



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Aïssata SACKO SOW

le 8 Avril 2011

Evaluation de l'interleukine 6 comme test diagnostique des infections en néonatalogie

Examineurs de la thèse :

Professeur Jean-Michel Hascoët		Président
Professeur Paul Vert	}	
Professeur Alain Gérard	}	Juges
Docteur Patricia Franck	}	
Docteur Jean-Marc Jellimann	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie : **Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**

- 1^{er} Cycle : **Professeur Bernard FOLIGUET**

- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales » **M. Christophe NÉMOS**

- 2^{ème} Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**

- 3^{ème} Cycle : **Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques » **Professeur Francis RAPHAËL**

- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**

- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**

- Commission de Prospective : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**

- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Jacques BORRELLY- Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN – Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAU

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE,
PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis
GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur
Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas
GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

**5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie
médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame
Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

CHER MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT,

Professeur de Pédiatrie

Vous m'avez accueillie et enseignée la néonatalogie durant ces différents semestres avec bienveillance. Je vous admire pour votre rigueur scientifique et pour l'étendue de vos connaissances.

Je vous remercie pour votre confiance et pour avoir encadré ce travail avec rigueur.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Paul VERT,

Professeur Emérite de Pédiatrie,

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous êtes un des pionniers de la néonatalogie moderne. L'étendue de vos connaissances et votre expérience sont une richesse que vous savez nous transmettre. Je suis honorée de votre présence.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Alain GERARD,

Professeur de Réanimation Médicale,

Vous êtes une référence nancéenne en infectiologie. Je suis honorée de votre présence pour le jugement de ce travail. Je vous en remercie.

Madame le Docteur Patricia Franck,

Praticien Hospitalier en Biologie Médicale

Je vous remercie pour votre gentillesse et pour votre disponibilité. Votre aide m'a été précieuse pour le recueil des données et pour comprendre la technique de dosage.

Je suis heureuse que vous ayez accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur Jean-Marc Jellimann,

Praticien Hospitalier de Pédiatrie,

Tu as participé à ma formation en néonatalogie durant ces différents semestres. J'ai vraiment apprécié ton savoir, tes compétences, ta gentillesse envers tous.

Je te remercie de m'avoir confiée ce travail, de ta confiance et de ton aide pour sa réalisation.

Je dédie ce travail

A mon mari, que j'aime passionnément. Je te remercie pour ton aide durant toutes ces années d'études, de tes encouragements, de ta patience, de ta présence surtout auprès des enfants.

A mes deux bébés d'amour, Thierno et Ibrahim, vous êtes des enfants merveilleux et je vous aime par-dessus tout.

A mes parents, vous m'avez toujours encouragée et aidée, et je suis fière de vous montrer que j'ai réussi.

A mes sœurs Alimata, Mariata, Awa et Aminata, et à mon frère Daouda, je vous remercie également de m'avoir encouragée et soutenue.

A ma tante Awa, tu as toujours su que je serai pédiatre.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

Aux médecins de la Maternité, merci pour votre enseignement.

Aux soignantes de la Maternité, qui fournissent un travail formidable et nous permettent de soigner au mieux les enfants.

A nos maîtres dans les Hôpitaux de Nancy.

Remerciements

à Rachel VIEUX,

pour les analyses statistiques et pour tes conseils. Je te remercie
pour ton aide précieuse.

aux secrétaires de néonatalogie (Betty, Nathalie, Sylvie, Anne-Fleur),

pour votre aide pour accéder aux dossiers des enfants.

à Florent GIRARD,

pour ton aide.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

INTRODUCTION	23
METHODES.....	33
1. Population.....	33
2. Critères d'évaluation	33
3. Protocole de soins du service.....	33
a) Contexte d'infection materno-fœtale	33
b) Contexte de sepsis secondaire.....	36
4. Principe de dosage de l'interleukine 6	39
5. Analyse statistique	41
6. Ethique	41
RESULTATS	42
A. Les infections materno-fœtales	42
1. Description de la population générale	42
2. Description de la population avec un sepsis prouvé ou clinique	44
a) Facteurs de risques anténatals	44
b) Symptômes cliniques	45
c) Ecologie bactérienne.....	46
3. Valeurs de l'interleukine 6 en fonction de la présence ou non d'infection.....	47
4. Seuil de positivité.....	48
5. Analyse bivariée.....	51
a) Chez les prématurés.....	51
b) Chez les enfants nés à terme	53
6. Cinétique de l'interleukine 6 par rapport à la CRP	55
B. Les infections secondaires.....	56
1. Population.....	56
2. Analyse des éléments cliniques.....	56
3. Seuil de positivité.....	59
4. Analyse des éléments biologiques.....	60
5. Cinétique de l'interleukine 6 par rapport à la CRP	61
6. Ecologie bactérienne.....	62
7. Complications.....	62

DISCUSSION.....	64
A. Les infections materno-fœtales	64
B. Les infections secondaires.....	69

INTRODUCTION

Les infections néonatales sont responsables d'une grande mortalité et morbidité chez les nouveau-nés, surtout chez les prématurés. Ceci est dû en grande partie à leur système immunitaire immature, d'autant plus chez les prématurés. Nous distinguons les infections materno-fœtales au cours desquelles le germe en cause est transmis de la mère au fœtus, en fin de grossesse ou pendant l'accouchement, et les sepsis secondaires en rapport avec des germes provenant de l'environnement postnatal [1].

Lors de la prise en charge de ces nouveau-nés qui sont suspects d'infection, l'objectif est de mettre en place une antibiothérapie le plus précocement possible pour diminuer cette morbi-mortalité. La contrepartie est malheureusement de traiter les enfants de façon abusive et ainsi d'exposer ces nouveau-nés aux effets indésirables de ces antibiotiques prescrits de façon inopportune. Il est donc très important de préciser au mieux la gravité du risque d'infection réelle chez ces enfants vulnérables.

Pour diagnostiquer ces infections, des critères anamnestiques (classés en facteurs de risque majeurs et mineurs selon l'ANAES), cliniques, biologiques et bactériologiques sont pris en compte. Sur le plan clinique il y a un manque total de spécificité des signes. Quatre-vingts pour cent des enfants infectés sont symptomatiques dans les huit premières heures de vie, quatre-vingt-quinze pour cent des enfants le sont dans les quarante-huit premières heures de vie [2]. Les symptômes peuvent être aussi bien absents ou décalés dans le temps [3]. Sur le plan biologique, le marqueur le plus utilisé pour le diagnostic de l'infection bactérienne néonatale est la *C reactive protein* (CRP). C'est une protéine de la phase aiguë de

l'inflammation, dont la synthèse et la libération hépatique sont déclenchées par l'interleukine 6 sécrétée en partie par les macrophages [4]. La CRP est un bon marqueur car très spécifique (96 %), cependant il manque de sensibilité à un stade précoce (45 %) [3]. En effet en cas d'infection, elle augmente après un délai de six à douze heures, culmine après vingt-quatre à quarante-huit heures puis décroît rapidement pour se normaliser entre quatre à sept jours après l'éradication de l'agent infectieux [4, 5]. Elle ne permet donc pas de diagnostic rapide.

Plusieurs études ont déjà validé l'utilisation de l'interleukine 6 (IL 6) pour un diagnostic plus précoce des infections néonatales, en association avec la CRP. Il s'agit de la cytokine la plus utilisée parmi celles qui sont disponibles (interleukine 8, TNF α (tumor necrosis factor α), interleukine 1 β) [6]. Cette cytokine est une glycoprotéine signal de 21 kDa comprenant 184 acides aminés, soluble, qui contrôle l'induction de la réponse inflammatoire (c'est donc une cytokine pro-inflammatoire) [4, 7, 8]. Elle est stimulée par des cytokines plus précoces, à savoir le TNF α et l'interleukine 1 β . Le sepsis et les endotoxines stimulent essentiellement les macrophages, mais aussi les lymphocytes, les fibroblastes, les monocytes et les cellules endothéliales qui vont la sécréter [3, 4, 7, 8]. Elle est produite localement puis relarguée dans la circulation sanguine dans les situations de perturbation homéostasique (endotoxémie, pathologie pulmonaire, traumatisme, infection). Son action se situe sur plusieurs niveaux (activation des lymphocytes, activation de la coagulation, induction de la synthèse des protéines hépatiques agissant lors de la phase aiguë de l'inflammation, modulation de l'hématopoïèse, régulation de la température, régulation du métabolisme osseux, induction de la reconstruction nerveuse après une lésion) [7-11]. Parmi toutes ces actions, celle qui nous intéresse plus particulièrement est le déclenchement de la synthèse et la libération des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par le foie. Des études

animales expérimentales ont montré que l'interleukine 6 apparaît au bout de deux à trois heures dans la circulation sanguine après l'injection de bacille à Gram négative [4]. Sa demi-vie est courte et elle va disparaître rapidement du sérum [1, 3, 4, 12].

Non seulement l'interleukine 6 induit la phase aiguë de la réponse inflammatoire, mais elle contrôle aussi le niveau de cette réponse en sous régulant l'expression des cytokines pro-inflammatoires et en stimulant les molécules anti-inflammatoires tels que les protéines antagonistes des récepteurs de l'interleukine 1, les récepteurs solubles du TNF α , les inhibiteurs des protéases extra-hépatiques [13]. Un autre moyen utilisé pour moduler la réponse inflammatoire est l'axe neuro-endocrinien. En effet l'interleukine 6 (en association avec l'interleukine 1 et le TNF) va stimuler l'hypothalamus qui va produire le CRF (corticotropin releasing factor) et agir ainsi sur les cellules hypophysaires. Cela va entraîner une production d'ACTH, puis une production de glucocorticoïdes qui va inhiber la production de cytokines. Donc l'interleukine 6 fait partie des cytokines qui vont être à l'origine d'une boucle de rétro-inhibition impliquant cet axe endocrinien [13].

L'interleukine 6 s'élève aussi au cours des infections virales et des syndromes inflammatoires non infectieux. Cependant en période néonatale l'infection bactérienne est la cause quasi exclusive de l'inflammation [4].

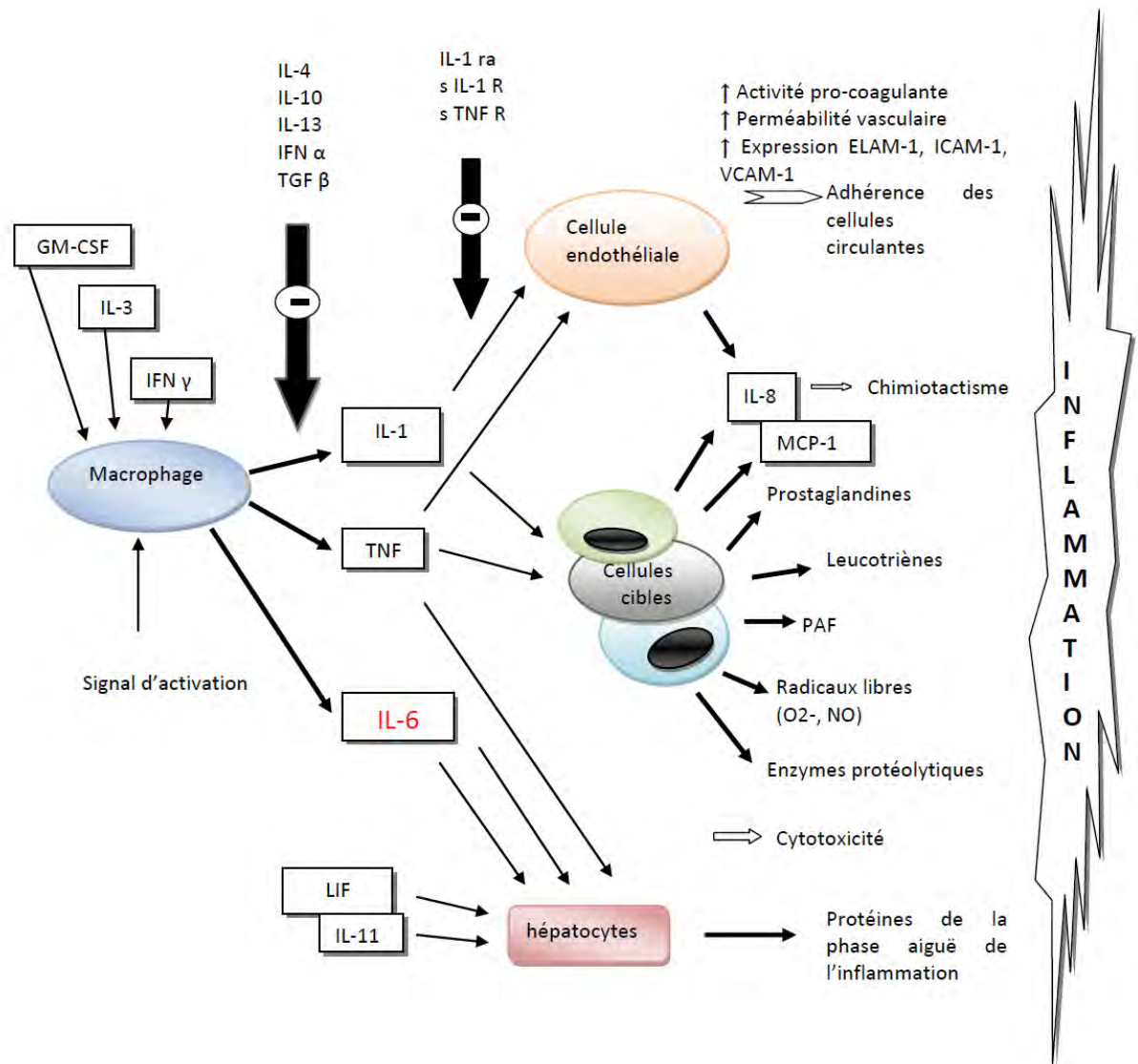
Les cytokines ne passent pas la barrière placentaire, et signent une production locale du nouveau-né [3]. Seghaye et al ont montré que les nouveau-nés sont capables de fabriquer l'interleukine 6 à des taux comparables aux adultes. Cette équipe a également démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'âge gestationnel et le taux de cytokines plasmatiques : les prématurés fabriquent aussi bien l'interleukine 6 que les enfants nés à terme [14]. Cependant Chiesa et al [15], en évaluant l'interleukine 6 chez des enfants sains,

ont montré que les enfants prématurés ont initialement un taux de base plus élevé que les enfants nés à terme à cause du stress engendré par leur naissance prématurée ; de plus ils ont étudié la cinétique de l'interleukine 6 durant les premières quarante-huit heures de vie et ils mettent en évidence que l'interleukine 6 diminue progressivement chez les enfants prématurés, tandis que chez les enfants nés à terme il y a une augmentation physiologique à 24 heures de vie en réponse au stress secondaire à la naissance puis une diminution pendant le deuxième jour de vie.

Sa production excessive entraîne des effets délétères pour l'organisme, se manifestant essentiellement lors d'un choc septique [1]. Plus le taux est élevé, plus le sepsis est sévère et plus le risque de mortalité est important [8, 16]. Ce qui n'est pas bien élucidé c'est s'il s'agit de l'effet biologique direct de l'interleukine 6 (qui est donc responsable directement des effets nocifs) ou s'il s'agit du résultat des lésions tissulaires. Quoiqu'il en soit son taux est considéré comme marqueur pronostic. Ng et al [17], en faisant une revue de la littérature sur les marqueurs permettant de diagnostiquer les infections néonatales, expliquent que l'interaction entre les cytokines pro-inflammatoires (dont l'interleukine 6) et anti-inflammatoires joue un rôle important sur les symptômes cliniques et le pronostic lors d'un SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) : l'augmentation du rapport interleukine 6/ interleukine 10 est corrélée à un pronostic pauvre et à une mortalité élevée chez les patients adultes fébriles avec un SIRS ; les prématurés septiques avec un tableau de CIVD ont une augmentation disproportionnée dans le sang des taux d'interleukine 6, d'interleukine 10 et de $\text{TNF } \alpha$ ou ont des ratios interleukine 10/ $\text{TNF } \alpha$ et interleukine 6/interleukine 10 élevés . Le pronostic est mauvais si les perturbations sont prolongées et si les taux sanguins restent élevés sur une longue durée ; mais si le taux d'interleukine 6 est très élevé et que l'évolution est rapidement favorable après la mise en route de

l'antibiothérapie, le pronostic n'est pas engagé. L'interleukine 6 fait partie des médiateurs clés jouant un rôle important dans la balance bénéfice/risque dans la cascade inflammatoire durant les infections systémiques.

Voici un schéma récapitulant la place de l'interleukine 6 dans la cascade inflammatoire [8] :



En ce qui concerne les données de la littérature, voici les principaux résultats des études réalisées sur l'interleukine 6 pour le diagnostic des infections néonatales:

	Valeurs seuils (pg/ml)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPN (%)	VPP (%)
Infection materno-fœtale					
de Bont (1994) [18]	500	80	78	-	-
Lehrnbecker (1995) [19]	150	69	91	-	-
Messer (1996) [20]	100	83,3	90,3	97	58,8
dosage avant H 12	100	100	89	100	49
Kuhn (1997) [21]	150	75	81,9	95,6	38,3
dosage avant H 12	229	90,3	85,1	98,9	37,8
Panero (1997) [22]	50	92	96	98	86
Dollner (1998) [23]	20	78	71	93	40
Berner (1998) [24]	100	87	93	97	76
Smulian (1999) [25]	25	93	71	93	93
Silveira (1999) [26]	32	90	43	79	67
Källmann(1999)[27]	135	97	70	98	63
Martin (2001) [28]	160	100	70	100	67
Bender (2008) [29]	250	57	94	88	76
Beceiro (2009) [30]	53	91	80	96	62,5
Sepsis secondaire					
Ng (1997) [12]	31	89	96	95	91
Kuster (1998) [31]	25	89,3	82,9	-	-
Caldas (2008) [32]	25,8	77,5	87	69	91,2

Pour les infections materno-fœtales tous les prélèvements ont été réalisés à l'admission en néonatalogie dès l'apparition des symptômes dans la première semaine de vie, sauf pour les

études de Lehrnbecher, Berner et Smulian où les dosages ont été réalisés au cordon. L'étude de Smulian est différente des autres car sa population est composée d'enfants nés prématurément et dans un contexte de chorio-amnionite chez les mères. Messer et Kuhn ont donné en plus les caractéristiques du dosage de l'interleukine 6 pour les prélèvements réalisés avant la deuxième heure de vie. Les valeurs seuils varient d'une étude à l'autre, conditionnant ainsi les taux de sensibilité, de spécificité et des valeurs prédictives. Nous notons que les valeurs prédictives négatives restent en majorité très élevées et supérieures à 90 %, ce qui confirme l'excellente valeur d'exclusion des infections bactériennes néonatales de l'interleukine 6 [3]. Cependant les moments de dosage de l'interleukine 6 sont différentes d'une étude à l'autre ce qui les rendent peu comparables. Pour les études sur les sepsis secondaires, les prélèvements sont réalisés dès l'apparition de symptômes cliniques pouvant faire évoquer une infection chez des enfants ayant plus de soixante-douze heures de vie.

Il a été démontré que l'utilisation de la CRP en association avec l'interleukine 6 permet un diagnostic précoce et la mise en route rapide du traitement [1, 20, 23, 32]. Beceiro et al [30] ont montré que l'association d'une interleukine 6 supérieure à 53 pg/ml et une CRP supérieure à 13,3 mg/l est la meilleure pour prédire une infection avec une spécificité de 100 % et une valeur prédictive positive de 100 %. Si l'interleukine seule est utilisée, sa valeur doit être supérieure à 96 pg/ml. Magudumana et al [33] ont aussi retrouvé que les meilleurs prédicteurs d'infection néonatale sont la combinaison d'une interleukine 6 réalisée dès le début des signes, avec un dosage de la CRP vingt-quatre heures plus tard (valeur prédictive positive de 97,7 %). Dollner et al [34] abondent également dans ce sens en montrant que le diagnostic d'infection néonatale est vraiment amélioré grâce à la combinaison CRP et interleukine 6 : la sensibilité est de 85 % et la spécificité de 62 % pour

une CRP supérieure ou égale à 10 mg/l et une interleukine 6 supérieure ou égale à 20 pg/ml ; une CRP inférieure à 10 mg/l et une interleukine 6 inférieure à 20 pg/ml éliminent fortement l'infection (rapport de vraisemblance de 0,07). Laborada et al [35] retrouvent que le meilleur test initial (soit à H0) est la combinaison d'une CRP supérieure à 10 mg/l et d'une interleukine 6 supérieure à 18 pg/ml (sensibilité = 89 %, spécificité = 73 %, VVP = 70 %, VPN = 90 %), et qu'à H 24 seule la CRP est un bon marqueur (sensibilité = 89 %, spécificité = 94 %).

La procalcitonine a également été évaluée pour le diagnostic des infections materno-fœtales. Elle fait partie des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et est produite par les hépatocytes et les monocytes. En cas d'infection, elle commence à s'élever quatre heures après l'exposition aux agents bactériens, pour atteindre un pic six à huit heures plus tard. Sa cinétique est intermédiaire entre celle des cytokines et celle de la CRP [4]. Cependant chez le nouveau-né, il y a une augmentation physiologique et rapide de la procalcitonine en postnatal, avec un taux pouvant aller de 4 à 20 µg/l, pendant quarante-huit heures. Le taux maximal est atteint au bout de dix-huit à trente heures de vie [4, 6, 29, 36]. C'est ce qui limite l'utilisation de la procalcitonine pour le diagnostic des infections néonatales précoces car son interprétation est difficile du fait de cette hausse physiologique. Les autres facteurs pouvant influencer son taux sont les syndromes de détresse respiratoire et l'instabilité hémodynamique [36].

Le but de notre étude est de réaliser une évaluation des pratiques du service depuis la disponibilité de l'interleukine 6. En effet la Maternité Régionale Universitaire de Nancy a acquis en 2009 un nouvel automate pour la réalisation des dosages du triple test (test réalisé au début du deuxième trimestre de grossesse pour estimer le risque de trisomie 21). Cet automate permet de réaliser le dosage de l'interleukine 6. Un protocole a déjà été établi

pour le diagnostic de ces infections néonatales, materno-fœtales ou secondaires. En intégrant ce marqueur dans notre protocole, notre pratique est-elle améliorée? Avons-nous une meilleure sensibilité et spécificité pour le diagnostic des infections néonatales ?

En effet le diagnostic certain d'infection materno-fœtale est quelque fois difficile à mettre en évidence. Nous traitons souvent pour une « suspicion d'infection » devant l'absence de preuve bactériologique (prélèvement souvent décapité par l'antibiothérapie maternelle). Nous anticipons que l'interleukine 6 nous permet de traiter de façon plus spécifique ces enfants pour lesquels ne pas traiter reviendrait à mettre en jeu le pronostic vital. Cependant en utilisant l'interleukine 6 nous pouvons être confrontés à deux situations d'échec pour les infections materno-fœtales à cause de sa demi-vie très brève [1, 3]. En effet si l'infection débute in utero, nous pouvons manquer le pic lorsque le dosage est réalisé en postnatal. Il en est de même si le dosage est réalisé trop tôt.

En pratique, l'interleukine 6 a beaucoup été étudiée pour le diagnostic des infections materno-fœtales mais peu pour les sepsis secondaires. Dans ces cas là, l'objectif est de traiter le plus tôt possible pour diminuer la morbidité de ces infections qui concerne le plus souvent les prématurés, mais le pronostic vital est moins immédiatement engagé ce qui retarde parfois la mise en route du traitement. Ainsi, cette étude apportera une information complémentaire non disponible actuellement en démontrant la bonne sensibilité de l'interleukine 6 pour le diagnostic et l'indication du traitement de ces infections secondaires.

Au total le but de cette étude pilote d'évaluation des pratiques du service est de démontrer :

- la spécificité du dosage de l'interleukine 6 pour le diagnostic des infections materno-fœtales, permettant ainsi de traiter de façon plus ciblé

- la sensibilité du dosage de l'interleukine 6 pour les infections secondaires, permettant ainsi de traiter le plus rapidement possible
- la validation du seuil théorique de positivité par rapport à notre pratique.

Ainsi nous pourrions mettre en place les modalités pour la réalisation d'une étude prospective.

METHODES

1. Population

Cette étude est réalisée sur une cohorte d'enfants nés à la Maternité Régionale Universitaire A. Pinard à NANCY. Tous les enfants ayant bénéficié d'un dosage d'interleukine 6 dans le cadre d'une suspicion d'infection materno-fœtale ou de sepsis secondaire du 01/01/2010 au 31/04/2010 sont inclus. Ces enfants ont été soit hospitalisés dans le service de néonatalogie, soit auprès de leur mère en secteur mère-enfant.

2. Critères d'évaluation

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'interleukine 6 faite à la naissance ou à huit heures de vie dans les infections materno-fœtales, ou dès l'apparition des symptômes pour les sepsis secondaires. Ces données seront comparées à celles de la CRP. Chaque enfant est son propre témoin. Les critères d'évaluation secondaire sont les critères qui peuvent influencer le taux d'interleukine 6.

3. Protocole de soins du service

a) Contexte d'infection materno-fœtale

Un protocole de soins concernant la prise en charge des enfants suspects d'infection materno-fœtale a été établi depuis plusieurs années. Il s'appuie sur les recommandations de l'ANAES qui a établi des facteurs de risques anamnestiques majeurs ou mineurs. Ces critères sont :

- soit majeurs (fortement liés à une infection néonatale, peu fréquents)

- tableau évocateur de chorio-amnionite
- jumeau atteint d'une infection materno-fœtale
- température maternelle avant ou en début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- prématurité spontanée < 35 SA
- durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures
- rupture prématurée des membranes avant 37 SA
- en dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète
 - un antécédent d'infection materno-fœtale à streptocoque B
 - un portage vaginal de streptocoque B chez la mère
 - une bactériurie à streptocoque B chez la mère pendant la grossesse
- soit mineurs (peu liés à une infection néonatale mais relativement fréquents)
 - durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux entre 12 et 18 heures
 - prématurité spontanée entre 35 et 37 SA
 - anomalie du rythme cardiaque fœtal ou asphyxie fœtale non expliquée
 - liquide amniotique teinté ou méconial

L'indication de l'antibiothérapie est soit d'emblée (tableau de chorio-amnionite, prématurité < 34 SA associée à un critère majeur ou mineur, association de 4 critères tel qu'un liquide méconial épais ou un prélèvement vaginal positif au streptocoque B, une RPM ≥ 18 heures, une fièvre maternelle et une antibioprophylaxie incomplète), soit secondaire en cas de présence de facteur de risque majeur ou mineur.

Dans les cas de suspicion d'infection sans mise en route immédiate d'antibiothérapie, nous réalisons une aspiration gastrique en salle de naissance pour obtenir une documentation

bactériologique, associé à un bilan biologique comprenant une CRP et une numération formule sanguine à 8 heures et 24 heures de vie. L'interleukine 6 est réalisée seulement à 8 heures de vie, du fait de sa demi-vie très brève. L'hémoculture est réalisée si nous avons mis en route des antibiotiques.

En cas d'indication d'antibiothérapie dès la naissance, le bilan biologique comprenant une CRP, une interleukine 6 et une numération formule sanguine est réalisé à H0 avec le bilan bactériologique (aspiration gastrique et hémoculture).

Pour définir les enfants infectés, nous nous sommes basés sur la clinique, la CRP associée à la numération formule sanguine, et sur la bactériologie. L'interleukine 6 n'a pas été prise en compte. Les signes cliniques évocateurs d'infection materno-fœtale sont les suivantes :

- fièvre ($>37^{\circ}\text{C}$) ou hypothermie ($<35^{\circ}\text{C}$), ou en cas de réglage automatique de l'incubateur, modificateur de la température de régulation
- signes hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration cutané, hypotension
- signes respiratoires : geignement, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire
- signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, trouble du tonus, trouble de la conscience, convulsions

Les enfants sont classés selon quatre groupes :

1. **Sepsis clinique avec preuve bactériologique** : c'est le groupe de l'infection materno-foétale certaine, confirmée par une hémoculture positive
2. **Sepsis clinique sans germe retrouvé** : le tableau clinique et l'évolution de l'enfant sont évocateurs d'infection alors que l'hémoculture est restée négative, et l'aspiration gastrique est positive ou non
3. **Colonisation** : l'aspiration gastrique est positive alors qu'il n'y a ni signe clinique, ni perturbation biologique
4. **Absence d'infection** : l'absence ou l'amélioration des signes cliniques, l'absence d'anomalie biologique et la négativité des prélèvements bactériologiques permettent d'éliminer l'infection bactériologique.

Les enfants du groupe 1 et 2 sont traités par une antibiothérapie pendant 8 jours. En cas de colonisation, seuls les enfants prématurés sont traités, pendant une durée de 5 jours.

b) Contexte de sepsis secondaire

Pour définir les sepsis secondaires, nous nous sommes appuyés sur les critères du Center of Disease Control d'Atlanta [37] :

- Septicémie : présence d'au moins un signe clinique (température < 37°C ou > 38°C, apnée, bradycardie) associé à au moins un des critères suivants (au moins une hémoculture positive à un germe pathogène, au moins deux hémocultures positives pour un germe de la peau, au moins une hémoculture positive pour un germe de la peau s'il existe un cathéter intra-vasculaire et que le médecin a mis en route un traitement antibiotique). Les germes pathogènes sont *Staphylococcus aureus*, les

Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, les levures alors que les germes commensaux sont les Staphylocoques à coagulase négatif.

- Pneumopathie : présence d'au moins deux des signes ou symptômes suivants (apnée, bradycardie, tachycardie, toux, ronchi, sibilants) et un autre critère (augmentation des sécrétions bronchiques, expectorations purulentes ou modifiées, hémoculture positive, isolement d'un germe à l'aspiration trachéale, isolement d'un virus dans les sécrétions respiratoires). La radiographie pulmonaire doit montrer une infiltration nouvelle ou progressive, une cavitation, une condensation ou un épanchement pleural.
- Infection urinaire :
 - dans le cas d'une bactériurie symptomatique : présence d'au moins un des signes ou symptômes suivants sans cause identifiée (température > 38°C ou < 37°C, apnée, bradycardie, dysurie, léthargie, vomissement) et au moins un autre élément (au moins une croix de nitrite et/ou de leucocyte à la bandelette urinaire, leucocyturie > 10^4 /ml, présence de germes à l'examen direct à la coloration de Gram, au moins deux cultures positives au même germe $\geq 10^3$ /ml, une culture positive à un seul germe quelle que soit la concentration avec un traitement antibiotique à visée urinaire déjà débuté, diagnostic d'infection urinaire par le médecin, traitement antibiotique adapté mis en route par le médecin). Il est signalé que le recueil des urines par une poche n'est pas sûr et devrait être confirmé par une ponction suspubienne.
 - dans le cas d'une bactériurie asymptomatique : chez un patient non symptomatique qui n'a pas été sondé depuis au moins 8 jours, deux cultures positives identiques $\geq 10^5$ /ml avec pas plus de deux germes.

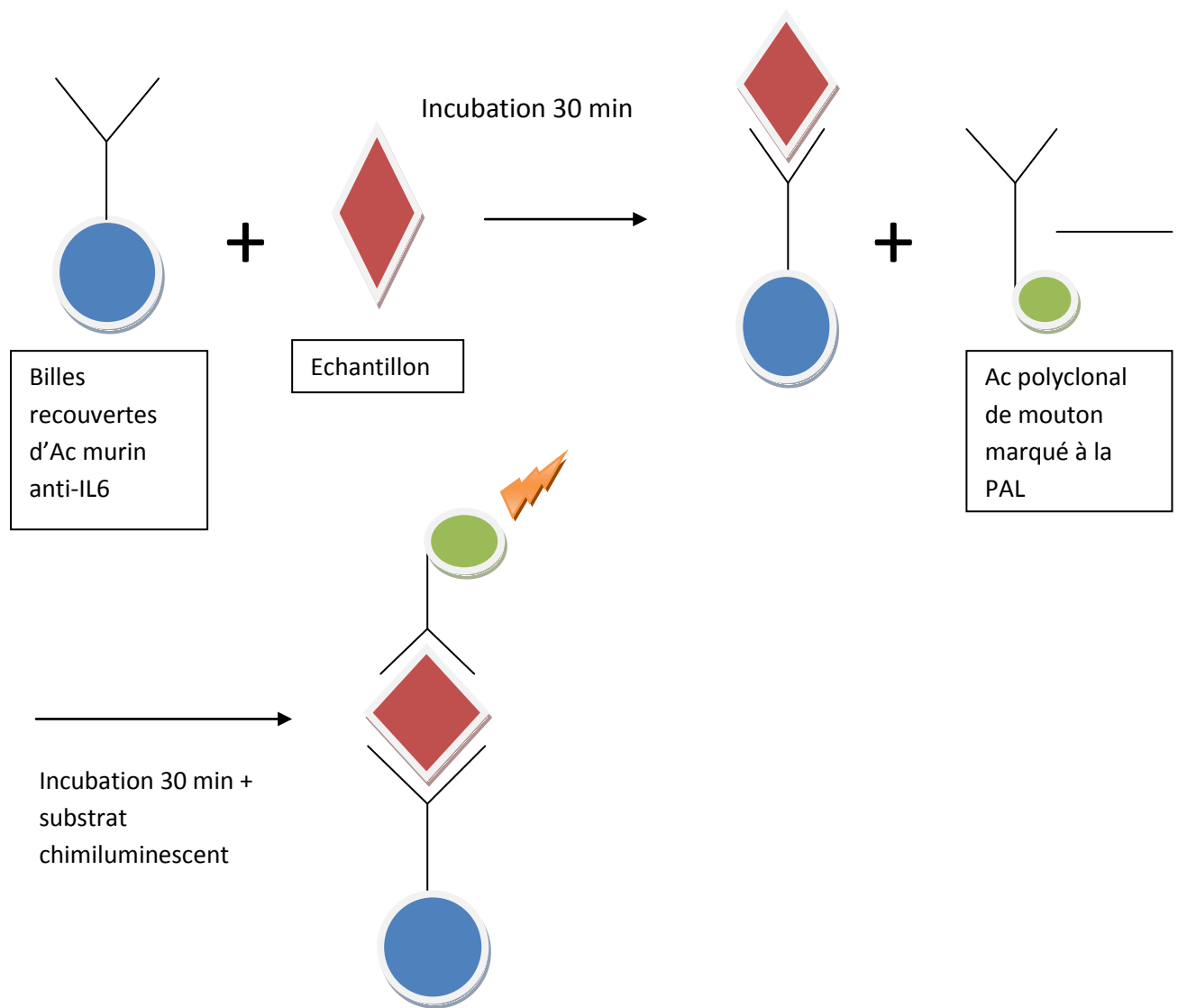
- Sepsis clinique : présence d'au moins un signe clinique (température $<37^{\circ}\text{C}$ ou $>38^{\circ}\text{C}$, apnée, bradycardie), sans hémoculture positive, absence d'une infection d'un autre site et mise en route d'une antibiothérapie par le médecin pour sepsis.
- Entérocolite ulcéro-nécrosante : présence d'au moins deux signes ou symptômes sans autre cause retrouvée (vomissement, distension abdominale, résidus gastriques) avec du sang dans les selles (macroscopique ou Hémocult® positif) et présence d'au moins un critère radiologique (iléus, pneumatose intestinale, pneumopéritoine).
- Omphalite : il faut soit un érythème ombilical et des sécrétions purulentes, soit un érythème associé à des sécrétions séreuses, et une culture du drainage ou d'une aspiration à l'aiguille, ou d'une hémoculture positive.
- Infection sur cathéter : présence d'au moins un signe ou symptôme sans autre cause (température $< 37^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$, apnée, bradycardie, somnolence, érythème, douleur, chaleur au point d'entrée du cathéter) et au moins 15 UFC à la culture semi-quantitative de Maki ou 1000 UFC/ml à la culture quantitative de Cléri ou Brun-Buisson du cathéter avec absence d'hémoculture positive.

Donc dès l'apparition de signe clinique pouvant faire évoquer une infection secondaire, nous réalisons un bilan biologique avec le dosage de la CRP, de l'interleukine 6 et une numération formule sanguine. L'hémoculture est réalisée soit d'emblée, soit avant la mise en route des antibiotiques s'il y a un syndrome inflammatoire biologique. En cas de forte suspicion clinique, les antibiotiques sont quand même débutés même en l'absence d'argument biologique. Il n'y a pas de nouveau dosage de l'interleukine 6 en cas de contrôle biologique.

4. Principe de dosage de l'interleukine 6

Le dosage est réalisable sur du sérum ou du plasma hépariné. Le prélèvement se fait dans trois microtubes bleus (soit 600 microlitres au minimum) qui sont acheminés à température ambiante vers le laboratoire pour être centrifugés le plus rapidement possible et être analysés. Si les prélèvements sont réalisés la nuit où le personnel est moindre et/ou moins formé à l'automate, ils sont conservés non centrifugés à + 4°C. Si l'analyse est effectuée plus de huit heures après le prélèvement, les microtubes sont centrifugés et le plasma ou le sérum est congelé à moins 20 °C.

Le dosage se base sur une immunoanalyse en chimiluminescence avec une amplification enzymatique en phase solide. L'automate est l'Immolute 2000^R (Siemens) qui utilise comme support solide des billes de polystyrène recouvertes d'anticorps monoclonaux murins anti-interleukine 6. Les billes sont mises en incubation avec le sérum pendant trente minutes où la réaction anticorps/antigène se fait. Dans un deuxième temps sont rajoutés des anticorps polyclonaux de mouton marqués à la phosphatase alcaline. Le tout est mis en incubation trente minutes avec un substrat chimiluminescent. Le réactif non lié est séparé par centrifugation. Pour le marqueur lié, une lumière est émise lorsque ce substrat chimiluminescent réagit avec la phosphatase alcaline fixée sur la bille. La quantité de lumière émise est proportionnelle à la quantité d'interleukine 6 à analyser présente initialement dans l'échantillon. Cette émission de lumière est détectée par le tube photomultiplicateur, et le résultat est calculé pour chaque échantillon.



Le seuil de détection est de 2 pg/ml. La limite supérieure de dosage est de 1000 pg/ml : si un résultat est supérieur à 1000 pg/ml, il est nécessaire de réaliser des dilutions supplémentaires pour obtenir le chiffre exact.

Concernant l'automate une calibration est réalisée deux fois par jour en fonction de la chimiluminescence du réactif. Les paramètres sont contrôlés sur deux niveaux (exactitude et imprécision). Le coefficient de variabilité est réajusté chaque jour.

Des interférences sont possibles si la bilirubinémie est supérieure à 200 mg/l (342 µmol/l), si l'hémolyse est supérieure à 0,55 g/dl, si le taux de triglycéride est supérieur à 3 g/dl. Il n'y a pas d'interférence avec la Vancomycine^R, le Claforan^R, l'Amiklin^R et le Soluvit^R.

Un dosage d'interleukine 6 coute 37,80 euros (contre 1,94 euros le dosage de CRP)

5. Analyse statistique

L'analyse descriptive présente les variables qualitatives en effectif et pourcentage, et les variables quantitatives avec la médiane et l'étendue, du fait d'une distribution non gaussienne de ces variables. En analyse bivariée, les variables qualitatives ont été comparées par le test de Khi-2 ou le test exact de Fisher le cas échéant ; et les variables quantitatives par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Nous avons effectué des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) afin de déterminer le seuil le plus discriminant pour le diagnostic des infections materno-fœtales et des infections secondaires. Nous avons calculé la sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative en fonction du seuil déterminé. Le seuil retenu est celui qui permettait d'avoir une aire sous la courbe maximale.

Le risque de première espèce a été fixé à 5%.

6. Ethique

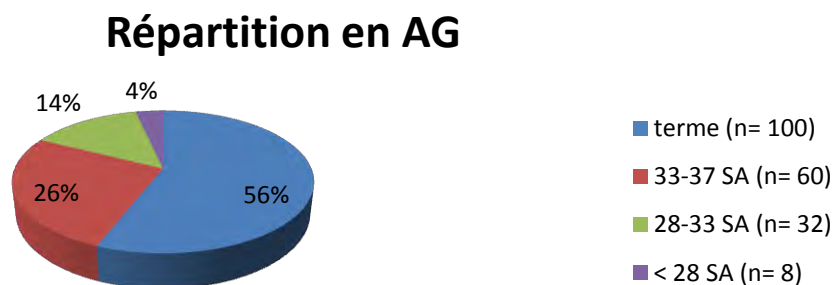
Cette étude a été approuvée par la CREEM (Commission de Recherche d'Ethique et d'Enseignement de la Maternité).

RESULTATS

A. Les infections materno-fœtales

1. Description de la population générale

Notre population comprend 127 enfants nés à terme et 100 enfants nés prématurés. La répartition en âge gestationnel est la suivante :



Il y a 91 % de singleton, 7 % de jumeaux et 3 % de triplés.

L'adaptation néonatale est bonne à cinq minutes de vie quelque soit l'âge gestationnel avec un score d'apgar moyen à 8,05 pour les enfants prématurés et 8,58 pour les enfants nés à terme.

Dans les facteurs de risques anténatals, il y a une différence significative entre les prématurés et les enfants nés à terme pour l'existence d'une rupture prématurée des membranes ($p=0,0099$).

Le liquide amniotique est clair dans la majorité des cas chez les prématurés (94,6 %), il y a plus de cas de liquide teinté ou méconial chez les enfants nés à terme (32 % contre 5,4 % chez les prématurés) et de manière significative ($p < 0,0001$). Ceci est lié au fait que nous

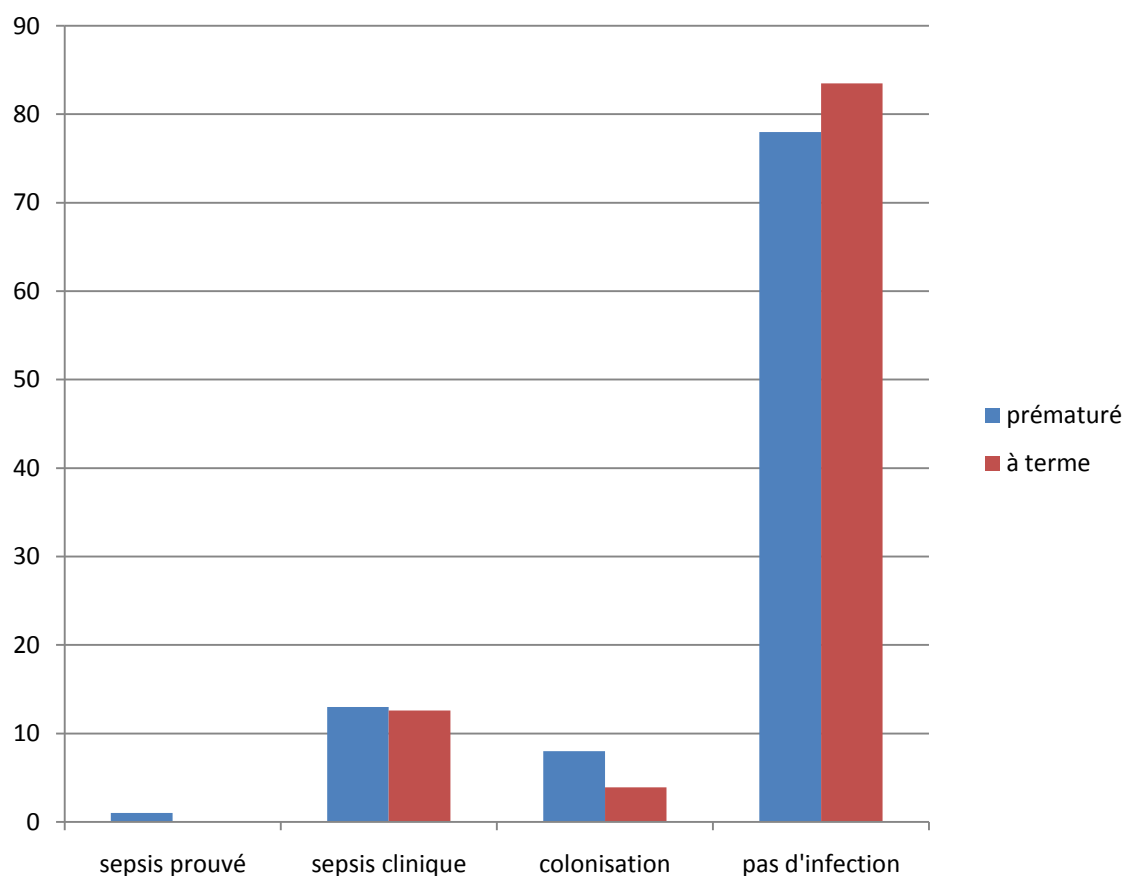
voyons très peu de liquide méconial chez les enfants prématurés sauf en cas de très grande souffrance.

Les enfants nés à terme présentent plus d'anomalie du rythme cardiaque fœtale (ralentissement, bradycardie ou tachycardie) : 45,7 %, $p = 0,0002$.

Les enfants ont donc été classés en quatre groupes selon les critères cliniques, biologiques et bactériologiques :

	Prématurés	Enfants à terme	Total
	N=100	N=127	
Sepsis prouvé	1 (1 %)	0	1 (0,4 %)
Sepsis clinique	13 (13 %)	16 (12,6 %)	29 (13 %)
Colonisation	8 (8 %)	5 (3,9 %)	13 (5,6 %)
Pas d'infection	78 (78 %)	106 (83,5 %)	184 (81 %)

En comparant les deux populations d'enfants prématurés et nés à terme, il n'y a pas de différence significative dans chaque sous-groupe. Voici la classification de la population selon le diagnostic d'infection ou non :



2. Description de la population avec un sepsis prouvé ou clinique

a) Facteurs de risques anténatals

Les contextes possibles nous ayant conduit à la réalisation d'un bilan infectieux dans notre population sont les suivantes :

	Prématurés	Enfants nés à terme
Prématurité isolée	50 (61,7 %)	—
Présence d'au moins un facteur de risque majeur	0	1 (0,8 %)
Présence d'au moins un facteur de risque mineur	31 (38,3 %)	81 (68,6 %)

Pour mémoire les facteurs de risques majeurs sont un tableau évocateur de chorio-amnionite, un jumeau atteint d'une infection materno-fœtale, une température maternelle avant ou en début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$, une prématurité spontanée < 35 SA, une durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures, une rupture prématurée des membranes avant 37 SA, la présence de streptocoque B au prélèvement vaginal ou à l'ECBU sans antibioprophylaxie maternelle complète ; les facteurs de risque mineurs sont : une durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux entre 12 et 18 heures, une prématurité spontanée entre 35 et 37 SA, une anomalie du rythme cardiaque fœtal ou une asphyxie fœtale non expliquée, un liquide amniotique teinté ou méconial.

b) Symptômes cliniques

Les fréquences des symptômes cliniques en faveur d'une infection retrouvés chez les enfants des groupes 1 et 2 sont les suivantes:

Symptômes cliniques	Prématurés N=14	Enfants nés à termes N=16
Détresse respiratoire	7 (50 %)	11 (68,8 %)
Troubles hémodynamiques	7 (50 %)	4 (25 %)
Troubles thermiques	2 (14 %)	4 (25 %)
Troubles neurologiques	1 (7 %)	2 (12,5 %)

Les prématurés présentent plutôt des symptômes respiratoires et hémodynamiques alors que les enfants nés à terme présentent surtout une détresse respiratoire. Mais il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes d'enfants.

c) Ecologie bactérienne

Dans toute la population les germes retrouvés dans les différents prélèvements bactériologiques maternels ou néonataux sont en majorité le Streptocoque B et l'E. coli :

Germes	PV	ECBU	Aspiration	Hémoculture
		maternelle	gastrique	néonatale
Streptocoque B	50 (22 %)	6 (3 %)	7 (3 %)	0
E. coli	13 (6%)	6 (3 %)	16 (7 %)	0
Autres	35 (15 %)	4 (2 %)	11 (5 %)	2 (1 %)
multiples	9 (4 %)	0	0	0

Les ECBU chez les mères n'ont pas été réalisés de façon systématique donc les résultats pour cette partie ne sont pas exhaustifs.

Les autres germes retrouvés quelque soit le prélèvement bactériologique sont très diversifiés. Ce sont : Haemophilus influenzae et parainfluenzae, Candida albicans et glabrata, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus F, Enterococcus, Morganella morganii, Gardnerella vaginalis, Streptococcus viridans, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Citrobacter koseri, Proteus mirabilis et Ureaplasma urealyticum.

En comparant les prématurés et les enfants nés à terme, voici les différents germes retrouvés en fonction de la présence d'une infection confirmée ou suspectée (groupe 1 et 2) et d'une colonisation :

Germes	Prématurés		Enfants nés à terme	
	Groupes 1 et 2	Groupe 3	Groupes 1 et 2	Groupe 3
	N = 14	N = 8	N = 16	N = 5
Streptocoque B	1 (7,1 %)	0	4 (25 %)	2 (40 %)
E. coli	3 (21,4 %)	3 (37,5 %)	2 (12,5 %)	2 (40 %)
Autres	1 (7,1 %)	4 (50 %)	2 (12,5 %)	1 (20 %)

Les enfants nés à terme sont beaucoup plus infectés ou colonisés par du Streptocoque B et de manière significative ($p < 0,02$ pour les infections, $p < 0,001$ pour les colonisations). Concernant l'E. coli, les prématurés s'infectent plus avec ce germe que les enfants nés à terme ($p < 0,02$). Les autres germes retrouvés chez les enfants prématurés sont : Candida albicans dans le groupe sepsis (n=1); Haemophilus influenzae (n=1), Staphylococcus haemolyticus (n=1) et Streptococcus viridans (n=2) dans le groupe colonisation. Chez les enfants nés à terme, nous avons retrouvé : Haemophilus influenzae (n=1) et Candida albicans (n=1) dans le groupe sepsis; Haemophilus parainfluenzae (n=1) dans le groupe colonisation.

3. Valeurs de l'interleukine 6 en fonction de la présence ou non d'infection

Les médianes des valeurs de l'interleukine 6 dans les groupes 1 et 2 (sepsis prouvé et sepsis clinique) dans toute la population sont les suivantes :

	N	médiane	mini	Maxi
IL 6 H0	16	995,5	52	7978
IL 6 H8	15	380	11	2119

Pour les groupes 3 et 4 (colonisation et absence d'infection), les médianes des valeurs de l'interleukine 6 sont les suivantes :

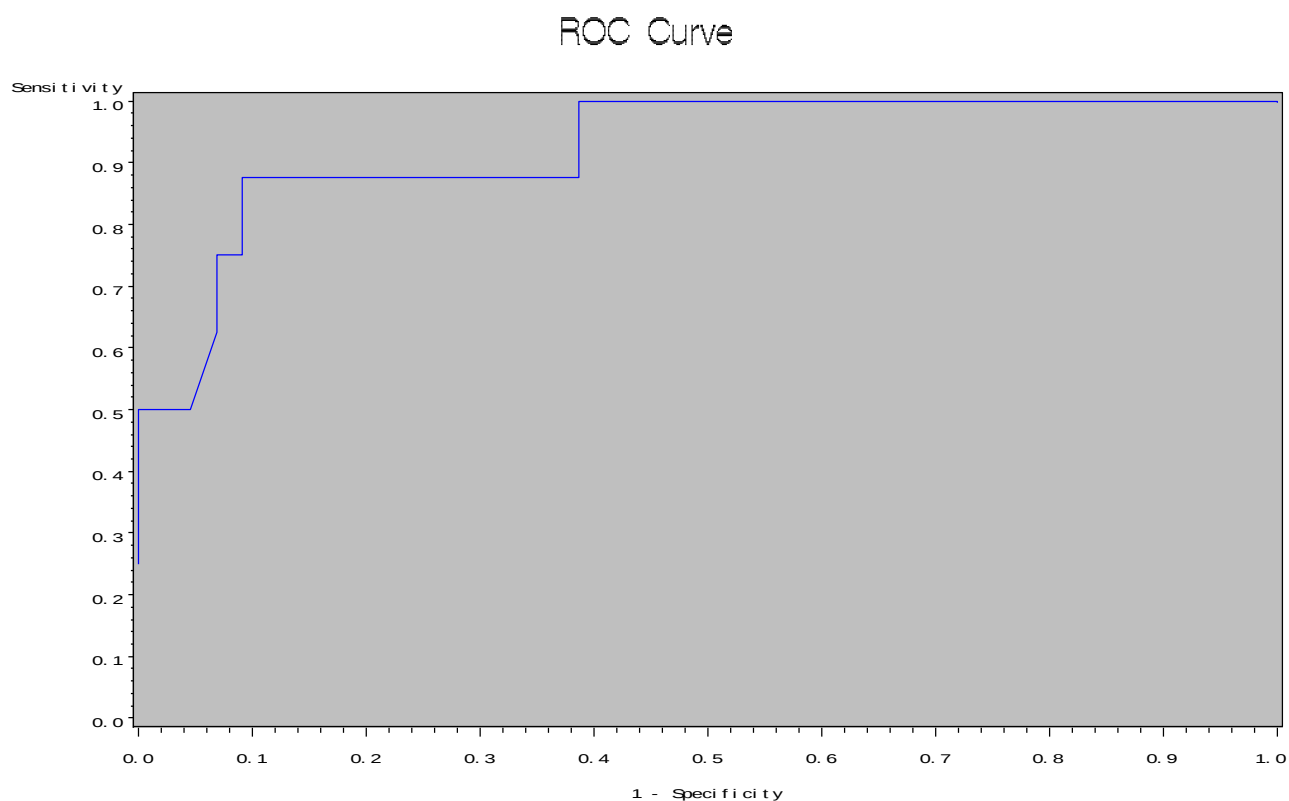
	N	moyenne	médiane	mini	Maxi
IL 6 H0	67	88	50	0	497
IL 6 H8	130	37	14	0	588

L'interleukine 6 est bien corrélée à l'infection néonatale : en effet les enfants présentant un sepsis prouvé ou clinique ont un taux d'interleukine 6 bien plus élevé que les enfants non infectés (dans les cas de colonisation ou de non infection), et de manière significative ($p < 0,0001$).

4. Seuil de positivité

Des courbes ROC ont été réalisées pour déterminer le seuil de positivité de l'interleukine 6 pour notre population. Etant donné que celle-ci est composée d'enfants prématurés et d'enfants nés à terme, nous avons décidé d'établir un seuil pour chacun. Ainsi nous avons deux groupes homogènes et il n'y a pas l'effet de l'âge gestationnel.

La courbe ROC pour les enfants prématurés est la suivante :



Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant 92.0

Pairs 352

c 0.926

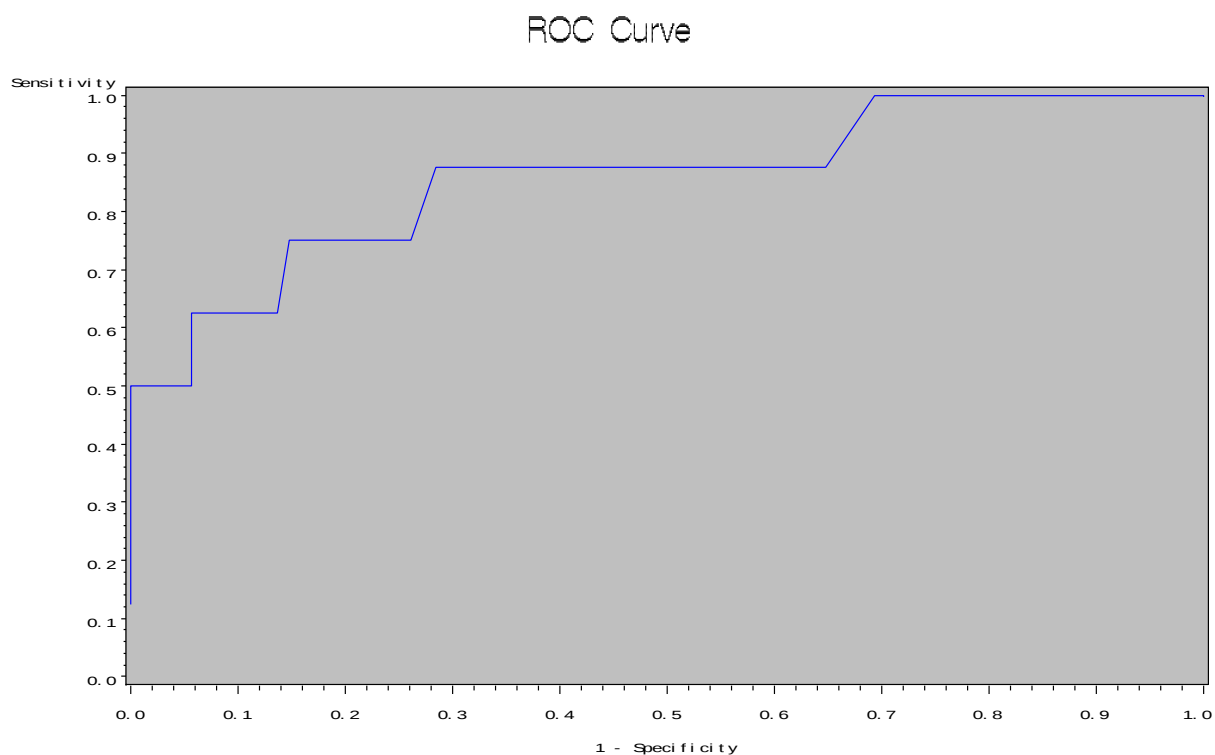
239 < Seuil pour les prématurés = 250 ≤ 262

Le seuil de positivité de l'interleukine 6 retenu chez les prématurés à H0 pour le diagnostic d'infection materno-fœtale est de 250 pg/ml. L'aire sous la courbe est de 0,926, ce qui veut dire que le dosage de l'interleukine 6 à H0 chez les enfants prématurés est très informatif.

Avec ce seuil les caractéristiques du dosage sont les suivantes :

Sensibilité	87,5 %
Spécificité	90,9 %
Valeur prédictive positive	63,6 %
Valeur prédictive négative	97,6 %

La courbe ROC pour les enfants nés à terme est la suivante :



Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant 83.2

Pairs 704

c 0.855

Pour les enfants nés à terme, nous n'avons pas pu mettre en évidence de seuil de positivité pour l'interleukine 6. L'aire sous la courbe est calculée à 0,855, donc le dosage de l'interleukine 6 à huit heures de vie chez les enfants nés à terme est moyennement informatif.

5. Analyse bivariée

a) Chez les prématurés

Nous avons recherché les variables associées au taux d'interleukine 6 à H0 chez les prématurés. Dans un premier temps nous avons étudiés les données anténatales :

Variables	N	Médiane IL 6 (pg/ml)	Mini (pg/ml)	Maxi (pg/ml)	Valeur de p
Apgar < 7 à 5 min	16	98	4	2317	0,08
Hyperthermie maternelle	5	189	22	497	0,34
RPM					0,95
12-18 h	12	98	12	1000	
>18 h	33	49,5	4	1349	
0	39	57	0	3062	
<12 h	16	88	32	262	
OPPE					0,68
12-18 h	8	98	21	1000	
>18 h	27	61	12	3062	
<12 h	42	58,5	7	2317	
Chorio-amnionite	5	189	22	1000	0,33
Diabète gestationnel	5	29	4	1000	0,5
Liquide amniotique					
Clair	87	52	0	2317	0,2
Teinté/méconial	5	93	22	1000	0,62
Sanglant	6	99	60	3062	0,14
ARCF	22	84	4	1000	0,6

Aucun facteur anténatal n'est associé de manière significative à l'interleukine 6 réalisée à H0 chez les enfants prématurés. Le seul marqueur qui tend vers la significativité est la mauvaise adaptation néonatale avec un apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie ($p=0,08$).

Nous avons ensuite étudié les éléments du diagnostic (clinique, biologique et bactériologique) :

Variables	N	Médiane IL 6 (pg/ml)	Mini (pg/ml)	Maxi (pg/ml)	Valeur de p
Détresse respiratoire	45	88	9	2317	0,04
Troubles hémodynamiques	22	146,5	22	1349	0,03
Troubles thermiques	5	131	32	1344	0,4
GB > 25000	5	520,5	32	1349	0,44
Germes à l'AG					0,18
absence	83	54	0	2317	
Strepto B	1				
E. coli	9	1000	49	3062	
Autres	7	95,5	60	131	
antibiothérapie	60	88	7	3062	0,004
Décès	7	61,5	60	63	0,81
Au total					0,001
Sepsis prouvé	1	60			
Sepsis clinique	13	1000	239	3062	
Colonisation	8	54	49	131	
Pas d'infection	78	45	0	497	

Pour les signes cliniques initiaux, la détresse respiratoire et les troubles hémodynamiques sont associés de manière significative à l'interleukine 6 chez les prématurés à H0 ($p= 0,04$ et $p= 0,03$ respectivement).

b) Chez les enfants nés à terme

Chez les enfants nés à terme nous avons recherché les variables associées au taux d'interleukine 6 à H8. Voici le tableau regroupant les données anténatales chez ces enfants :

Variables	N	Médiane IL 6 (pg/ml)	Mini (pg/ml)	Maxi (pg/ml)	Valeur de p
Apgar < 7 à 5 min	14	30	11	36	0,73
Hyperthermie maternelle	15	562,5	63	1333	0,09
OPPE					0,79
12-18 h	10	79,5	38	121	
>18 h	27	173	7	472	
<12 h	69	52	0	1333	
Liquide amniotique					
Clair	85	18	0	2119	0,71
Teinté / méconial	40	19	0	660	0,54
ARCF	58	84	17	991	0,89

Chez ces enfants aucun marqueur anténatal n'est associé de manière significative à l'interleukine 6 réalisée à H8. L'hyperthermie maternelle et la mise en route d'une

antibiothérapie maternelle sont les deux facteurs qui tendent vers la significativité ($p = 0,09$ et $p = 0,07$ significativement).

En ce qui concerne les éléments du diagnostic, voici les résultats :

Variables	N	Médiane IL 6 (pg/ml)	Mini (pg/ml)	Maxi (pg/ml)	Valeur de p
Détresse respiratoire	35	93	0	7978	0,13
Troubles hémodynamiques	8	212	63	3579	0,04
Troubles thermiques	7	3579	1000	7978	0,006
Troubles neurologiques	8	171	52	290	0,66
GB > 25000	28	89	12	1000	0,87
Germes à l'AG					0,23
absence	107	63	0	7978	
Strepto B	6	560,5	31	1333	
E. coli	7	52			
Autres	4	3579			
antibiothérapie	24	381	30	7978	0,001
Au total					0,002
Sepsis clinique	16	995,5	52	7978	
Colonisation	5	76	31	121	
Pas d'infection	106	50	0	472	

Pour les signes cliniques dans les premières heures de vie, les troubles thermiques et les troubles hémodynamiques sont associés de manière significative à l'interleukine 6 réalisée à H8 ($p = 0,006$ et $p = 0,04$ respectivement).

6. Cinétique de l'interleukine 6 par rapport à la CRP

Nous avons comparé les valeurs de l'interleukine 6 et de la CRP au moment du bilan initial chez les prématurés infectés (sepsis confirmé ou clinique), en prenant comme seuil de positivité celui établi par la courbe ROC (soit 250 pg/ml) pour l'interleukine 6 ; le seuil de positivité pour la CRP chez les enfants prématurés dans notre protocole est 7 mg/l :

	CRP H0 OU H8	CRP H24	CRP H48	IL 6 H0 OU H8
1	3,1 mg/l		27 mg/l	534 pg/ml
2	1,7 mg/l		1,4 mg/l	312 pg/ml
3	11,3 mg/l	22,5 mg/l		3062 pg/ml
4	0 mg/l		0 mg/l	285 pg/ml
5	1,5 mg/l		30,5 mg/l	415 pg/ml
6	2,6 mg/l	4,1 mg/l	2,2 mg/l	1349 pg/ml
7	1,6 mg/l	26,6 mg/l	15,9 mg/l	2317 pg/ml
8	1,9 mg/l			380 pg/ml
9	19,5 mg/l	113,2 mg/l	34,6 mg/l	1000 pg/ml

Neuf enfants prématurés parmi les enfants infectés (prouvés ou suspectés) ont une interleukine 6 initiale supérieure au seuil de 250 pg/ml. Sept enfants sur les neuf (soit 78 %) ont une interleukine 6 qui s'élève et se positive avant la CRP.

B. Les infections secondaires

1. Population

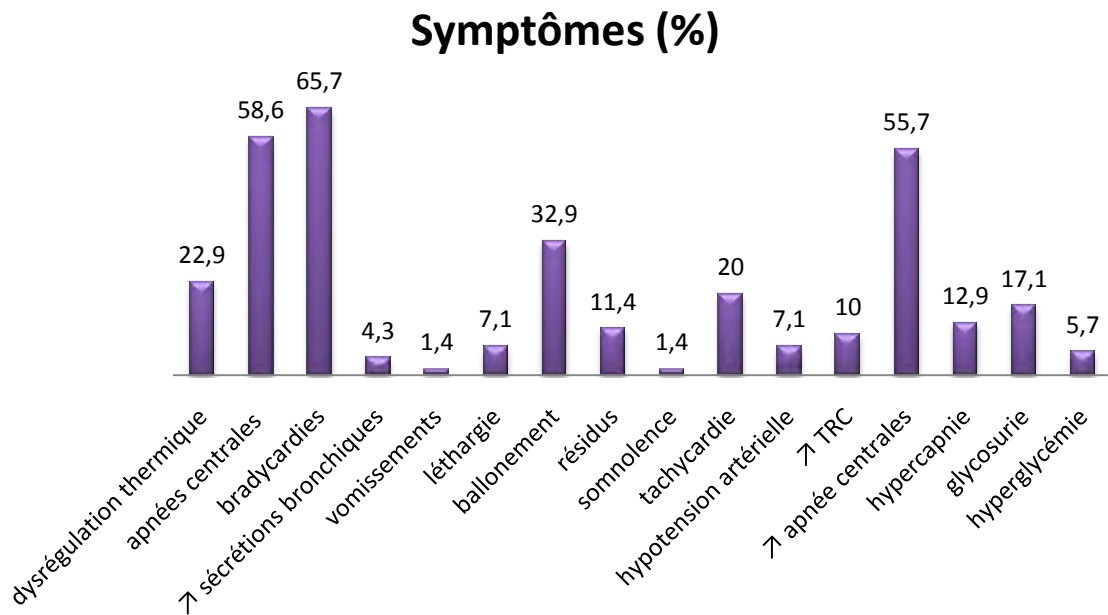
Durant la période d'étude, nous avons suspecté une infection secondaire à soixante-huit reprises. Notre population comprend tous les enfants hospitalisés dans notre service de néonatalogie durant cette période et un même enfant a pu avoir plusieurs bilans infectieux mais à des moments différents de son séjour.

Les âges gestationnels des enfants vont de 25 à 41 semaines d'aménorrhée. Mais il y a seulement deux enfants nés à terme qui sont compris dans notre population. Au moment de la suspicion d'infection, 30 % des enfants ont une assistance respiratoire et 78,6 % sont sous oxygène.

Sur les soixante-huit épisodes de suspicion d'infection, vingt-deux épisodes ont été confirmés. Un épisode est survenu chez un enfant né à terme, tous les autres sont survenus chez des enfants prématurés. Il y a eu dix-neuf cas de septicémie, trois cas de pneumopathie. Deux enfants ont eu deux épisodes de sepsis. L'infection est survenue à une médiane de vingt-huit jours, avec un minimum de quatre jours et un maximum de cinquante-huit jours

2. Analyse des éléments cliniques

Les symptômes nous ayant conduit à la réalisation d'un bilan infectieux sont les suivantes :



Les signes d'appel les plus fréquents sont l'apparition d'apnées centrales, l'augmentation du nombre d'apnées chez un enfant qui en faisait déjà, et l'apparition de bradycardies.

Lors des premiers signes nous faisant suspecter une infection, quarante-trois enfants (soit 61,4 %) avait un cathéter épicutanéocave en place, trois enfants (soit 4,3 %) avait un cathéter veineux ombilical, et sept enfants ont eu des symptômes moins de quarante-huit heures après le retrait d'un des deux types de cathéter.

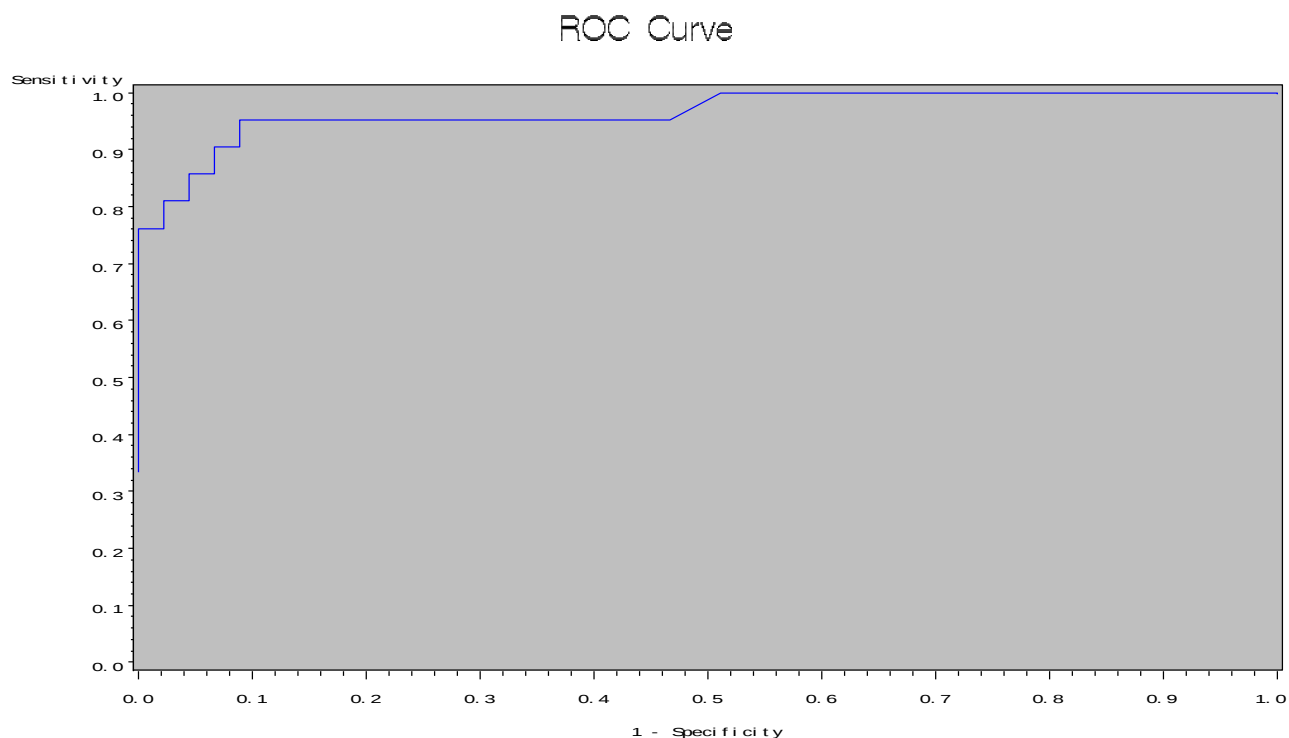
Nous avons recherché les symptômes cliniques qui s'associaient de manière significative à l'infection, quelque soit l'âge gestationnel :

Variables	Enfants infectés N = 22	Enfants non infectés N = 46	Valeur de p
Dysrégulation thermique	8 (36,4 %)	8 (17 %)	0,08
Apnée centrale	14 (63,6%)	27 (57,5 %)	0,62
Bradycardie	15 (68,2 %)	31 (66 %)	0,86
↗ sécrétions bronchiques	1 (4,6 %)	1 (2,1 %)	0,54
Léthargie	4 (18,2%)	1 (2,1 %)	0,03
Ballonnement abdominal	7 (31,8 %)	15 (31,9 %)	0,99
Résidus	2 (9,1%)	6 (12,8 %)	1
Tachycardie	7 (31,8 %)	7 (14,9 %)	0,1
Hypotension artérielle	3 (13,6 %)	2 (4,3 %)	0,16
↗ TRC	5 (22,7 %)	2 (4,3 %)	0,03
↗ apnées	14 (63,6 %)	25 (53,2 %)	0,41
Hypercapnie	4 (18,2 %)	5 (10,6 %)	0,39
Glycosurie	7 (31,8 %)	5 (10,6 %)	0,03
hyperglycémie	3 (13,6 %)	1 (2,1 %)	0,09
Matériel			
KTVO en place	1 (4,55 %)	2 (4,3 %)	
KTJ en place	17 (77,3 %)	26 (55,3 %)	
Retrait < 48 H	2 (9 %)	5 (10,6 %)	

Les éléments cliniques qui ont une valeur significative chez les enfants infectés sont la léthargie (p = 0,03), l'allongement du TRC (temps de recoloration cutané) (p = 0,03) et la présence d'une glycosurie (p = 0,03).

3. Seuil de positivité

Nous avons réalisé une courbe ROC chez les enfants prématurés pour définir un seuil de positivité de l'interleukine 6 pour le diagnostic des infections secondaires :



Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant 96.4

Pairs 945

c 0.966

179 < Seuil d'IL6 dans les infections nosocomiales du prématuré < 226

Le seuil de positivité retenu pour les infections nosocomiales chez les enfants prématurés de notre service est de 200 pg/ml. L'aire sous la courbe est de 0,966, ce qui signifie que le dosage de l'interleukine 6 réalisée à l'apparition des symptômes cliniques chez les enfants prématurés est très informatif.

Les caractéristiques pour ce seuil sont :

Sensibilité	95,2 %
Spécificité	91,1 %
Valeur prédictive positive	83,3 %
Valeur prédictive négative	97,6 %

Pour les enfants nés à terme, la courbe ROC n'a pas été réalisée du fait de leur faible nombre.

4. Analyse des éléments biologiques

Nous avons analysé la CRP en fonction des variables infection et interleukine 6 positive :

Variables	N	Médiane (mg/l)	Mini (mg/l)	Maxi (mg/l)	Valeur de p
Infection	22	14,5	0	122	<0,0001
IL 6 positive	16	11,95	3,4	122	<0,0001

La CRP s'élève bien de manière significative chez les enfants infectés. L'interleukine 6 est également corrélée de manière significative à la CRP : quand la CRP est élevée, l'interleukine 6 est également positive ($p < 0,0001$).

Nous avons également analysé l'interleukine 6 par rapport aux autres éléments biologiques :

Variables	N	Médiane (pg/ml)	Mini (pg/ml)	Maxi (pg/ml)	Valeur de p
GB < 5000/mm³	7	246	25	25 541	0,007
Plaquettes < 150000/mm³	20	197	0	25 541	0,0001
⌈ CRP	20	281,5	4	25 541	<0,0001

Quand l'interleukine 6 est positive, les autres marqueurs biologiques qui sont en faveur d'une infection de manière significative sont la leucopénie inférieure à $5000/\text{mm}^3$, la thrombopénie inférieure à $150\,000/\text{mm}^3$ et l'élévation secondaire de la CRP.

5. Cinétique de l'interleukine 6 par rapport à la CRP

Parmi les vingt-deux prématurés infectés, quinze enfants ont une interleukine 6 supérieur au seuil de positivité de 200 pg/ml que nous avons établi. Parmi ces quinze enfants, treize enfants ont une CRP déjà élevée (soit supérieure à 7 mg/l) :

	Interleukine 6 (pg/ml)	CRP (mg/l)	Elévation secondaire de la CRP
1	309	23,7	oui
2	494	80,6	oui
3	914	11,3	oui
4	25541	26,8	oui
5	226	3,4	oui
6	247	7,9	oui
7	5305	11,1	oui
8	272	11,9	oui
9	490	51,6	oui
10	842	10,2	oui
11	1000	17,8	oui
12	246	9,3	oui
13	252	122	non
14	229	12	oui
15	291	5,4	oui

Les enfants qui ont une interleukine 6 inférieur à 200 pg/ml ont une CRP déjà élevée dans quatre cas sur six, voire qui n'augmente plus :

	Interleukine 6 (pg/ml)	CRP (mg/l)	Elévation secondaire de la CRP
16	115	0	oui
17	179	34,7	oui
18	31	17	oui
19	82	92,9	non
20	4	5,4	oui
21	34	55,3	non

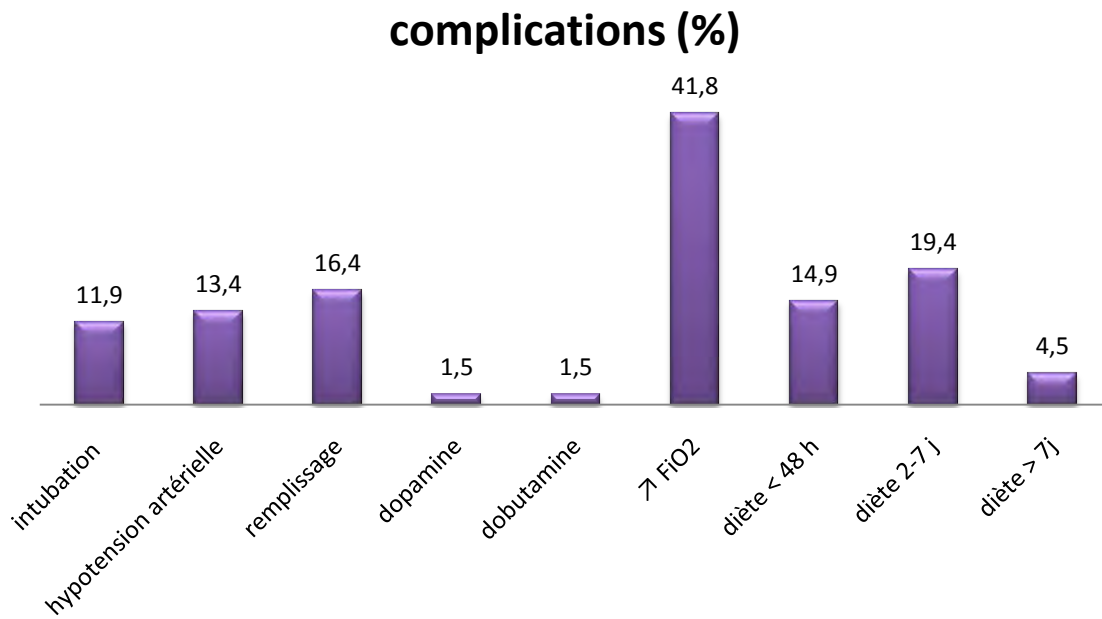
6. Ecologie bactérienne

Sur les dix-neuf cas de septicémie, dix-huit hémocultures sont positives à des germes commensaux (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*). Un agent pathogène a été retrouvé dans une hémoculture (*Pantoea* spp, de la famille des *Enterobacter agglomerans*).

Pour les cas de pneumopathie, des germes commensaux ont été retrouvés à chaque fois, et un germe pathogène était associé à une reprise (*Pseudomonas aeruginosa*).

7. Complications

Les complications retrouvées après les différents épisodes suspects d'infections secondaires dans notre population sont les suivantes :



Deux enfants infectés ont eu une modification de leurs lésions cérébrales: il y a eu l'apparition d'une leucomalacie (cavitaire et non cavitaire) dans les deux cas.

Parmi les vingt enfants infectés, deux sont décédés (soit 10 %), un décès est directement imputable à l'infection secondaire.

DISCUSSION

A. Les infections materno-fœtales

Notre étude confirme toutes les études précédentes en montrant que l'interleukine 6 est bien un marqueur d'infection néonatale. En effet son taux est plus élevé dans le groupe des enfants ayant un sepsis confirmé ou un sepsis clinique par rapport aux groupes comprenant les enfants colonisés et non infectés, et de manière significative ($p < 0,0001$).

Nous avons réalisé des courbes ROC pour mettre en évidence un seuil de positivité. Il est important d'avoir un seuil qui nous permette d'avoir une bonne sensibilité pour pouvoir dépister le maximum d'enfants infectés, mais surtout d'avoir une très bonne spécificité pour éviter de traiter un trop grand nombre d'enfants non infectés. En effet il y a plusieurs enjeux quand nous prenons en charge des enfants suspects d'infection :

- un enjeu médical : bien que nous utilisions de façon très large les antibiotiques, ils ne sont pas dépourvus d'effets secondaires (nous pouvons prendre comme exemple l'Amiklin^R qui peut entraîner une nécrose tubulaire aiguë, une surdité, ...). Nous devons donc bien réfléchir avant de les prescrire
- un enjeu économique qui prend de plus en plus de place dans notre pratique de tous les jours et nous oblige à exercer autrement
- un enjeu émotionnel : traiter les enfants nés à terme nous oblige à les hospitaliser en néonatalogie et donc les séparer de leur mère dès leurs premiers jours de vie. Nous devons donc essayer d'éviter cette séparation le plus souvent possible, surtout si l'enfant n'est finalement pas infecté.

Pour les enfants prématurés nous avons pu instaurer un seuil à 250 pg/ml. Avec ce seuil la spécificité est de 90,9 %, ce qui est un très bon chiffre. Dans la littérature, il y a deux études qui retrouvent un seuil de positivité proche de notre seuil : Bender et al [29] qui ont un seuil à 250 pg/ml et leur spécificité est de 94 % ; Kuhn et al [21] qui ont un seuil à 229 pg/ml pour des dosages réalisés avant la douzième heure de vie et la spécificité est de 85,1 %. Cependant notre population ne comprend que des prématurés, la population de Bender comprend en majorité des enfants nés à terme (âge gestationnel moyen de 38 SA), et nous ne connaissons pas la composition de la population de Kuhn. Les autres études ont un seuil de positivité plutôt bas, leur sensibilité est alors très bonne, mais il doit y avoir une proportion plus importante de faux positifs. Devant la bonne valeur prédictive négative de l'interleukine 6 à 97,6 %, il nous semble pertinent de réaliser ce dosage en association avec le dosage de la CRP qui a également une bonne valeur prédictive négative.

Dans notre population, parmi les quatorze enfants prématurés qui présentent un sepsis (prouvé ou clinique), neuf enfants ont une interleukine 6 supérieure à 250 pg/ml. Parmi ces neuf enfants, sept enfants (soit 78 %) ont une CRP négative au moment du premier bilan, et qui s'élève secondairement (au bilan réalisé à vingt-quatre heures de vie). L'interleukine 6 nous apporte donc un élément supplémentaire dans notre réflexion et nous permet de mettre en route une antibiothérapie beaucoup plus tôt (plus rapidement que si nous nous basons uniquement sur la CRP).

Pour les enfants nés à terme nous n'avons pas pu mettre en évidence un seuil de positivité pour l'interleukine 6 réalisée à huit heures de vie, l'aire sous la courbe ROC n'étant pas satisfaisante. Une explication possible serait le fait que notre population de nouveau-né à terme chez qui nous dosons l'interleukine 6 à huit heures de vie est trop polymorphe. De

plus plusieurs enfants qui sont restés auprès de leur mère en secteur mère-enfant n'ont pas eu de dosage de l'interleukine 6 (les prélèvements n'ont pas été faits de façon systématique car le personnel soignant a été probablement moins sensibilisé). Donc pour ce groupe d'enfants les prélèvements n'ont pas été exhaustifs. Nous pouvons nous demander aussi si nous ne réalisons pas ce dosage de façon trop tardive et que nous manquons ainsi le pic de l'interleukine 6 du fait de sa demi-vie trop courte. Il faudrait probablement réaliser une autre étude en réalisant le dosage de l'interleukine 6 au cordon chez ces enfants à terme. Ainsi nous pourrions dépister tous les enfants dont l'infection commence in utero. Si l'interleukine 6 est négative, il faudrait répéter le dosage à huit heures de vie pour rattraper les enfants dont l'infection commence à la naissance. L'inconvénient serait le coût plus important pour ces dosages répétés.

Dans notre population il y a une seule infection confirmée : il s'agit d'une infection materno-fœtale tardive à *Candida albicans*. L'interleukine 6 réalisée à la naissance était négative. La CRP était également négative les premiers jours de vie, mais s'est élevée au bout de quelques jours. Ce cas reste particulier car il s'agit d'une infection tardive : l'interleukine 6 ne nous permet pas de diagnostiquer les infections précoces. Dans la littérature nous avons trouvé un article étudiant les taux d'interleukine 6 dans les infections fongiques, mais dans un contexte de sepsis secondaire : il s'agit de l'étude d'Oguz et al [38] qui ont montré que les infections bactériennes étaient associées à une élévation de la CRP et de l'interleukine 6, par contre les infections fongiques étaient caractérisées par une augmentation de la CRP plus modérée sans augmentation de l'interleukine 6 (différence significative avec $p = 0,0001$). Dans l'étude de Ng et al [12], également sur les sepsis secondaires, il y a eu un enfant qui a présenté un sepsis avec une ventriculite à *Candida*

albicans et qui n'a jamais eu d'élévation du taux d'interleukine 6 ou d'autres cytokines comme l'interleukine 1 β ou le TNF α .

En ce qui concerne l'écologie bactérienne de notre population, nous constatons que les enfants prématurés sont surtout infectés par de l'E. coli ($p < 0,02$), tandis que les enfants nés à terme sont plutôt infectés ou colonisés par du Streptocoque B et de manière significative ($p < 0,02$ pour les infections, $p < 0,001$ pour les colonisations).

Nous avons aussi étudié les facteurs pouvant être associés à l'interleukine 6. Dans notre population aucun facteur de risque anténatal n'est associé de manière significative à l'interleukine 6, aussi bien chez les enfants prématurés que chez les enfants nés à terme. Pour les symptômes cliniques, la détresse respiratoire et les troubles hémodynamiques sont associés de manière significative à l'interleukine 6 chez les enfants prématurés ($p=0,04$ et $p=0,03$ respectivement) ; chez les enfants nés à terme nous retrouvons les troubles hémodynamiques et la dysrégulation thermique ($p=0,004$ et $p=0,006$ respectivement). Dans la littérature, Heches et al [3] également ne retrouvent pas de facteur anténatal influençant l'interleukine 6 (notamment pas d'influence de la rupture prolongée des membranes, de la souffrance fœtale aigue, de la réalisation d'une corticothérapie anténatale, du mode de délivrance et du type d'anesthésie). Par contre d'autres auteurs ont trouvé des facteurs influençant l'interleukine 6. Dollner et al [34] ont retrouvé comme facteurs la détresse respiratoire, l'asphyxie périnatale, la chorio-amnionite, le travail long. Ils montrent aussi que les enfants qui sont nés avec une petite prématurité ont initialement un taux d'interleukine 6 de base plus élevé à cause du stress engendré par leur naissance prématurée. Chiesa et al [15] ont d'abord étudié les valeurs de l'interleukine 6 chez des enfants sains pendant les deux premiers jours de vie : ils retrouvent comme facteurs entraînant l'augmentation de

l'interleukine 6 le travail long et un score d'apgar inférieur à huit à cinq minutes de vie en plus de l'âge gestationnel. Hodge et al [39] ont étudié la corrélation entre le taux de cytokines inflammatoires dont l'interleukine 6 et le type de germe responsable de l'infection : ils n'ont pas retrouvé de corrélation. Källman et al [27] ont montré que l'interleukine 6 ne s'élevait pas dans les tableaux de détresse respiratoire transitoire ; par contre pour des détresses respiratoires plus importantes comme une maladie des membranes hyalines le taux d'interleukine 6 est élevé. Silveira et al [40] ont montré que des enfants nés à terme ayant une encéphalopathie anoxo-ischémique isolée ont une augmentation du taux d'interleukine 6 plasmatique. Pour eux il s'agit d'une production par les cellules cérébrales.

Concernant la mortalité nous comptons trois décès chez nos enfants prématurés, qui ne sont pas directement liés à l'infection materno-fœtale. L'analyse bivariée n'a pas mis en évidence de corrélation entre la mortalité et l'interleukine 6. Chez les enfants nés à terme il n'y a eu aucun décès. Pour la morbidité, cinq enfants prématurés ont eu des complications neurologiques, et un enfant a eu en plus une complication sur le plan respiratoire. Cependant ces complications sont en grande partie voire complètement secondaires à la prématurité. Chez les enfants à terme aucune complication n'a été retrouvée.

La méthodologie de notre étude comporte quelques limites: la définition des enfants infectés dans notre cohorte dépend de la CRP ; il nous était également impossible de ne considérer comme seul critère l'hémoculture positive pour définir l'infection materno-fœtale (en effet il y a très peu de cas de sepsis confirmé avec hémoculture positive, les prélèvements étant souvent décapité par l'antibiothérapie anténatale). Nous avons classé des enfants dans le groupe sepsis clinique sur un ensemble d'arguments anamnestiques,

cliniques, biologiques et bactériologiques. Nous constatons également que la valeur prédictive positive de l'interleukine 6 est en fait faible (63,6 %). Mais elle reste supérieure à celle de la CRP dans les différentes études de la littérature (13 % dans l'étude de Seibert et al, 38 % dans l'étude de Kriediet et al, 63 % dans l'étude de Pourcyrus et al, 48 % dans l'étude de Wagle et al) [4]. Il faut ajouter que le dosage de l'interleukine 6 n'est pas à la portée de tous : effectivement un automate spécial est nécessaire pour le faire. Le volume indispensable de 600 microlitres peut être également un frein, surtout chez les grands prématurés où l'épargne sanguine est importante, ainsi que le coût du dosage, beaucoup plus élevé par rapport à celui de la CRP (37,80 euros pour l'interleukine 6 contre 1,94 euros pour la CRP).

B. Les infections secondaires

L'interleukine 6 a beaucoup moins été étudiée pour les infections secondaires. Comme pour les infections materno-fœtales, nous retrouvons une bonne corrélation entre une interleukine 6 pathologique et l'infection par le biais d'une CRP positive (qui est actuellement le gold standard pour le diagnostic biologique des infections secondaires), et qui s'élèvent secondairement ($p < 0,0001$).

Nous avons pu mettre en évidence un seuil de positivité à 200 pg/ml chez les enfants prématurés. Ce seuil nous permet d'avoir la meilleure sensibilité, qui est de 95,2 %, avec une valeur prédictive négative de 97,6 %. En effet l'objectif dans les sepsis secondaires est de les dépister le plus rapidement possible et le plus largement possible du fait de la gravité que

peut entraîner ces sepsis si nous ne les traitons pas vite. D'autant plus qu'il s'agit en majorité d'une population de prématurés qui restent fragiles sur le plan immunitaire et dont les défenses sont moindres. Cependant il est nécessaire de cibler au mieux pour ne pas traiter inutilement : ce seuil nous le permet également avec une spécificité correcte à 91,1 % et une valeur prédictive positive à 83,3 %. Nous avons une meilleure sensibilité par rapport aux quelques études qui ont été publiées sur les sepsis secondaires (77,5 % à 89 %) [12, 31, 32, 41], alors que notre seuil de positivité est beaucoup plus élevé (les seuils de ces études varient entre 25 et 31 pg/ml). Pour les enfants nés à terme nous n'avons pas pu mettre en évidence de seuil de positivité car notre effectif est vraiment très faible (seulement deux enfants nés à terme).

La principale infection rencontrée par notre population est la septicémie avec comme point de départ le cathéter épicutané-cave le plus souvent. Il y a eu quelques cas de pneumopathie mais cela reste très rare. En effet la durée de ventilation mécanique est de plus en plus raccourcie chez nos prématurés avec une moyenne de trois jours. Nos trois cas de pneumopathie sont survenus chez des enfants ventilés pendant plus de dix jours.

Les points d'appel clinique sont très diversifiés. Dans notre population, les symptômes qui sont associés de manière significative au sepsis sont la léthargie ($p=0,03$), l'allongement du temps de recoloration cutané ($p=0,03$) et la présence d'une glycosurie ($p=0,03$).

En revoyant les taux de CRP et d'interleukine 6, nous nous rendons compte que même si les taux d'interleukine 6 sont élevés et positifs, la CRP est également positive dans la majorité des cas. Cela signifie que le premier bilan biologique a dû être réalisé un peu

tardivement et que, bien que l'interleukine 6 soit positive, elle doit être en cours de diminution lorsque le bilan est prélevé.

Dans deux cas l'interleukine 6 et la CRP sont mis en défaut : les deux marqueurs sont négatifs lors du premier bilan, cependant la CRP augmente dans un deuxième temps. Ces deux épisodes concernent le même enfant. Pour le premier épisode il s'agit d'une pneumopathie à Staphylocoque (à coagulase négative), alors que cet enfant est sous ventilation mécanique, avec cliniquement une dégradation franche sur le plan pulmonaire (augmentation des apnées, tachycardie, augmentation des besoins en oxygène), et l'isolement du germe à l'aspiration trachéale. Les complications ont été essentiellement hémodynamiques avec la nécessité d'un support par amines vasoactives. Le deuxième cas est un sepsis à Staphylocoque (toujours à coagulase négative), symptomatique cliniquement (instabilité thermique, ballonnement abdominal et présence de glycosurie). Deux hémocultures sont revenues positives au même germe, chez une enfant qui possédait encore une voie centrale. La CRP s'est élevée secondairement, associée à une thrombopénie. Ce sepsis s'est compliqué d'une hypotension artérielle nécessitant un support par amines vasoactives, une mise à la diète et une augmentation des paramètres ventilatoires. Nous pouvons nous demander s'il n'y aurait pas de susceptibilité individuelle pour la production d'interleukine 6, et que cet enfant n'en serait pas capable.

Plusieurs études ont mis en évidence l'élévation de l'interleukine 6 dans les tableaux d'entéocolites ulcéro-nécrosantes [42-44]. L'interleukine 6 serait alors sécrétée par les cellules épithéliales et les cellules musculaires lisses digestives. Dans notre population, aucun enfant n'a présenté d'entéocolite ulcéro-nécrosante donc nous n'avons pas pu évaluer ce facteur.

Romagnoli et al [44] ne retrouve pas d'incidence de l'âge post natal sur le taux de sécrétion de l'interleukine 6 : quelque soit l'âge gestationnel et l'âge post natal, le prématuré est capable de fabriquer cette cytokine et à des taux importants.

Les principales complications rencontrées dans notre population sont l'augmentation des besoins en oxygène, la mise à la diète, la présence d'hypotension artérielle nécessitant une expansion volémique et le recours à l'intubation et à une ventilation mécanique. Deux enfants ont une leucomalacie qui est apparue : cependant il est difficile de dire si l'infection secondaire est directement responsable de cette lésion ou s'il s'agit plutôt d'une complication liée à la prématurité.

Dans notre population, un enfant est décédé suite à son sepsis secondaire. Cet enfant a eu le taux d'interleukine 6 le plus élevée de toute la cohorte (25 541 pg/ml). Il s'agissait d'un sepsis qui s'est révélé au décours de la réalisation d'une ventriculo-cysternostomie. Le germe retrouvé est un bacille gram négatif (*Pantoea* spp, de la famille des *Enterobacter agglomerans*). Nous n'avons pas étudié la corrélation entre le taux d'interleukine 6 et la mortalité mais il est décrit dans la littérature et à plusieurs reprises que plus le taux d'interleukine 6 est élevé, plus le pronostic est sombre et plus le risque de mortalité est élevé [8, 16].

Ce que nous constatons dans notre cohorte pour les infections secondaires c'est que, le plus souvent, la CRP est déjà élevée lorsque nous réalisons le bilan biologique dès la suspicion d'infection. Cependant il s'agit d'une étude réalisée sur une petite période (quatre mois), et nous voyons dans notre pratique de tous les jours que lorsque nous suspectons l'infection, le premier bilan met en évidence dans un grand nombre de cas une interleukine 6 positive et une CRP normale : nous retrouvons bien son intérêt pour un diagnostic plus

précoce des infections néonatales. De plus l'interleukine 6 n'a pas été réalisée de façon systématique pour toutes les suspicions d'infections pendant cette période (oubli ou limites liées à des prélèvements difficiles).

Le message que l'on retrouve dans la littérature pour le diagnostic des infections secondaires est que l'interleukine 6 est un très bon marqueur précoce de l'infection, une cytokine alarme, mais il est nécessaire de coupler ce dosage avec celui de la CRP qui reste un très bon marqueur tardif [12, 41, 44]. L'association de ces deux marqueurs augmente encore plus la sensibilité et la spécificité pour diagnostiquer l'infection néonatale.

Conclusion

Notre étude confirme que l'interleukine 6 est bien un marqueur précoce des infections néonatales. Nous avons pu mettre en évidence un seuil de positivité pour les infections materno-fœtales chez les prématurés à H0. Ce seuil est caractérisé par une bonne spécificité et une bonne valeur prédictive négative, nous permettant de bien cibler la prescription d'une antibiothérapie dans notre population. Pour les sepsis secondaires, le seuil mis en évidence chez les enfants nés prématurés a une bonne sensibilité, et nous permet de dépister ces sepsis le plus largement et le plus précocément possible pour ne pas retarder la mise en route d'une antibiothérapie.

Notre stratégie diagnostique est améliorée par l'interleukine 6 qui nous apporte des éléments précoces, mais il est nécessaire de continuer d'utiliser la CRP qui est reste un très bon marqueur plus tardif d'infection. L'association de ces deux marqueurs est très pertinente comme cela a déjà été démontré dans la littérature.

Notre population est également composée d'une grande majorité d'enfants qui naissent à terme et chez qui nous n'avons pas pu mettre en évidence de seuil de positivité, notamment pour le diagnostic des infections materno-fœtales : des études supplémentaires doivent être réalisées, et une des pistes envisageables est le dosage de l'interleukine 6 au cordon.

Bibliographie

1. Messer J, Chognot D, Kuhn P: **Intérêt du dosage de l'interleukine 6 dans le diagnostic précoce des infections néonatales.** *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 1997, **10**(8):451-453.
2. Laugier J, Rozé JC, Siméoni U, Saliba E: **Soins au nouveau-nés. Avant, pendant et après la naissance. 2^e édition,** Masson edn. Paris; 2006.
3. Heches X, Pignol ML, Van Ditzhuyzen O, Koffi B: **Interleukine 6 ou interleukine 8 ? Aide au diagnostic précoce de l'infection bactérienne du nouveau-né de moins de 12 heures de vie.** *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée* 2000, **15**(5):346-353.
4. Magny JF, Rigourd V, Mitanchez D, Kieffer F, Voyer M: **Marqueurs biologiques de l'infection néonatale.** *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2000, **13**(Supplement 1):S29-S34.
5. Edmond K, Zaidi A: **New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis.** *PLoS Med* 2010, **7**(3):e1000213.
6. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD: **Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate.** *Acta Paediatr* 2003, **92**(2):243-245.
7. Blackwell TS, Christman JW: **Sepsis and cytokines: current status.** *Br J Anaesth* 1996, **77**(1):110-117.
8. Cavaillon JM: **[Cytokines in inflammation].** *C R Seances Soc Biol Fil* 1995, **189**(4):531-544.
9. Bluethmann H, Rothe J, Schultze N, Tkachuk M, Koebel P: **Establishment of the role of IL-6 and TNF receptor 1 using gene knockout mice.** *J Leukoc Biol* 1994, **56**(5):565-570.
10. Makhija P, Yadav S, Thakur A: **Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 in infants with sepsis.** *Indian Pediatr* 2005, **42**(10):1024-1028.
11. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA: **Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis.** *Blood* 1989, **74**(5):1704-1710.
12. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, Wong RP, Cheung KL: **Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997, **77**(3):F221-227.
13. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK: **IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses.** *J Clin Invest* 1998, **101**(2):311-320.

14. Seghaye MC, Heyl W, Grabitz RG, Schumacher K, von Bernuth G, Rath W, Duchateau J: **The production of pro- and anti-inflammatory cytokines in neonates assessed by stimulated whole cord blood culture and by plasma levels at birth.** *Biol Neonate* 1998, **73**(4):220-227.
15. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, Pacifico L: **Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders.** *Clin Chem* 2001, **47**(6):1016-1022.
16. Remick DG, Bolgos G, Copeland S, Siddiqui J: **Role of interleukin-6 in mortality from and physiologic response to sepsis.** *Infect Immun* 2005, **73**(5):2751-2757.
17. Ng PC: **Diagnostic markers of infection in neonates.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004, **89**(3):F229-235.
18. de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, de Leij LH, Kimpen JL: **Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis.** *Acta Paediatr* 1994, **83**(7):696-699.
19. Lehrnbecher T, Schrod L, Kraus D, Roos T, Martius J, von Stockhausen HB: **Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates.** *Acta Paediatr* 1995, **84**(7):806-808.
20. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U: **Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection.** *J Pediatr* 1996, **129**(4):574-580.
21. Kuhn P: **Diagnostic précoce de l'infection néonatale: apport du dosage sanguin de la procalcitonine et de l'interleukine 6.** Strasbourg: Faculté de médecine de Strasbourg, université Louis-Pasteur; 1997.
22. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C: **Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection.** *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16**(4):370-375.
23. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R: **Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis.** *J Pediatr* 1998, **132**(2):295-299.
24. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, Richter K, Tawfeek MS, Clad A, Brandis M: **Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis.** *Pediatr Res* 1998, **44**(4):469-477.
25. Smulian JC, Vintzileos AM, Lai YL, Santiago J, Shen-Schwarz S, Campbell WA: **Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis.** *J Matern Fetal Med* 1999, **8**(3):88-94.
26. Silveira RC, Procianoy RS: **Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis.** *Acta Paediatr* 1999, **88**(6):647-650.

27. Kallman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmstrom B, Schollin J: **Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant.** *Acta Paediatr* 1999, **88**(8):880-884.
28. Martin H, Olander B, Norman M: **Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis.** *Pediatrics* 2001, **108**(4):E61.
29. Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F: **Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis.** *Dan Med Bull* 2008, **55**(4):219-223.
30. Beceiro Mosquera J, Sivera Monzo CL, Oria de Rueda Salguero O, Olivas Lopez de Soria C, Herbozo Nory C: **[Usefulness of a rapid serum interleukin-6 test combined with C-reactive protein to predict sepsis in newborns with suspicion of infection].** *An Pediatr (Barc)* 2009, **71**(6):483-488.
31. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G: **Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation.** *Lancet* 1998, **352**(9136):1271-1277.
32. Caldas JP, Marba ST, Blotta MH, Calil R, Morais SS, Oliveira RT: **Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late neonatal sepsis.** *J Pediatr (Rio J)* 2008, **84**(6):536-542.
33. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, Carter AC: **Serial interleukin 6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis.** *J Trop Pediatr* 2000, **46**(5):267-271.
34. Dollner H, Vatten L, Austgulen R: **Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules.** *J Clin Epidemiol* 2001, **54**(12):1251-1257.
35. Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, Krauss AN, Auld PA, Nesin M: **Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis.** *Am J Perinatol* 2003, **20**(8):491-501.
36. Tappero E, Johnson P: **Laboratory Evaluation of Neonatal Sepsis.** *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2010, **10**(4):209-217.
37. Jellimann J-M: **Les septicémies nosocomiales en néonatalogie: influence de l'antibiothérapie et vers un bon usage des antibiotiques.** *Thèse de docteur en médecine.* Nancy: Faculté de médecine, Université Henri Poincaré; 2002.
38. Oguz SS, Sipahi E, Dilmen U: **C-reactive protein and interleukin-6 responses for differentiating fungal and bacterial aetiology in late-onset neonatal sepsis.** *Mycoses* 2009.
39. Hodge G, Hodge S, Haslam R, McPhee A, Sepulveda H, Morgan E, Nicholson I, Zola H: **Rapid simultaneous measurement of multiple cytokines using 100 microl sample volumes--association with neonatal sepsis.** *Clin Exp Immunol* 2004, **137**(2):402-407.

40. Silveira RC, Procianoy RS: **Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy.** *J Pediatr* 2003, **143**(5):625-629.
41. Ceccon ME, Vaz FA, Diniz EM, Okay TS: **[Interleukins 6 and C-reactive protein for the diagnosis of late onset sepsis in the newborn infant].** *Rev Assoc Med Bras* 2006, **52**(2):79-85.
42. Harris MC, Costarino AT, Jr., Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, Butler S, Kilpatrick L: **Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis.** *J Pediatr* 1994, **124**(1):105-111.
43. Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, Wong E, Cheng FW, Fok TF: **Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants.** *Clin Chem* 2006, **52**(6):1181-1189.
44. Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, Vento G, Antinori A, Tortorolo G: **Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis.** *Eur J Pediatr* 2001, **160**(6):345-350.

Résumé

Les infections néonatales sont responsables d'une grande mortalité et morbidité chez les nouveau-nés, surtout chez les prématurés. Pour leur diagnostic plusieurs marqueurs ont été évalués et validés, comme l'interleukine 6. C'est une cytokine qui participe à l'induction de la réponse inflammatoire et à la libération des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, dont la CRP. Notre objectif est d'évaluer ce marqueur comme test diagnostique des infections néonatales dans notre pratique. Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, qui s'est déroulée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy de janvier à avril 2010. L'interleukine 6 a été réalisée avec le bilan infectieux standard selon notre protocole : soit à H0 ou à H8 dans le cas des infections materno-fœtales, soit à l'apparition de signe d'appel clinique dans le cas des infections secondaires. Nous avons mis en évidence un seuil de positivité pour les infections materno-fœtales à 250 pg/ml à H0 chez les prématurés (sensibilité : 87,7 % ; spécificité : 90,9 % ; valeur prédictive positive : 63,6 % ; valeur prédictive négative : 97,6 %), ainsi que pour les sepsis secondaires avec un seuil de 200 pg/ml (sensibilité : 95,2 % ; spécificité : 91,1 % ; valeur prédictive positive : 83,3 % ; valeur prédictive négative : 97,6 %). Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs pouvant l'influencer. L'interleukine 6 est un bon marqueur précoce des infections néonatales, mais il est important de l'associer au dosage de la CRP qui reste le marqueur de référence, surtout à un stade plus tardif.

TITRE EN ANGLAIS : Evaluation of interleukin 6 use for the diagnosis of neonatal sepsis

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2011

MOTS CLEFS : infection néonatale, interleukine 6, diagnostic

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex