

Place des modèles prédictifs de la septicémie néonatale en milieu à faibles ressources

Adonis M. Nyenga¹, Augustin M. Mutombo¹, Olivier Mukuku²,
Oscar N. Luboya^{1,2}, Stanis O. Wembonyama¹

¹ Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Lubumbashi, Lubumbashi, République Démocratique du Congo.

² Institut Supérieur des Techniques Médicales de Lubumbashi, Lubumbashi, République Démocratique du Congo.

Résumé

Le diagnostic de la septicémie chez le nouveau-né est un défi dans la pratique quotidienne du clinicien. La difficulté de mise au point expose à un risque d'usage abusif des antibiotiques souvent chez des patients qui n'en nécessitent pas toujours. Malgré l'identification des marqueurs précoces, non seulement leur analyse est complexe et coûteuse, mais aussi leur interprétation reste délicate. D'une part, la faible spécificité de ces marqueurs ; d'autre part, la faible disponibilité en milieu à ressources limités ne rendent pas leur utilisation aisée.

Des modèles de prédiction ont été développés en rassemblant des paramètres biologiques et cliniques en vue d'améliorer leur spécificité et leur valeur diagnostique. L'usage de ces modèles prédictifs a prouvé leur utilité aussi bien dans la réduction de l'exposition aux antibiotiques que dans la rationalisation de la démarche diagnostique dans les unités de soins néonataux. Cependant, dans un contexte d'accès réduit aux investigations paracliniques où il y a une grande nécessité de joindre l'efficacité à l'efficacé dans l'approche diagnostic et thérapeutique, leur utilisation se trouve réduite. Le meilleur modèle serait donc celui qui permet une bonne discrimination des cas avec des variables accessibles sans pour autant influencer négativement sur le coût global des soins.

A travers ce document, nous faisons un état des lieux sur la problématique du diagnostic de la septicémie néonatale en milieu à ressource limités en passant en revue les différents modèles de prédiction rapportés dans la littérature.

Mots-clés : *Septicémie néonatale – Modèles prédictifs – Pays à faibles ressources.*

Contexte général

Le diagnostic précoce de la septicémie néonatale (SN) pose un problème quotidien aux cliniciens. La SN constitue un problème majeur pour le néonatalogiste de par sa prévalence et sa létalité. Elle est responsable de 1,6 millions de décès chaque année dans les pays en développement [1–3]. Plusieurs études rapportent l'infection parmi les 3 causes importantes de mortalité néonatale [4,5]. Il est estimé qu'environ 3,2 à 30% de patients en soins intensifs néonatalogiques y sont pour un problème infectieux. L'incidence de l'infection est

très variable aussi bien entre les pays que dans le même pays [6]. Bien que le problème soit présent dans toutes les régions du monde, il est cependant plus important dans les milieux défavorisés où l'accès aux soins de qualité n'est pas garanti. Le problème infectieux du nouveau-né tire sa compréhension aussi bien à la gestion de la grossesse qu'à la qualité et l'organisation des soins en unité de néonatalogie. Le nouveau-né est un organisme particulièrement susceptible aux agressions microbiennes aussi bien de nature bactérienne que virales et fongique. Le capital immune-

Correspondance:

Adonis M. Nyenga, Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Lubumbashi, République Démocratique du Congo.
Téléphone: +243 992 386 132 - Email: chrisnyenga@gmail.com

Article reçu: 12-05-2021 Accepté: 17-06-2021

Publié: 26-06-2021



Copyright © 2021. Adonis M. Nyenga *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Pour citer cet article: Nyenga AM, Mutombo AM, Mukuku O, Luboya ON, Wembonyama SO. Place des modèles prédictifs de la septicémie néonatale en milieu à faibles ressources. Revue de l'Infirmier Congolais. 2021;5(1):69-78.

taire du nouveau-né l'expose à développer des complications liées à l'infection. De la contamination à la généralisation de l'infection passant par des entités loco-focalisée, les limites définitionnelles sont fragiles et imprécises.

Les soins du nouveau-né nécessitent un investissement non seulement humain mais surtout matériel. Les soins optimaux exigent un plateau technique que plusieurs structures en milieu en développement ne savent pas s'offrir. En cas de disponibilité régionale, le coût financier constitue une barrière importante pour une population à faible revenu.

Problématique du diagnostic de la septicémie néonatale

La clinique de la septicémie chez le nouveau-né est non spécifique et souvent imprécise [7–9]. Elle soulève plusieurs hypothèses, allant des troubles fonctionnels liés à l'immaturité aux perturbations métaboliques indépendantes de toute présence microbienne. Inversement, un tableau asymptomatique dans un contexte à haut risque n'exclura pas complètement l'infection. Des études ont analysé la symptomatologie des nouveau-nés avec septicémie mais aucune n'a dressé un tableau clinique équivoque et totalement spécifique. La symptomatologie de la septicémie reste vague et imprécise chez le nouveau-né. Plusieurs diagnostics différentiels sont possibles surtout chez le nouveau-né pré terme qui est caractérisé par une immaturité organique et fonctionnelle.

De même, la confirmation biologique de la septicémie est non seulement coûteuse pour certains milieux mais aussi l'ensemble des marqueurs utiles présentent une spécificité discutable [10,11].

Le gold standard dans le diagnostic de la septicémie néonatale reste l'hémoculture positive. Cependant ce dernier pose des problèmes d'applicabilité en pratique clinique quotidienne. Non seulement sa sensibilité est moindre, la durée d'attente des résultats (>72 heures) ne résout pas le problème du diagnostic précoce et de là le souci de réduction de l'exposition aux antibiotique en période néonatale.

Les autres marqueurs de l'inflammation tel que la protéine C-réactive, les interleukines, la pro-calcitonine, ont prouvé leurs intérêts dans le diagnostic précoce mais leur cinétique fugace et leur moindre spécificité rendent délicat leur indication et l'interprétation des résultats [12,13]. En outre, leur accessibilité dans les régions à faibles ressources n'est pas garantie et le coût

de leur réalisation pèsera énormément sur la prise en charge globale.

Partant des signes cliniques non spécifiques aux moyens diagnostiques non disponibles ou pas accessibles, le fardeau de la SN est plus lourd en milieu défavorisé. La surveillance en soins intensifs de néonatalogie est exigeante et demande un appui matériel facilitant un monitoring précis des signes vitaux. Souvent la survenue d'une symptomatologie parlante signe déjà un état avancé du processus morbide. Un diagnostic précoce, voire une orientation sur le risque serait un moyen efficace de palier au danger d'un diagnostic tardif ou d'une antibiothérapie abusive.

Risque d'une antibiothérapie abusive et nécessité de réduire l'exposition aux antimicrobiens

La difficulté de mise au point de la SN et surtout du diagnostic précoce a pérennisé et encouragé l'indication empirique des antibiotiques chez tous les nouveau-nés suspects ou supposés à risque d'infection. L'antibiothérapie empirique est souvent faite d'une association de 3 antibiotiques (une pénicilline, une céphalosporine de 3^{ème} génération et un aminoside) [9,14]. Théoriquement, cette approche est susceptible d'être ajusté après les résultats de la culture et de l'antibiogramme. Cependant plus souvent cette approche est maintenue jusqu'à la fin de la prise en charge [15].

Les antibiotiques ne sont pas sans conséquence pour l'organisme fragile et en développement du nouveau-né. Des effets négatifs sont décrits aussi bien à court que à long terme (candidémie, entérocolite nécrosante, dysplasie bronchopulmonaire, obésité, asthme infantile et autres maladies allergiques, maladie cœliaque, maladie de Crohn, arthrite juvénile idiopathiques et peut-être cancer de l'intestin, ...) [16].

Outre les effets néfaste des antimicrobiens indiqué abusivement, l'aspect du coût des soins qui se trouve alourdit par un traitement non utile est non négligeable dans le contexte où la population n'a en général pas d'assurance santé.

Réduire l'indication abusive des antibiotiques en période néonatale dans les structures de soins permettrait d'améliorer le cout global des soins, de gérer le risque de survenue de résistances microbiennes et d'éviter les conséquences à long terme chez l'enfant.

Une codification du risque infectieux et un protocole clair spécifiant les critères de mise sous antibiotique

empirique et les principes de rationalisation du traitement antibiotique sont des éléments essentiels dans cette démarche [17].

Développement des modèles prédictifs de la septicémie néonatale

Le souci majeur du clinicien pédiatre est celui d'améliorer la prise en charge de l'infection néonatale en général, et de la septicémie en particulier. Réduire le fardeau de la septicémie sur la morbi-mortalité néonatale passerait par le diagnostic précoce et une indication rationnelle des antibiotiques. Le problème pourrait être réglé par le récent développement des moyens diagnostics de plus en plus à la pointe de la technologie et du matériel du monitoring clinique plus amélioré. Cependant ces derniers outils, très efficaces par ailleurs, ne sont pas disponibles dans les milieux en développement où le problème de la SN est plus criant. Et quand bien même ils pourront être disponibles, le coût de leur applicabilité constituera certainement une barrière dans une communauté à faible revenu.

De tout ce qui précède, le développement des modèles de prédiction de la septicémie néonatale tente d'apporter une solution au problème en codifiant la suspicion de la SN pour un diagnostic précoce et une prise en charge à la fois efficace et efficiente.

Plusieurs modèles ont été ainsi développés en tenant compte des variables aussi bien clinique que biologique [8,18–22]. L'efficacité de ces modèles a été prouvée par plusieurs études de validation clinique. Leur efficacité est évaluée dans la capacité de discrimination des cas de SN par rapport aux autres cas dans une symptomatologie imprécise et vague et surtout dans leur utilité dans la réduction des prescriptions empiriques des antimicrobiens.

Modèles prédictifs de la SN

Nous avons réalisé une recherche documentaire sur le modèle prédictif de SN rapportés dans la littérature. Nous avons différencié les articles sur les modèles prédictifs de la SN précoce (Tableau 1) de ceux de la SN tardive (Tableau 2). Outre la description générale des articles, nous avons rapporté les différents variables utilisés dans les modèles.

Modèles prédictifs de la septicémie précoce

Sept articles ont rapporté des modèles de prédiction de la SN précoce. Tous ces modèles sont présentés sous forme d'un score de prédiction. Une publication [23] a développé son modèle uniquement sur base des

variables cliniques. Cependant, les auteurs cette publication signalent une faible spécificité de ce modèle.

Cinq articles rapportent des modèles combinant les variables cliniques aux variables biologiques [19,20,22,24,25]. Il s'agit notamment de la valeur de la protéine C-réactive, la numération leucocytaire, les plaquettes, le ratio entre neutrophiles immatures et neutrophiles totaux et le dépistage du portage maternel au Streptocoque du groupe B. Un article présente un modèle uniquement fondé sur des variables biologiques hématologiques [21].

Cependant, quatre des articles susmentionnés font référence au « Sepsis calculator » qui s'applique dans un contexte de dépistage systématique du portage maternel au Streptocoque du groupe B [19,20,22,24].

Modèles prédictifs de la septicémie tardive

Nous avons retrouvé dans la littérature huit articles rapportant des modèles de prédiction de la SN tardive, dont un se basant sur le monitoring et l'analyse du tracé électrocardiogramme du patient [18], trois exclusivement sur des variables cliniques [26–28] et quatre autres combinant les paramètres biologiques et les variables cliniques [29–32]. Les différents modèles susmentionnés présentent une capacité de discrimination variable et seuls trois auteurs rapportent leurs modèles sous forme de score [29–31].

Problématique de l'application d'un modèle prédictif

Le développement des modèles prédictifs de la SN est venue apporter un plus dans la mise au point des nouveau-nés suspects de septicémie. L'identification précoce des cas et une orientation dans l'indication objective des antimicrobiens, le tout à un coût abordable, sont les critères attendus d'un bon modèle de prédiction dans la SN.

Ces modèles permettent de rationaliser l'approche diagnostic en mettant en commun un ensemble d'arguments cliniques et/ou paracliniques afin d'un diagnostic plus ou moins sûr de la SN. Plusieurs modèles ont été rapportés pour la mise au point aussi bien de la SN précoce que de celle tardive. Cependant, cette approche ne présente toujours pas de garanti de satisfaction maximale. Outre les différences de spécificité de chaque modèle, une grande partie des modèles utilisés ne répond pas au contexte de faible plateau technique. En effet, les modèles rapportaient dans la littérature ont été pour la plupart développés

Tableau 1. Caractéristiques des articles sur les modèles de prédiction de la septicémie néonatale précoce

Auteur-Date	Méthodologie	Cadre d'étude	Nomenclature	Score	Variabiles du modèle	Population d'étude	ASC
Achten 2018	Prospective	Tergooi hospital /Netherland	Sepsis calculator implementation	Oui	-Fièvre péripartale -Portage maternel du SGB -Chorioamniotite -Antibiophylaxie antépartale -Signes cliniques de Septicémie	Nouveau-né ≥35 SA	-
Carola 2017	Rétrospective	Thomas jefferson university /USA	Sepsis calculator	Oui	-Fièvre péripartale -Portage maternel du SGB -Antibiophylaxie intrapartale -Age gestationnel -Durée de la RPM -Signes cliniques de septicémie	Nouveau-né ≥35 SA de mère avec chorioamniotite clinique	-
Kerste 2016	Rétrospective	Tergooi hospital /Netherland	Application of sepsis calculator	Oui	-Age gestationnel -Fièvre péripartale -Durée RPM avant accouchement -Portage maternel du SGB -Antibiophylaxie intrapartale	Nouveau-né ≥34 SA	-
Kuzniewicz 2017	Rétrospective	California hospital /USA	Quantitative risk based approach	Oui	-Age gestationnel -Fièvre péripartale -Durée RPM -Portage maternel au SGB -Antibiophylaxie intrapartale	Nouveau-né ≥35 SA	-
Rodwell 1988	Prospective	Queensland /Australia	Hematologic scoring system	Oui	-Numération leucocytes totaux -Neutrophiles totaux anormaux -Augmentation Neutrophile immature -Rapport Neutrophiles immatures sur Neutrophiles totaux ≥0,3 -Dégénérescence des neutrophiles immatures -Plaquettes ≤ 150000/mm ³	Tous nouveau-nés admis en soins intensifs	-

Auteur-Date	Méthodologie	Cadre d'étude	Nomenclature	Score	Variabiles du modèle	Population d'étude	ASC ROC
Weber 2003		Ethiopie, Gambie, Philippine, Nouvelle Guinée	Predictors of neonatal sepsis	Oui	Signes cliniques : -Absence des mouvements spontanés -Hyperthermie -Réduction de la capacité d'alimentation -Somnolence/Inconscience -Trouble d'alimentation dans l'histoire -Agitation -Déresse respiratoire -Convulsions -Fontanelle antérieure bombée -Temps de remplissage capillaire augmenté -Antécédent de changement dans l'activité	Nouveau-né et nourrisson <2 mois	Faible spécificité
Yang 2012	Prospective	Taiwan Kaohsiung hospital	Neonatal bacterial infection screening score	Oui	-Présentation clinique -Facteur maternel de risque -Données de laboratoire : CRP, numération leucocyte Rapport neutrophiles immatures sur Neutrophiles totaux >0,2	Tous	ASC 0,73

Tableau 2. Caractéristiques des articles sur les modèles de prédiction de la septicémie néonatale tardive

Auteur-Date	Méthodologie	Cadre d'étude	Nomenclature	Score	Variabiles du modèle	Population d'étude	ASC
Bekhof 2012	Prospective	Zwolle /Netherland	Clinical signs of LOS in preterm infant	Non	-Augmentation du besoin d'assistance respiratoire -temps de recoloration capillaire >2 sec -Peau grise/pâleur -Présence cathéter veineux central	Nouveau-né <34SA et >72h de vie	0,83
Dalgic 2005	Rétrospective	Turquie	Clinical score	Non	-Distension abdominale -Bradycardie -Intolérance alimentaire -Hypotension -Dysthermie -Symptôme respiratoire	-	-
Mahteu 2002	Prospective	Belgique	NOSEP NEW	Oui	-CRP ≥ 30 mg/L -Fraction neutrophile >63% -Hyperthermie >38,1°C -TPN $\geq 15d$ -Thrombocytopenie <190.10 ³ / μ l	Nouveau-né ≥ 34 SA	0,86
Mahteu 2000	Prospective	Belgique	NOSEP 1 et 2	Oui	- CRP ≥ 14 mg/L -Fraction neutrophile > 50% -Hyperthermie >38,2°C -TPN $\geq 14d$ -Thrombocytopenie <150.10 ³ / μ l	Nouveau-né ≥ 35 SA	0,71
Okascha-roen 2005	Retrospéc-tive	Thailand	Bedside prediction score	Oui	-Fièvre -Hypotension -Bandémie neutrophilique $\geq 1\%$ -Insuffisance respiratoire -Thrombocytopenie <150 10 ³ / μ l -Cathéter ombilical ≤ 7 jours -Cathéter ombilical >7 jours	Tous nouveau-nés admis en soins intensifs	0,80

Auteur- Date	Méthodologie	Cadre d'étude	Nomenclature	Score	Variabes du modèle	Population d'étude	ASC ROC
Rosenberg 2010	Prospective	Bengladesh	Clinical sepsis risk score	Non	-Apnée -Hépatomégalie -Pâleur -Ictère -Léthargie	Nouveau- né et nourrisson <2 mois	0,70
Kudawla 2008	Prospective	Inde	Clinical score	Non	--Distension abdominale -Tirages thoraciques -Geignement -Hypothermie -Léthargie -Tachycardie -Résidu gastrique	Tous	-
Griffin 2003	Prospective	University of virginia and Wake Forest university/U SA	Sepsis screen	Non	-Neutrophile total -CRP -Taux de sédimentation micro- érythrocytaire -Ratio neutrophile (immature/total)	Tous nouveau- nés admis en soins intensifs	0,70

dans des contextes d'accès optimal aux investigations paracliniques et/ou à un système de monitoring clinique soutenu en équipement de pointe. Dans les régions en développement, les projets d'amélioration de la qualité des soins devrait tenir à joindre l'efficacité

à leur efficacité. Certains éléments rendent difficile l'application de certains modèles dans le contexte de sous équipements. Il s'agit notamment :

- Du faible plateau technique de nos structures de soins ;

- De l'accès réduit aux investigations paracliniques, soit par leur non disponibilité soit par le coût élevé des analyses ;
- De la pauvreté de la population pour qui le coût des soins néonataux est déjà difficile à honorer.

Dans un contexte où on n'a pas ou presque pas d'accès aux investigations paracliniques (hémoculture, dosages immuno-enzymatiques des biomarqueurs, analyses des antigènes cellulaires de surfaces,...), où le niveau économique de la population ne lui permet pas de subvenir au coût des soins; l'application de ces approches devient limitée. En effet, dans le meilleur des cas, l'utilisation des modèles prédictifs ne devrait pas apporté un poids sur le coût de la prise en charge globale déjà difficile à honorer.

Il semble donc nécessaire que des réflexions sur des modèles répondant aux réalités de faible plateau technique soit porté en vue de répondre à la problématique de prise en charge de la SN dans ces milieux.

Un modèle prédictif se basant sur des éléments cliniques facilement identifiables (efficacité) et qui pourrait assurer une bonne discrimination de cas (efficacité) serait un bon outil qui permettra d'améliorer la prise en charge des nouveau-nés.

Conclusion

La modélisation des facteurs associés à la septicémie néonatale en outil de prédiction a permis l'amélioration et la rationalisation de l'approche diagnostique et de la prise en charge dans les unités de soins néonato-

Références

1. Medhat H, Khashana A, El kalioby M. Incidence of neonatal infection in South Sinai, Egypt, Int J Infect. 2017 ; 4 (1) : e36615. Doi: 10.17795/iji-36615.
2. Agnche Z, Yeshita HY, Gonete KA. Neonatal sepsis and its associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care units in primary hospitals in central Gondar zone, Northwest Ethiopia, 2019. Infection and Drug Resistance, 2020, 13: 3957-3967. <https://doi.org/10.2147/IDR.S276678>
3. Getabelew A, Aman M, Fantaye E, et al. Prevalence of neonatal sepsis and associated factors among neonates in neonatal intensive care unit at selected governmental hospitals in Shashemene Town, Oromia Regional State, Ethiopia, 2017. International Journal of Pediatrics, 2018 ; 2018 : 1-7. <https://doi.org/10.1155/2018/7801272>
4. Babaei H, Dehghan M, Pirkashani LM. Study of causes of neonatal mortality and its related factors in the neonatal intensive care unit of Imam Reza Hospital in Kermanshah, Iran during (2014-2016). Int J Pediatr. 2018 ; 6 (5) : 7641-9. DOI:10.22038/ijp.2017.28212.2441
5. Nyenga AM, Malonda BN, Abdala AK, Assumani AN, Mukuku O, et al. Trends in neonatal mortality in Lubumbashi (Democratic Republic of Congo) from 2011 to 2018. Clin Pediatr. 2019 ; 2: 1017.
6. Costello A, White H. Reducing global inequalities in child health. Arch Dis Child. 2001; 84(2) : 98 -102.
7. Birju A Shah et James F Padbury. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence, 2014, vol. 5, no 1, p. 170-178. Doi: 10.4161/viru.26906

logiques. Ces outils de prédiction de la septicémie chez le nouveau-né sont essentiels au diagnostic précoce et à l'indication plus ou moins objective de l'antibiothérapie. Ils ont permis dans plusieurs études rapportées la réduction de l'usage empiriques des antimicrobiens et par là l'exposition abusive et inappropriée chez les nouveau-nés.

L'utilisation de ces outils dépend du plateau technique de chaque structure des soins. Cependant, très peu de modèles ont été développés dans le contexte subsaharien à faible plateau technique. Le manque de matériel de surveillance clinique et l'accès réduit ou inexistant de l'appui paraclinique rendent difficile leur application dans les milieux à ressources limitées. Des ajustements aux modèles existants voire un développement de modèle sur base des variables accessibles en milieux défavorisés sont nécessaires là où le fardeau de la septicémie néonatale est le plus lourd.

Conflits d'intérêt : Aucun.

Abréviations

- SN : Septicémie néonatale
 RPM : Rupture prématurée des membranes
 SGB : Streptocoque du groupe B
 SA : Semaines d'aménorrhée
 ASC : Aire sous la courbe ROC
 USA : United states of America (états unis d'Amérique)
 CPR: C-reactiv protein (protéine C-réactive)
 LOS : Late onset sepsis (septicémie néonatale tardive)
 TPN : Total parental nutrition (nutrition parentale nutrition)

8. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol* 2012 ; 36 (6) : 408–15. doi:10.1053/j.semperi.2012.06.002
9. Nyenga AM, Mukuku O and Wembonyama SO. Neonatal Sepsis: A Review of the Literature. *J Pediatr & Child Health Care*. 2021; 6 (2) : 1042.
10. Michele Mussap. Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012 ; 25(4) : 24-26. Doi: 10.3109/14767058.2012.715000
11. Vineet Bhandari. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014 ; 3 (3) : 234-245. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu063>
12. Crespi I, Kroumova V, Grossini E, Pello MG, Tozzini M, Fortina G, Valsecchi S, Vaschetto R, Della Corte F, Chiocchietti A. Analysis of some sepsis markers: C-reactive protein, Procalcitonin, Osteopontin and suPAR. *Microbiologia Medica*. 2010 ; 25 (3). <https://doi.org/10.4081/mm.2010.2421>
13. Lam HS, Pak CNG. Diagnostic markers in neonatal sepsis. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 2007 ; 18 (1) : 53-65. Doi:10.1017/S0965539507001866
14. Obiero CW, Seale AC, Berkley JA. Empiric treatment of neonatal sepsis in developing countries. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015 ; 34 (6) : 659-661
15. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2019 ; 143 : e20182286.
16. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal. *An Pediatr (Barc)*. 2020 ; 93 (3) : 207. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.010>
17. Van den Anker J, Allegaert K. Rational use of antibiotics in neonates: still in search of tailored tools. In : *Healthcare. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. 2019 ; 7 : 28. <https://doi.org/10.3390/healthcare7010028>
18. Griffin MP, O'Shea TM, Bissonette EA, Harrell FE, Lake DE, Moorman JR. Abnormal heart rate characteristics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. *Pediatr Res*. 2003 ; 53 (6) : 920–6. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000064904.05313.D2>
19. Carola D, Vasconcellos M, Sloane A, McElwee D, Edwards C, Greenspan J, et al. Utility of Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates Born to Mothers with Chorioamnionitis. *The journal of Pediatr*. 2018 ; 195 : 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.045>
20. Achten NB, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, van Brakel M, Plötz FB. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr*. 2018 ; 177 (5) : 741–6. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3113-2>
21. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *The Journal of Pediatr*. 1988 ; 112 (5) : 761–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80699-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80699-1)
22. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017 ; 171 (4) : 365–71. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4678
23. Weber Martin W., Carlin John B., Gatchalian Salvacion, et al. Predictors of neonatal sepsis in developing countries. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003 ; 22 (8) : 711-717. doi: 10.1097/01.inf.0000078163.80807.88
24. Kerste Marleen, Corver Jellina, Sonneveld Martine C, et al. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016 ; 29 (23) : 3860-3865. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1149563>
25. Yang YN, Tseng HI, Yang SN et al. A strategy for reduction of antibiotic use in new patients admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatrics & Neonatology*. 2012 ; 53 (4) : 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.06.009>
26. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH et al. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *European journal of pediatrics*. 2013 ; 172 (4) : 501-508. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1910-6>
27. Dalgic N, Ergenekon E, Koc E et al. NOSEP and clinical scores for nosocomial sepsis in a neonatal intensive care unit. *Journal of tropical pediatrics*. 2006 ; 52 (3) : 226-227. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmi104>
28. Rosenberg RE, Ahmed ASM Nawshad U, Saha SK et al. Nosocomial sepsis risk score for preterm infants in low-resource settings. *Journal of tropical pediatrics*. 2010 ; 56 (2) : 82-89. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmp061>
29. Mahieu LM., De Muynck AO, De Dooy JJ et al. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Critical care medicine*. 2000 ; 28 (6) : 2026-2033.
30. Mahieu LM, De Dooy JJ, Cossey VR, et al. Internal and external validation of the NOSEP prediction

- score for nosocomial sepsis in neonates. *Critical care medicine*. 2002 ; 30 (7) : 1459-1466.
31. Okascharoen C, Sirinavin S, Thakkestian A et al. A bedside prediction-scoring model for late-onset neonatal sepsis. *Journal of perinatology*. 2005 ; 25 (12) : 778-783. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211404>.
32. Kudawla M, Dutta S et Narang A. Validation of a clinical score for the diagnosis of late onset neonatal septicemia in babies weighing 1000–2500 g. *Journal of tropical pediatrics*. 2008 ; 54 (1) : 66-69. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmm065>.