille
Pr Caillon Jocelyne, Microbiologie, Nantes
Dr Castaing Muriel, Pédiatrie – Néonatologie, Saint-Cloud
Pr De Pontual Loic, Pédiatrie, Bondy
Pr El Halali Najoua, Microbiologie, Paris
Mme Elmer-Haerrig Nathalie, Sage-Femme, Strasbourg
Mme Evrard Anne, Sage-Femme, Paris
Dr Flamant Cyril, Pédiatrie – Néonatologie, Nantes
Dr Gatel Pierre, Pédiatrie-Néonatologie, Neuilly sur Seine
Dr Gerardin Patrick, Pédiatrie-Epidémiologie, Île de la Réunion
Pr Giannoni Eric, Pédiatrie – Néonatologie, Lausanne
Pr Gouyon Jean-Bernard, Pédiatrie – Néonatologie, Île de la Réunion
Mme Guillaume Sophie, Sage-Femme, Paris
Mme Houziaux Odile, Sage-Femme, Suresnes

Dr Husseini Khaled, Pédiatrie – Néonatologie, Poitiers
Pr Jarreau Pierre-Henri, Pédiatrie-Néonatologie, Paris
Pr Kayem Gilles, Gynécologie – Obstétrique, Paris
Dr Kieffer Francois, Pédiatrie – Néonatologie, Paris
Pr Kuhn Pierre, Pédiatrie – Néonatologie, Strasbourg
Pr Langer Bruno, Gynécologie – Obstétrique, Strasbourg
Dr Launay Elise, Pédiatre, Nantes
Dr Lionnet Corinne, Pédiatrie-Néonatologie, Tours
Mme Lorthe Elsa, Sage-Femme, Paris
Dr Mourdie Julien, Pédiatrie – Néonatologie, Le Havre
Dr Parat Sophie, Pédiatrie – Néonatologie, Paris
Dr Pinquier Didier, Pédiatre, Rouen
Pr Poyart Claire, Microbiologie, Paris
Dr Richard De Ceaurriz Benedicte, Pédiatrie – Néonatologie, Toulon
Dr Rouget Florence, Pédiatrie – Néonatologie, Rennes
Mme Rousseau Anne, Sage-Femme, Montigny-le-Bretonneux
Pr Saliba Elie, Pédiatrie-Néonatologie, Tours
Mme Sanhueza Christine, Sage-Femme, Suresnes
Dr Sartelet Isabelle, Pédiatre, Grenoble
Pr Thiriez Gerard, Pédiatrie – Néonatologie, Besançon
Pr Vayssiere Christophe, Gynécologie - Obstétrique - Santé Publique, Toulouse
Dr Winer Norbert, Gynécologie – Obstétrique, Angers
Dr Wollner Alain, Pédiatre, Nogent sur Marne

Remerciements

Au Pr Marc Dommergues du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de la Pitié-Salpétrière et au Service de Santé des Armées (Hôpital Bégin) pour leur accueil lors des réunions du groupe travail.