

Article original

INFECTION NEONATALE : QUEL BIOMARQUEUR POUR UN DIAGNOSTIC PRECOCE ?**NEONATAL INFECTION: WHICH BIOMARKER FOR EARLY DIAGNOSIS?**I. Adouani ^{1,2}, F. Djabi ^{1,2,3}¹ Faculté de médecine de Sétif, UFAS-1. Sétif, Algérie.² Laboratoire de biotechnologie et génomique médicales. Sétif, Algérie.³ Laboratoire central, CHU de Sétif. Sétif, Algérie.**Résumé**

Introduction : La vulnérabilité des nouveau-nés aux infections, la grande mortalité liée à cette maladie et les difficultés de diagnostic résumées par l'absence de biomarqueur précoce, sensible et spécifique augmentent la nécessité d'étudier des nouveaux biomarqueurs pour permettre une prise en charge du nouveau-né infecté en toute sécurité et efficacité.

Population et méthodes : Notre étude prospective menée à l'unité mère et enfant du centre hospitalier universitaire de Sétif entre 2017 et 2018 a pour objectif d'étudier et de comparer les valeurs diagnostic de la procalcitonine et de l'interleukine-6 dans les infections néonatales. Les nouveau-nés remplissant les critères d'inclusion ont été retenus. Les données anthropologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques ont été notées. La protéine-C réactive, la procalcitonine, l'interleukine-6 et la numération formule sanguine ont été mesurés. Les données ont été analysées par SPSS. La courbe ROC a été établie pour déterminer le meilleur cut-off compromis entre sensibilité et spécificité.

Résultats et discussion : 80 nouveau-nés ont été retenus. Le taux de la procalcitonine variait entre 0,05 et 24,29 ng/mL. Celui de l'interleukine-6 était entre 1,5 et 333,1 pg/mL. L'analyse des courbes ROC a montré des cut-off de 1,1 ng/mL pour la procalcitonine et 38,4 pg/mL pour l'interleukine-6. Les sensibilités et les spécificités respectives étaient de 100 %, 20 %, 80,5 %, 91 %. L'aire sous la courbe de la procalcitonine (92,1 % ; IC à 95 % [0,900-1,000]) était meilleure de celle de l'interleukine-6 (38,4 % ; IC à 95 % [0,120-0,648]). Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement 18,8 %, 12,5 %, 100,0 %, 94,4 %.

Conclusion : En plus du caractère précoce, le dosage de la procalcitonine dans les premières 12 h de vie est avéré assez sensible et spécifique pour différencier une population de nouveau-nés à haut risque d'infection précoce. Tandis que, l'interleukine-6 malgré son caractère précoce, a été retrouvée moins performante.

Mots clés*CRP, Diagnostic précoce, Infections néonatales, Interleukine-6, Procalcitonine., ,***Abstract**

Introduction: The vulnerability of newborns to infections, the high mortality associated to this disease and the diagnostic difficulties summarized by the absence of an early, sensitive and specific biomarker increase the need to study new biomarkers to allow safe and efficient treatment of the infected newborn.

Population and methods: Our prospective study carried out at the unit of mother and child of university hospital of Setif between 2017 and 2018 aims to study and compare the diagnostic values of procalcitonin and interleukin-6 in neonatal infections. Newborns fulfilling the inclusion criteria were enrolled. Anthropological, anamnestic, clinical and paraclinical data were collected. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, and full blood counts were measured. Data were analyzed by SPSS software. The ROC curves were established to determine the best cut-offs associating sensitivity and specificity.

Results and discussion: 80 newborns were selected. The level of procalcitonin varied between 0.05 and 24.29 ng /mL. The level of interleukin-6 ranged between 1.5 and 333.1 pg /mL. Analysis of the ROC curves showed cut-offs of 1.1 ng /mL for procalcitonin and 38.4 pg /mL for interleukin-6. The respective sensitivities and specificities were 100%, 20%, 80.5%, 91%. The area under the curve for procalcitonin (92.1%; 95% CI [0.900-1.000]) was better than that for interleukin-6 (38.4%; 95% CI [0.120-0.648]). The positive and negative predictive values were 18.8%, 12.5%, 100.0%, 94.4% respectively.

Conclusion: In addition to the early rise, the determination of procalcitonin in the first 12 h of life has been shown to be sensitive and specific enough to differentiate a population of newborns at high risk of early infections. Whereas, interleukin-6, despite its early elevation, has been found to be less performant.

Keywords*CRP, Early diagnosis, Interleukin-6, Néonatal infections, Procalcitonin.***Auteur principal :** Adouani Imene : E-mail : lill_yen@hotmail.fr**Co-auteur :** Djabi Farida :E-mail : djabif@ymail.com

Introduction :

Un nouveau-né infecté nécessite une prise en charge adéquate et rapide pour limiter les différentes complications et les séquelles à long terme possibles (1–5). Pour instaurer une antibiothérapie justifiée, rapide, efficace et sécurisée, un diagnostic précis et rapide est primordial (4,6–8). Les outils de diagnostic existant souffrent de quelques limitations dont le caractère tardif et /ou le manque de spécificité ou de sensibilité (1,4,7–10). Cela impose l'étude de nouveaux candidats afin de repérer un biomarqueur précoce, sensible et spécifique. Plusieurs nouvelles molécules ont été récemment évaluées (7,8,11–18). Parmi ces molécules étudiées, la procalcitonine et l'interleukine-6 ont été jugées prometteuses (8,12,14,19–25). Ces deux biomarqueurs sont caractérisés par une élévation rapide suite à une agression infectieuse (12,26–30).

Les études s'intéressant à l'évaluation de l'apport de la procalcitonine et de l'interleukin-6 manquent en Algérie. Notre étude a pour objectif d'évaluer et de comparer l'utilité de la procalcitonine et de l'interleukine-6 dans le diagnostic précoce des infections néonatales précoces.

I. Population et méthodes :

I.1. Population :

I.1.1. Type et lieu d'étude :

Nous avons mené une étude prospective à l'unité mère et enfant du CHU de Sétif entre 2017 et 2018. L'étude a été réalisée en respectant les énoncés de la déclaration de Helsinki.

I.1.2. Critères d'inclusion :

Les nouveau-nés Algériens nés vivants à terme, par voie basse dans la salle d'accouchement de l'unité mère et enfant durant la période de la réalisation de l'étude, suspects d'infection néonatale par la présence d'au moins un facteur de risque (une RPM \geq 18 h avant l'expulsion (grade A), 12 h \geq une RPM $<$ 18h (grade B), un liquide amniotique teinté et/ ou fétide (grade B), une infection uro-génitale au troisième trimestre de la grossesse (grade B), une température maternelle $>$ 38 °C pendant le travail sans cause infectieuse extra-gynécologique identifiée (grade A)) retenu par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) chez la mère, ont été inclus.

I.1.3. Critères d'exclusion :

Les nouveau-nés nés avec un faible poids à la naissance (\leq 1500 g), présentant des malformations congénitales apparentes, ou dont la maman est diabétique ont été exclus. Les nouveau-nés dont les parents refusent de fournir un consentement ont été aussi exclus.

I.2. Méthodes :

I.2.1. Recueil des données :

Les différentes données des dyades nouveau-né/mère ont été récoltées à l'aide d'un questionnaire en consultant les dossiers médicaux et en interrogeant l'équipe médicale et /ou paramédicale en charge.

Pour chaque nouveau-né, nous avons noté l'âge gestationnel, le poids à la naissance, le sexe, l'indice d'APGAR à la 5ème minute, la présence ou non d'une détresse respiratoire à la naissance, la présence ou non

de signes cliniques d'infection. Le bilan biologique comprend essentiellement le dosage de la protéine C réactive (CRP), la procalcitonine (PCT), l'interleukine-6 (IL-6) et la numération formule sanguine (NFS).

A la recherche de facteurs de risque d'infection néonatale, nous avons noté la durée de la rupture des membranes, l'aspect du liquide amniotique, la présence ou non d'une infection urinaire ou génitale durant le dernier mois de la grossesse. La température maternelle frontale a été prise pendant le travail. L'âge, la profession, la région et l'historique médical et obstétrical des mères dont le nombre de parité, les antécédents d'accouchement par voie haute et d'avortement, une hypertension artérielle, une anémie, une dystocie d'accouchement, une hospitalisation et/ou une antibiothérapie pendant le dernier mois de la grossesse ont été aussi reportées et analysés.

I.2.2. Prélèvement et prétraitement des échantillons :

Des échantillons du sang veineux du pli du coude chez les nouveau-nés étudiés ont été collectés dans des tubes adéquats (tubes secs pour le dosage de la PCT et de la CRP, tubes EDTA pour le dosage de NFS et l'IL-6) durant les premières 24 h de vie par le personnel soignant qualifié en respectant les bonnes pratiques et les règles d'asepsie. Ces prélèvements ont été acheminés au laboratoire de biologie moléculaire dans les brefs délais pour le prétraitement et le dosage.

Tous les échantillons (à l'exception des échantillons de la NFS) ont été centrifugés à l'aide d'une centrifugeuse analytique polyvalente de type (ROTOFIX 32 A ou EBA 20, Hettich, Allemagne) à 3000 t/min pendant 10 minutes.

I.2.3. Dosage des biomarqueurs étudiés :

Le taux de la procalcitonine a été mesuré à l'aide d'un VIDAS® (BioMérieux, France) par la technique enzyme-linked fluorescent assay (ELFA). Le taux de l'interleukine-6 a été mesuré à l'aide d'un COBAS® E411 (Roche Diagnostics, Allemagne) par la méthode d'électro-chimiluminescence (ECLIA). La CRP a été mesurée par la méthode semi-quantitative d'immuno-agglutination sur latex (Spinreact, Espagne). La numération formule sanguine a été déterminée à l'aide d'un analyseur automatique d'hématologie modèle Coulter (Beckman®, USA).

I.2.4. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel informatique de traitement des données IBM® SPSS statistics pour WINDOWS, version 22. Les variables quantitatives ont été analysées grâce à la moyenne et à l'écart-type (moyenne \pm SD). Les variables qualitatives sont représentées en pourcentage (%). Le seuil de signification a été fixé à $p \leq 0,05$.

La courbe de caractéristique de fonctionnement du récepteur (ROC) a été utilisée pour établir les performances de la procalcitonine et de l'interleukine-6 dans le diagnostic précoce des infections bactériennes néonatales et juger leur pouvoir discriminant entre les nouveau-nés infectés et les nouveau-nés non-infectés. Pour chaque paramètre (PCT et IL-6), nous avons extrait le cut-off, l'aire sous la courbe (AUC), la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives

positives et négatives (VPP et VPN). Les Odds ratio sont calculés avec un intervalle de confiance à 95 % pour estimer le risque des différentes variables étudiés.

II. Résultats :

80 nouveau-nés ont été retenus et ont bénéficié du dosage de la procalcitonine, de l'interleukine-6, de la CRP et de la NFS.

II.1. Répartition des nouveau-nés selon les données anthropologiques:

Le sexe-ratio était de 1,13 avec une prédominance masculine (53,2 %).

L'âge gestationnel variait entre 37 et 42 SA avec une moyenne de $39,35 \pm 1,209$ SA.

Plus que la moitié des nouveau-nés (soit 51,9 %) avaient un âge supérieur à 40 SA et 48,1 % avaient un âge gestationnel entre 37 et 40 SA. Le poids moyen à la naissance était de $3344,30 \pm 431,677$ g avec une valeur minimale de 2400 et une valeur maximale de

4800 g dont 74,7 % des nouveau-nés avaient un poids entre 3000 et 3900 g, 16,5 % entre 2000 et 2900 g et 8,9 % supérieur à 4000 g.

II.2. Répartition des nouveau-nés selon les données cliniques :

L'indice d'APGAR (IA) à la 5^{ème} minute variait entre 6 et 10 avec une moyenne de $7,86 \pm 0,593$ dont seulement 5,1 % des nouveau-nés avaient un IA < 7. Nous avons noté la présence d'une détresse respiratoire à la naissance chez 7,6 % des nouveau-nés dont un seul cas avec une CRP positive. Ces nouveau-nés ont nécessité une ventilation non invasive en salle d'accouchement. Un seul cas présentait des lésions cutanées à la naissance et 2 nouveau-nés suspects ont développés un ictère précoce.

II.3. Répartition des nouveau-nés selon les données paracliniques :

Les résultats des données paracliniques sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Données paracliniques de la population étudiée

Paramètre paraclinique	Intervalle	Moyenne \pm SD	P	IC 95 %
Hémoglobine (g/dL)	13,1 - 21,0	$16,16 \pm 1,48$	0,632	[-1,3083-0,8017]
Globules blancs ($10^9/L$)	7,5 - 27,6	$15,89 \pm 5,55$	0,925	[-3,2132-2,9240]
Plaquettes ($10^9/L$)	183 - 413	$281,95 \pm 56,41$	0,331	[-18,892-54,735]
PCT (ng/mL)	0,05 - 24,29	$2,695 \pm 9,890$	0,026	[-0,1119-4,8768]
IL-6 (pg/mL)	1,50 - 333,10	$18,59 \pm 45,17$	0,008	[-24,8938-14,2044]

L'analyse de l'hémogramme complet a montré, une hyperleucocytose chez 05 nouveau-nés. L'anémie était présente dans 2,5 % des cas. Aucun cas de thrombopénie ou de leucopénie n'a été observé chez ces nouveau-nés. Cinq nouveau-nés suspects (soit 6,3 %) avaient une CRP positive (CRP ≥ 18 mg/L).

A partir des courbes ROC, les meilleures sensibilité et spécificité des taux de la procalcitonine et de l'interleukine-6 ont été observés pour un seuil de 1,1 ng/mL et 38,4 pg/mL respectivement.

A une valeur seuil de 1,1 ng/mL de la procalcitonine, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement 100 % et 80,5 %.

L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,921 ; IC à 95 % [0,900-1,000].

A une valeur seuil de 38,4 pg/mL de l'interleukine-6, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement 20 % et 91 %.

L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,384 ; IC à 95 % [0,120-0,648] (voir Tableau 2).

Les nouveau-nés présentant une valeur de PCT ou d'IL-6 supérieur à la valeur seuil sont considérés comme positifs aux tests, et donc supposés infectés, tandis que ceux présentant un résultat inférieur aux seuils sont considérés comme négatifs, et donc supposés non-infectés.

Huit nouveau-nés avaient des valeurs de PCT et d'IL-6 supérieure aux cut-off. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement 18,8 %, 12,5 %, 100,0 %, 94,4 %.

Tableau 2 : Performances de la procalcitonine et de l'interleukine-6 dans le diagnostic précoce des infections néonatales dans notre série d'étude

	PCT (VIDAS®)	IL-6 (COBAS®)
Valeur seuil	1,12 ng/mL	38,4 pg/mL
Sensibilité (%)	100,0 %	20 %
Spécificité (%)	80,5 %	90,54 %
VPP (%)	18,8 %	12,5 %
VPN (%)	100,0 %	94,4 %
AUC (%)	92,1 %	38,4 %
Valeur diagnostique	Excellente	Faible

II.4. Facteurs de risque :

Seulement 3,8 % souffraient d'un travail long et difficile. 1,3 % des mères présentaient une HTA gravidique et 26,1 % une anémie. 11,4 % des femmes recevaient une antibiothérapie au cours du dernier trimestre de la grossesse. Seulement 3,4 % étaient hospitalisées. L'âge des mères variait entre 18 et 41 ans. Concernant la parité, 37,97 % des mères étaient nullipares, 26,58 % primipares et 35,45 % multipares. La majorité des mères soit 94,9 % étaient primigestes et 13,9 % avaient un antécédant d'avortement. Plus que la moitié des mères (54,4%) venaient de la commune de Sétif et la majorité étaient des femmes au foyer (98,7%).

Les facteurs de risque recensés étaient un liquide amniotique teinté et/ou fétide (49,4 % ; OR= 0,872; IC

à 95 [0,773-0,983] ; $P < 0,05$), une infection urogénitale au cours du dernier trimestre de la grossesse (49,4 % ; OR= 1,5 ; IC à 95 [0,237-9,505] ; $P > 0,05$), une rupture prématurée des membranes entre 12 et 24 h (7,6 % ; OR= 1,074 ; IC à 95 [1,009-1,142] ; $P > 0,05$), une température anormale durant le travail (21,5 % ; OR= 1,088 ; IC à 95 [1,010-1,171] ; $P > 0,05$).

III. Discussion :

Certains auteurs exigent la documentation bactériologique des infections, mais vue le faible taux de positivité, la plupart adoptent des définitions plus simples des infections non microbiologiquement documentées en proposant des définitions à partir de critères cliniques et biologiques (1,4,31,32). Dans notre étude, la définition d'un cas d'infection néonatale a été établi en se basant sur des critères communs qui devaient respecter à la fois la pratique de nos cliniciens et les ressources de notre unité, en particulier en ce qui concerne les méthodes d'investigation et les techniques des laboratoires. Nous avons retenu, en concertation avec l'équipe médicale de l'unité de néonatalogie, que tout nouveau-né cliniquement instable ou toute anomalie dans la CRP, doit faire suspecter une infection néonatale précoce sans confirmation bactériologique.

L'ensemble des nouveau-nés de notre étude étaient nés à terme et avaient un poids à la naissance supérieure à 2400 g. Les prélèvements du sang veineux pour le dosage de PCT et d'IL-6 étaient réalisés durant les premières 12 h après la naissance. Notre méthode de recrutement nous a permis de laisser suspecter un tableau d'infection précoce et d'éviter aussi les variabilités liées à l'âge gestationnel et post-natal ainsi que le poids signalées par certains auteurs (17,28,33-41). Belachew *et al* (42) dans une récente revue de la littérature ont mentionné que le risque d'infection est 1,42 fois plus élevé chez les nouveau-nés d'un poids à la naissance inférieur à 2500 g et ce risque est 3,36 plus élevé chez les prématurés.

Plusieurs études portant sur l'évaluation du dosage de la procalcitonine et de l'interleukine-6 dans la prédiction des infections néonatales ont été réalisées dans divers pays (voir Tableaux 2 et 3). Toutefois, notre étude est la première à évaluer les performances de ces deux biomarqueurs en Algérie. Nous avons montré que le dosage de la procalcitonine a une très bonne valeur diagnostic pour distinguer les nouveau-nés infectés de ceux non infectés dans les infections néonatales précoces. Les autres auteurs ont aussi attribué une bonne valeur diagnostic au dosage de la procalcitonine (voir Tableau 3). Par contre, la valeur diagnostic de l'interleukine-6 est faible. Cela a été également retrouvé par d'autres auteurs sauf Rashwan *et al* (voir Tableau 4).

Selon l'étude de Liu *et al* (21), le taux de la procalcitonine sérique augmente significativement

chez les nouveau-nés présentant un tableau d'infection néonatale tardive d'origine bactérienne alors que ceux qui présentent un tableau d'infection néonatale tardive d'origine fongique n'ont pas un taux de PCT significativement élevé par rapport aux nouveau-nés témoins. La valeur seuil pour le diagnostic des infections néonatales tardives d'origine bactérienne était de 0,93 ng/mL, l'aire sous la courbe était de 0,979, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement 96,2 % et 96,4 %. Nous avons trouvé une valeur seuil proche (1,1 ng/mL) avec une meilleure sensibilité (100 %).

Une étude en Inde a évalué le rôle de la procalcitonine dans la différenciation des nouveau-nés infectés de ceux non infectés chez 70 nouveau-nés souffrant d'un syndrome d'aspiration méconiale (SAM). Ils ont trouvé que la moyenne de la procalcitonine chez les nouveau-nés infectés n'était pas significativement différente de celle chez les nouveau-nés non infectés. Une mauvaise spécificité (8 %) a été retrouvée à un seuil de 0,1 ng/mL. La sensibilité était de 90 % avec une AUC de la courbe ROC de 0,530. A une valeur seuil de 1,1 ng/mL, les sensibilité et spécificité étaient 40 % et 86 % respectivement. Ils ont conclu que la procalcitonine a une mauvaise valeur diagnostic dans l'infection chez les nouveau-nés nés avec un syndrome d'aspiration méconiale (24). Les performances à un seuil de 1,1 ng/mL retrouvées dans notre étude sont meilleures. En raison de sa bonne valeur prédictive négative (100 %), la PCT est excellente pour exclure l'infection en cas de valeurs normales. Les autres chercheurs ont aussi rapporté que la valeur prédictive négative du dosage de la procalcitonine est acceptable. Le nombre d'études se penchant sur l'évaluation de l'utilité du dosage de l'interleukine-6 dans le diagnostic des infections néonatales restent limité par comparaison au nombre d'études évaluant la procalcitonine. Cette cytokine a été évaluée par quelques chercheurs dans quelques séries de petite taille mais ses performances diagnostiques pour prédire la survenue d'une infection néonatale précoce restent modestes (voir Tableau 4) (8,12,27,43).

Chiesa *et al* (43) ont signalé une élévation significative du taux de l'interleukine-6 après la naissance qui peut témoigner une agression bactérienne. He *et al* (32) ont trouvé une valeur seuil de 75,4 pg/mL avec une sensibilité de 64,7 % et une spécificité de 69,9 %. Alors que Ahmed *et al* (15) ont trouvé une valeur seuil plus faible de 24 pg/mL avec une meilleure sensibilité de 94,4 % et une spécificité plus faible soit 52,4 %. Ils ont conclu que la valeur diagnostic du dosage de l'interleukine-6 dans le sang veineux du nouveau-né pour le diagnostic de l'infection néonatale est faible à cause d'une mauvaise sensibilité et/ou spécificité.

Tableau 3 : Performances du dosage de la procalcitonine sérique dans la prédiction des infections néonatales.

Étude	Type	N	AG	AP	Critère	ER	Technique	Seuil	Sen	Spé	VPP	VPN	AUC	Valeur	Réf
Adouani et al (2021), Algérie	Pro	80	≥ 37	J0	INP	CRP ≥ 18 mg/L	ELFA	1,12	100	80,5	18,8	100	92,1	Bonne	/
Liu et al (2020), Chine	Rétro	131	Tout	> J3	INT	Bactériologie CRP > 33,27 mg/L	ECLIA	0,93	96,2	96,4	/	/	97,9		(21)
Paimode et al (2020), Inde	Prospective	440	Tout	Tout	IN	Bactériologie	/	0,1	58,8	92	/	/	/		(19)
Rashwan et al (2019), Egypte		168	Tout	Tout	IN		ELISA	0,389	97	100	100	93,7	/		(44)
Ahmed et al (2019), Egypte		60	Tout	≤ J3	INP		ELISA	2,3	72,2	80,9	61,9	87,2	79,8		(15)
Charles et al (2018), Inde		75	Tout	Tout	IN		ELISA	1,32	88,9	80,3	/	/	/		(45)
Mahendiran et al (2017), Inde		70	≥ 37	J0	INP SAM	Bactériologie CRP > 6 mg/L	ELISA	0,1 1,1	90 40	8 86	/	/	53		(24)
He et al (2017), Chine		151	≥ 34	≤ J3	INP	Bactériologie CRP > 10 mg/L	ECLIA	0,5	86,8	57,8	62,8	84,2	72,3		(32)
Maamouri et al (2017), Iran		100	≥ 37	≥ J2	IN	CRP > 6 mg/L	Immuno-métrie	/	92	89	85	83	/		(29)

Tableau 4 : Performances du dosage de l'interleukine-6 sérique dans la prédiction des infections néonatales.

Étude	Type	N	AG	AP	CJ	ER	Technique	Seuil	Sen	Spé	VPP	VPN	AUC	Valeur	Réf
Adouani et al (2021), Algérie	Prospective	80	≥ 37	J0	INP	CRP ≥ 18 mg/L	ECLIA	38,4	20	90,5	12,5	94,4	38,4	Faible	/
He et al (2017), Chine		151	≥ 34	≤ J3		CRP > 10 mg/L	Multiplex bead array	75,4	64,7	69,9	63,8	70,7	70,6		(32)
Ahmed et al (2019), Egypte		60	Tout	≤ J3	IN	Bactériologie	ELISA	24	94,4	52,4	45,9	95,7	75,1	(15)	
Rashwan et al (2019), Egypte		168	Tout	Tout				22	82,35	100	100	93,7	/	Bonne	(44)

Nous avons aussi trouvé une faible valeur diagnostic de l'interleukine-6 du sang veineux à cause d'une faible AUC (38,4 %) et une mauvaise sensibilité de 20 % à une valeur seuil de 38,4 pg/mL. Cette valeur de sensibilité n'est pas acceptable cliniquement. Alors que la spécificité dans notre étude était bonne (90,5 %). Les VPP retrouvées dans notre étude sont faibles (12 %) par rapport à celles rapportées par He *et al* (63,8 %) et Ahmed *et al* (45,9 %)(15,32). Nos VPN (94,4 %) sont comparables à celles retrouvées par Ahmed *et al* (95,7 %). Par contre, Rashwan *et al* (44) ont trouvé que l'interleukine-6 du sang veineux est un bon test dans la prédiction des infections néonatales à une valeur seuil plus faible de 22 pg/mL. A cette valeur seuil, la sensibilité est de 82,35 % et la spécificité est de 100 %. Les VPP et les VPN sont respectivement de 100 % et de 93,7 %.

Ces études ont montré une grande hétérogénéité de performances (seuil, sensibilité, spécificité, VPP, VPN, AUC) de la procalcitonine et de l'interleukine-6 dans le diagnostic de l'infection néonatale précoce (8,12,34).

Cette hétérogénéité dans les résultats est peut-être liée à la population (âge gestationnel, âge post-natal, poids), critères d'inclusion et de jugement, temps de prélèvement, la technique utilisée et les types d'infection. Certaines études ont pris des nouveau-nés à tout âge gestationnel confondu. D'autres ont pris des nouveau-nés soit à terme soit pré terme séparément. L'âge post-natal a été aussi variable. Certaines études ont évalué le dosage de la procalcitonine et/ou de l'interleukine-6 durant les premières 24 heures après la naissance, alors que les autres études ont évalué son dosage après le premier jour de la naissance. Concernant les critères d'inclusion et d'exclusion, quelques études ont sélectionné la population sur la base des facteurs de risque, d'autres ont fait la sélection sur la base des signes cliniques et/ou biologiques. En plus, la méthodologie du travail, les examens de références utilisés pour confirmer le diagnostic de l'infection et les techniques de dosage varient d'une étude à l'autre.

Certains chercheurs se sont intéressés à la comparaison entre le dosage de la PCT et l'IL-6 dans la prédiction des infections néonatales (15,32,44). He *et al* (32), ont évalué l'apport de plusieurs biomarqueurs dans le diagnostic des infections néonatales précoces. Ils ont conclu que la valeur diagnostic de la procalcitonine sérique est meilleure par rapport à celle de l'interleukine-6 sérique (sensibilité 86,76 vs 64,71, spécificité 57,83 vs 69,88, VPP 62,76 vs 63,77, VPN 84,21 vs 70,74 et AUC 0,723 vs 0,706 respectivement). Rashwan *et al* (44) et Ahmed *et al* (15) ont également confirmé que la procalcitonine sérique est meilleure que l'interleukine-6 sérique dans le diagnostic des infections néonatales. Nous avons trouvé des résultats comparables.

Conclusion :

Le bilan biologique couplé à l'anamnèse et à la clinique permet de poser avec précision le diagnostic d'infection néonatale. La procalcitonine constitue à l'heure actuel un excellent marqueur biologique précoce, sensible et spécifique. Cependant, son taux sérique doit être interprété en fonction de l'âge gestationnel et l'âge post-natal pour une meilleure utilité. L'interleukine-6 est un marqueur précoce, mais son apport dans la prédiction des infections néonatales est limité par une mauvaise sensibilité cliniquement inacceptable.

Remerciements :

Nous remercions l'équipe administrative, médicale et paramédicale de l'unité mère et enfant du CHU de Sétif pour leur précieuse collaboration. Nous remercions également le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière pour le financement de ce projet de recherche.

Conflits d'intérêt :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références bibliographiques :

1. Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, Chieme M, Lufesi N, Goldfarb DM, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(5):443–52.
2. Golding CN, Scholtz-Buchholzer F, Sanca L, Clipet-Jensen C, Benn CS, Au N, et al. Feasibility of manual white blood cell counts as a predictor of neonatal sepsis in a low-resource setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(8):566–74.
3. Schlapbach LJ, Kissoon N, Alhawsawi A, Aljuaid MH, Daniels R, Gorordo-Delsol LA, et al. World Sepsis Day: a global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(3):L518–22.
4. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis*. 2020;12(S1):S5–15.
5. Cresi F, Maggiora E. Feeding intolerance and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2018;07(02):e070227–e070227.
6. Omran A, Maarouf A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and

- neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(01):82–7.
7. Tziella C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New diagnostic Possibilities for neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2018;35(6):575–7.
8. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(1):143–53.
9. Satar M, Engin Arisoy A, Celik IH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Türk Pediatr Arşivi*. 2019;53(sup1):88–100.
10. Coetzee M, Mbowane NT, de Witt TW. Neonatal sepsis: Highlighting the principles of diagnosis and management. *SAJCH South African J Child Heal*. 2017;11(02):99–103.
11. Candel González FJ, Borges Sá M, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. Vol. 31, *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2018.
12. Sharma A, Thakur A, Bhardwaj C, Kler N, Garg P, Singh M, et al. Potential biomarkers for diagnosing neonatal sepsis. *Curr Med Res Pract*. 2020;10(1):12–7.
13. Tamelytė E, Vaičekauskienė G, Dagys A, Lapinskas T, Jankauskaitė L. Early blood biomarkers to improve sepsis/bacteremia diagnostics in pediatric emergency settings. *Med*. 2019;
14. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. Vol. 31, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018.
15. Ahmed AM, Mohammed AT, Bastawy S, Attalla HA, Yousef AA, Abdelrazek MS, et al. Serum biomarkers for the early detection of the early-onset neonatal sepsis: A single-center prospective study. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(5):E26–32.
16. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. Vol. 107, *Microbial Pathogenesis*. 2017. p. 234–42.
17. Gilfillan M, Bhandari V. Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? *Res Reports Neonatol*. 2019;Volume 9:9–20.
18. Liu L, Wang H, Zhang X, Chen R. Identification of Potential Biomarkers in Neonatal Sepsis by Establishing a Competitive Endogenous RNA Network. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2020;23(5):369–80.
19. Paimode SD, Sharma KK, Kour N. A prospective study of inflammatory biomarkers in neonatal sepsis at a tertiary level hospital. *Int J Contemp Pediatr*. 2020;7(4):896.
20. Quadir AF, Britton PN. Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(6):695–9.
21. Liu C, Fang C, Xie L. Diagnostic utility of procalcitonin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *Transl Pediatr*. 2020;9(3):237–42.
22. Oria de Rueda Salguero O, Beceiro Mosquera J, Barrionuevo González M, Ripalda Crespo MJ, Olivas López de Soria C. Cord blood procalcitonin in the assessment of early-onset neonatal sepsis. *An Pediatr*. 2017;87(2):87–94.

23. Nakstad B. The diagnostic utility of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8, and hyaluronic acid in the Norwegian consensus definition for early-onset neonatal sepsis (EONS). *Infect Drug Resist.* 2018;Volume 11:359–68.
24. Mahendiran K, Batra P, Faridi MMA, Singh NP. Procalcitonin as Predictor of Bacterial Infection in Meconium Aspiration Syndrome. *Am J Perinatol.* 2018;35(8):769–73.
25. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1).
26. Bocoum A. Profil de l'hémogramme des nouveau-nés hospitalisés pour infection maternofoetale dans le service de néonatalogie du CHU Gabriel Touré, Bamako. Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako; 2019.
27. Mahmoud AAA, Sobeih AA, Ismail YM, El Bakry MM. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset sepsis in preterm babies. *Benha Med J.* 2020;33(1):37–43.
28. Errahmi I, Ilias ME. Protocoles D'antibiothérapie En Néonatalogie : Guide Pratique. Sidi mohamed ben abdellah; 2019.
29. Maamouri G, Boskabadi H, Azghandi M, Sayedi SJ, Bagheri F, Boskabadi A. The evaluation of serum procalcitonin levels in neonatal infections. *Int J Pediatr.* 2017;5(7):5287–94.
30. Tujula B, Hämäläinen S, Kokki H, Pulkki K, Kokki M. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections. *Infect Dis (Auckl).* 2020;52(4):227–34.
31. Amber S, . S. Blood culture positivity for the diagnosis of neonatal sepsis: Is it always necessary. *Int J Clin Diagnostic Pathol.* 2020;3(1):215–7.
32. He Y, Xia Du W, Jiang HY, Ai Q, Feng J, Liu Z, et al. Multiplex cytokine profiling identifies interleukin-27 as a novel biomarker for neonatal early onset sepsis. *Shock.* 2017;47(2):140–7.
33. Crofts KF, Alexander-Miller MA. Challenges for the Newborn Immune Response to Respiratory Virus Infection and Vaccination. *Vaccines.* 2020;8(4):558.
34. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* 2019;39(7):893–903.
35. Yismaw AE, Abebil TY, Biweta MA, Araya BM. Proportion of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal Intensive care unit Northwest Ethiopia 2017. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):542.
36. Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier J-C. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(18):2219–28.
37. Jabiri A, Wella HL, Semiono A, Sariah A, Protas J. Prevalence and factors associated with neonatal sepsis among neonates in Temeke and Mwananyamala Hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. *Tanzan J Health Res.* 2016;18(04).
38. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(6):F547–53.
39. Higgins R, Silver R. Maternal fever, prematurity and early-onset sepsis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(5):784–784.
40. Cheng J, Li J, Tang X. Analysis of perinatal risk factors for small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age late-term infants. *Exp Ther Med.* 2020;19(03):1719–24.
41. Åberg K. Neonatal complications following birth by vacuum extraction. *Karolinska Institutet;* 2017.
42. Belachew A, Tewabe T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):55.
43. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine.* 2015;76(1):1–12.
44. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AEA. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital based study. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(2):149–55.
45. Charles MVP, Kalaivani R, Venkatesh S, Kali A, Seetha KS. Evaluation of procalcitonin as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018;61(1):81–4.