



# Comment identifier les nouveau-nés infectés en réanimation? Etude EMERAUDE

Pr Marine BUTIN  
Réanimation néonatale HFME, Lyon



LES RÉSEAUX DE PÉRINATALITÉ D'Auvergne-Rhône-Alpes accueillent

LES 52<sup>ÈMES</sup> JOURNÉES NATIONALES  
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE PÉRinatale

18 > 20 OCTOBRE 2023

LYON

# Liens d'intérêt

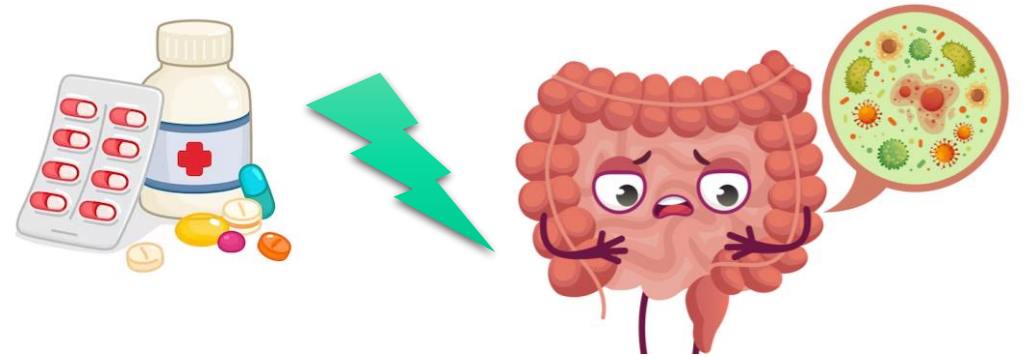
- Pas de liens d'intérêts personnels à déclarer
- L'étude a été financée en partie par l'unité de recherche mixte HCL-Biomérieux (pour les dosages de biomarqueurs)

# Contexte

Infections néonatales tardives (INT) :  
fréquentes mais diagnostic de  
certitude difficile



Antibiothérapies excessives chez les nouveau-  
nés hospitalisés, conduisant à une morbidité  
accrue et une perturbation du microbiote



# Contexte

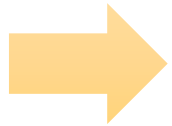
Infections néonatales tardives (INT) :  
fréquentes mais diagnostic de  
certitude difficile



Antibiothérapies excessives chez les nouveau-  
nés hospitalisés, conduisant à une morbidité  
accrue et une perturbation du microbiote



## Objectif



**Identifier un/des biomarqueurs capables d'exclure précocement  
le diagnostic d'INT chez un nouveau-né présentant des signes  
cliniques évocateurs**

**Etude EMERAUDE**

**(Evaluation of bioMarkErs to Reduce Antibiotic Use in hospitalized nEonates)**

# Patients et méthodes

## Etude de cohorte prospective, 2 réanimations néonatales françaises

de novembre 2017 à novembre 2020. Accord CPP Sud-Est



### Inclusions : objectif =250 patients

- Nouveau-nés hospitalisés âgés  $\geq 7$  jours
- Consentement parental
- Suspicion d'INT (signes cliniques)
- Prélèvement (dont hémoculture) dans le cadre des soins courants

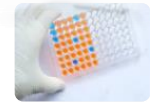
### Prélèvement

- 0,4 mL
- 1 seule fois



### Dosage des biomarqueurs

- 11 biomarqueurs protéiques  
PCT,IL6,IL10,LBP,PTX3,IP10,NGAL,IL27,sCD14,Gelsolin,Calprotectin
- Technologie ELLA et méthode ELISA



# Patients et méthodes

## Etude de cohorte prospective, 2 réanimations néonatales françaises

de novembre 2017 à novembre 2020. Accord CPP Sud-Est



### Inclusions : objectif =250 patients

- Nouveau-nés hospitalisés âgés  $\geq 7$  jours
- Consentement parental
- Suspicion d'INT (signes cliniques)
- Prélèvement (dont hémoculture) dans le cadre des soins courants



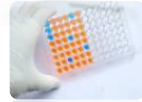
### Prélèvement

- 0,4 mL
- 1 seule fois



### Dosage des biomarqueurs

- 11 biomarqueurs protéiques  
PCT,IL6,IL10,LBP,PTX3,IP10,NGAL,IL27,sCD14,Gelsolin,Calprotectin
- Technologie ELLA et méthode ELISA



### Critère de jugement principal

INT confirmée par un comité d'expert (adjudication) en aveugle des biomarqueurs  
EMERAUDE

# Patients et méthodes

## Etude de cohorte prospective, 2 réanimations néonatales françaises

de novembre 2017 à novembre 2020. Accord CPP Sud-Est



### Inclusions : objectif =250 patients

- Nouveau-nés hospitalisés âgés  $\geq 7$  jours
- Consentement parental
- Suspicion d'INT (signes cliniques)
- Prélèvement (dont hémoculture) dans le cadre des soins courants

### Prélèvement

- 0,4 mL
- 1 seule fois

### Dosage des biomarqueurs

- 11 biomarqueurs protéiques  
PCT,IL6,IL10,LBP,PTX3,IP10,NGAL,IL27,sCD14,Gelsolin,Calprotectin
- Technologie ELLA et méthode ELISA

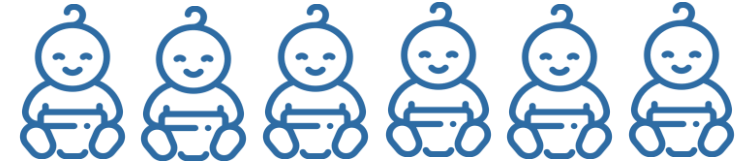
### Critère de jugement principal

INT confirmée par un comité d'expert (adjudication) en aveugle des biomarqueurs  
EMERAUDE

### Analyse statistique

Performances des biomarqueurs seuls ou combinés  
Détermination des seuils (prérequis = sensibilité  $>90\%$  et meilleure VPN)

# Résultats : caractéristiques de la population



234 patients inclus

4 patients exclus  
(échec prélèvement,  
inclus à tort)

230 patients  
analysables

Infection  
confirmée  
N=51

Infection  
infirmée  
N=153

Infection  
indéterminée  
N=26

Jours de vie (med) = **14 jours**

AGN (med) = **27 SA**

Poids de naissance (med) = **940g**

80% = prématurés < 1500g

20% = terme (pathologies  
chirurgicales notamment)

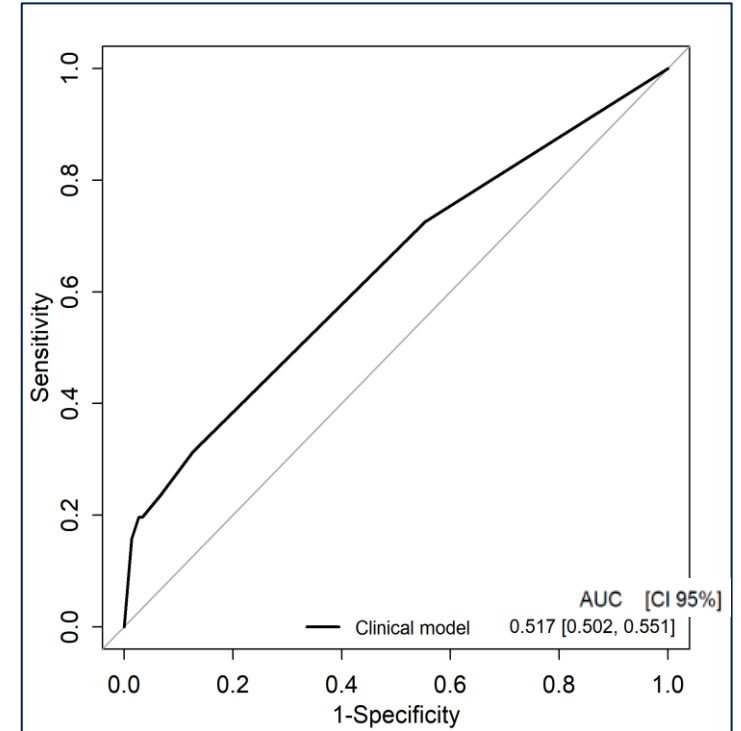
# Résultats : antibiothérapies et difficultés diagnostiques

## Signes cliniques

Antibiotiques		Traitement par antibiotique	
		oui	non
Infection confirmée	oui (N=51)	51 <b>(100%)</b>	0 (0%)
	non (N=153)	42 <b>(27,5%)</b>	111 (72,5%)



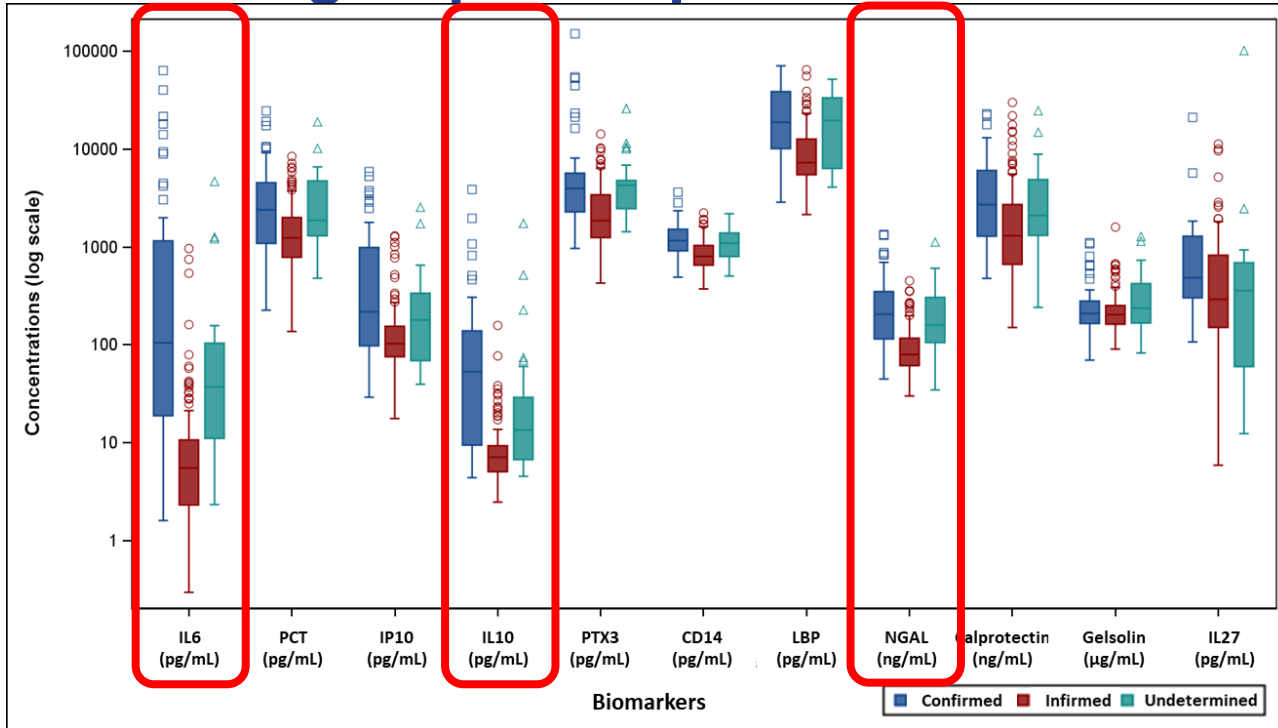
Tous les patients infectés ont reçu des antibiotiques **(100%)** mais **27,5%** des non-infectés en ont aussi reçu : les cliniciens n'ont pas besoin d'aide pour reconnaître l'INT, mais ont des difficultés à identifier les patients non-infectés chez des patients présentant des signes cliniques évocateurs



Mauvaises performances du modèle clinique → confirme la nécessité de biomarqueurs avec une bonne valeur prédictive négative

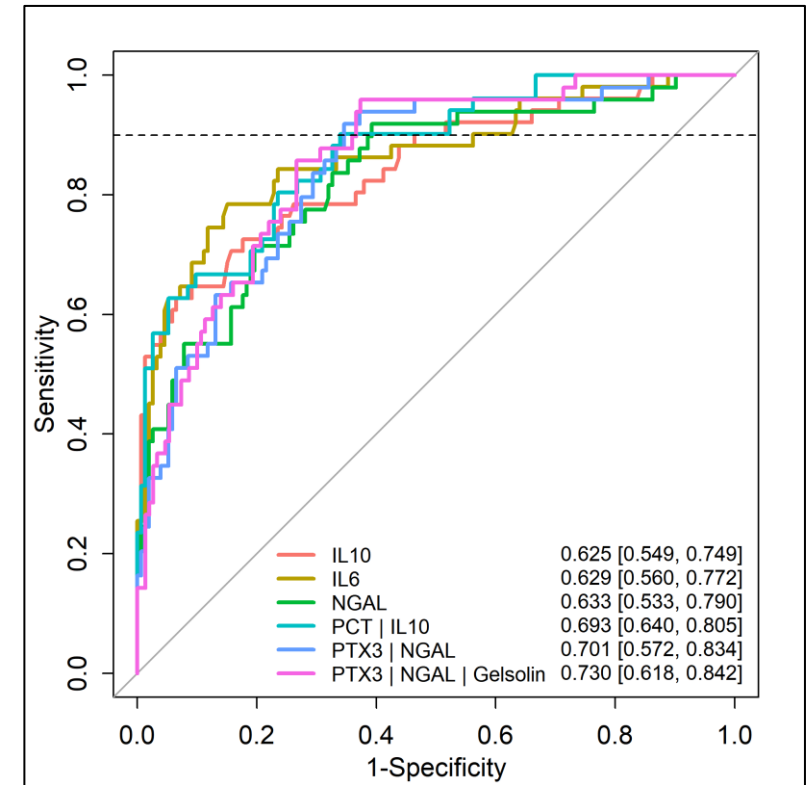
# Résultats : performance des biomarqueurs

## Valeurs/répartitions des 11 biomarqueurs selon les groupes de patients



Différences notables entre infectés/non-infectés, notamment pour **IL6**, **IL10** et **NGAL**  
Indéterminés ont des profils proches des infectés

## Modèles de biomarqueurs avec les meilleures performances




Meilleure AUC pour les combinaisons, mais plus-value faible par rapport aux biomarqueurs IL6, IL10 et NGAL seuls

# Résultats : antibiothérapies évitables

Reclassification des patients ayant reçu des antibiotiques, par les 6 meilleurs modèles de biomarqueurs

	Patients considérés comme non infectés mais ayant reçu une antibiothérapie (42/153)
Modèles de biomarqueurs	Qui auraient été identifiés comme non infectés (%) par les modèles
IL6	10/42(23.8%)
IL10	26/42( <b>61.9%</b> )
NGAL	25/42(59.5%)
PCT/IL10	26/42(61.9%)
PTX3/NGAL	27/42( <b>64.3%</b> )
PTX3/NGAL/Gelsolin	23/41(56.1%)



Jusqu'à **64%** des patients qui avaient reçu des antibiotiques mais n'étaient pas infectés, auraient été identifiés comme non infectés par les biomarqueurs  
En marqueur seul, l'IL10 aurait classé correctement **62%** des patients non-infectés ayant reçu des antibiotiques à tort

# Discussion et perspectives

- Plus de la moitié des antibiothérapies injustifiées auraient pu être évitées en dosant un seul biomarqueur (IL10)

**→ A la phase initiale de la suspicion clinique d'infection, le dosage de biomarqueurs pourrait guider le clinicien dans la prescription antibiotique**

# Discussion et perspectives

- Plus de la moitié des antibiothérapies injustifiées auraient pu être évitées en dosant un seul biomarqueur (IL10)

→ A la phase initiale de la suspicion clinique d'infection, le dosage de biomarqueurs pourrait guider le clinicien dans la prescription antibiotique

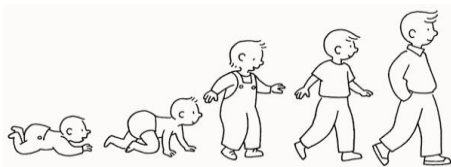
## Perspectives



**Développement d'un point-of-care pour l'IL10 utilisable au lit du patient**



**Autres approches** : étude de marqueurs transcriptomiques et salivaires



**Etude de validation et impact pratique**

- Réduire la prescription injustifiée d'antibiotiques sans majorer les infections non traitées
- Diminuer les impacts des antibiothérapies (microbiote, morbidités, devenir)
- Intérêt médico-économique

Cliniciens  
Et IDE

Rea Néonatal Lyon et  
Nantes



Laboratoires  
hospitaliers

Lyon et Nantes



Article  
**Performance of 11 Host Biomarkers Alone or in Combination in the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Hospitalized Neonates: The Prospective EMERAUDE Study**

Sylvie Pons<sup>1</sup>, Sophie Trouillet-Assant<sup>1,2</sup>, Fabien Subtil<sup>3,4</sup>, Fatima Abbas-Chorfa<sup>3,4</sup>, Elise Cornaton<sup>5</sup>, Amélie Berthiot<sup>6</sup>, Sonia Galletti<sup>6</sup>, Aurélie Plat<sup>7</sup>, Stéphanie Rapin<sup>7</sup>, Laurene Trapes<sup>7</sup>, Laurence Generenez<sup>1</sup>, Karen Brengelet-Pesce<sup>1</sup>, Arnaud Callies<sup>8</sup>, Franck Plaisant<sup>5</sup>, Olivier Claris<sup>9,10</sup>, Aurélie Portefaix<sup>6</sup>, Cyril Flamant<sup>8</sup> and Marine Butin<sup>2,5,\*</sup>



Adjudicateurs

Saint Etienne

ARC, chargés de  
projet, méthodo et  
statisticiens

CIC Lyon

Techniciens,  
chercheurs

LCR Biomérieux HCL