



Antibiothérapie des Rupture prématurée des membranes Infections Intra-utérines Recommandations pratique clinique



Caroline Charlier-Werther

CNGOF 2018

Charles Cazanave

Gael Beucher

Murie Doret-Dion

**Maladies Infectieuses Necker Enfants Malades CNR Listeria, Unité Inserm U1117,
Institut Pasteur**

1. Rupture prématurée des membranes avant terme

Définition

Rupture spontanée des membranes fœtales survenant avant le début du travail (rupture « prématurée ») et avant 37 semaines d'aménorrhée (rupture « avant terme »)

RPM avant 37 SA : 2-3% des grossesses
RPM avant 34 SA : < 1% des grossesses

Lorthe, CNGOF GOFS 2018

Rupture prématurée des membranes avant terme

Complications

✓ Prématurité

- 55-96% accouchements < 7 j
 - Terme à l'accouchement
- = principal facteur pronostique

Enjeu : prolonger la grossesse

✓ Infection intra-utérine

- Immédiate ou retardée
- MFIU
- Infections néonatales précoces
S. agalactiae et *E. coli*

- Incidence IMF *E. coli**

5/1000 si pds nais < 1500g

0.5/1000 si pds nais 1500-2500g

0.05/1000 si pds nais < 2500g

Lorthe J Pediatr 2017
Cox Obstet Gynecol 1988
Delorme Obstet Gynécol 2016
*Stoll Pediatrics 2011

Rupture prématurée des membranes prise en charge antibiotique

Infection intra-utérine
→ Traitement spécifique

Pas d'infection intra-utérine
→ Antibioprophylaxie

→ Pratiques diverses

→ Recommandations CNGOF 2018
avec le soutien de la SPILF

Les données disponibles

✓ 17 essais thérapeutiques entre 1987-2006

Kenyon ORACLE I Lancet 2001 : n=4826 patients RPM < 37 SA

Mercer NICHD JAMA 1997 : n=614 patients RPM 24-32 SA

15 autres études portant sur un total de 1768 patients

2 doses → 10 jours de traitement,

Régimes variés

✓ 2 méta-analyses

Kenyon Cochrane 2013, Hutzal AJOG 2008

NICHD Mercer JAMA 1997

11 centres, de 1992 à 1995

614 femmes

24 à 32 SA

Population : 75 % défavorisées, 22 % d'IST

Bithérapie IV 48 heures

Ampicilline : 2 g IV / 6 h

+ Erythromycine 250 mg IV / 6h

Puis bithérapie orale 5 jours

Amoxicilline : 250 mg per os / 8 h

+ Erythromycine 333 mg per os / 8 h

Versus

Placebo

Durée de traitement : 7 jours

ORACLE 1 Kenyon Lancet 2001

161 centres, de 1994 à 2000

4826 femmes

< 37 SA

Population : 50 % > 32 SA

Amox-clav : 250 mg /125 mg X 4/j

+ **Érythromycine** : 250 mg X4/j

Versus

Amox-clav : 250 mg / 125 mg X 4/j

+ Placebo

Versus

Erythromycine : 250 mg X 4/j

+ Placebo

Versus

Placebo

Durée de traitement : 10 jours

Bénéfices de l'antibioprophylaxie : enfant

✓ **L'antibiothérapie réduit le risque d'infection néonatale et la morbidité néonatale.**

RR 0.67, 95%CI [0.52 - 0.85] (12 essais /1680 enfants)

L'antibiothérapie réduit le risque des lésions cérébrales échographiques, sans diminution des hémorragies intraventriculaires sévères (NP2).

Données discordantes sur complications respiratoires et entérocolite ulcéro-nécrosante.

Kenyon Cochrane 2013
Doret-Dion CNGOF 2018
Hutzel AJOG 2008

Bénéfices de l'antibioprophylaxie : enfant

✓ **L'antibiothérapie réduit le risque d'infection néonatale et la morbidité néonatale.**

✓ **L'antibiothérapie prolonge la grossesse**

Accouchements à 48H RR 0.71, 95% CI 0.58-0.87;

Accouchements à 7 j RR 0.79, 95% CI 0.71-0.89

✓ **L'érythromycine seule** réduit le nb accouchements à 48 h mais pas à 7 j (NP2)

✓ **L'amoxicilline-acide clavulanique seule ou combinée à l'érythromycine** réduit le nb accouchements à 48 h ET à 7 j

✓ Il n'existe pas d'étude comparant amoxicilline/érythromycine/ C3G

Kenyon Cochrane 2013
Doret-Dion CNGOF 2018

Risques de l'antibioprophylaxie : enfant

✓ Entérococolite ulcéro-nécrosante et amoxicilline-acide clavulanique (NP2)

✓ 1 seule étude : ORACLE 1

Risque d'entérococolite UN prouvée de 1.8% versus 0.7% ($p= 0.005$)

Poso 250/125mg vs 1g/125mg (4X/j)

Pas de stratification sur âge et poids de naissance

✓ Tendances similaires NS dans ORACLE 2 : 1.4% vs 0.9%, $p=0.08$

✓ Association non retrouvée dans 2 autres études de petite taille (147 et 96 femmes)

Kenyon Lancet 2001 (ORACLE I)

Kenyon Lancet 2001 (ORACLE II)

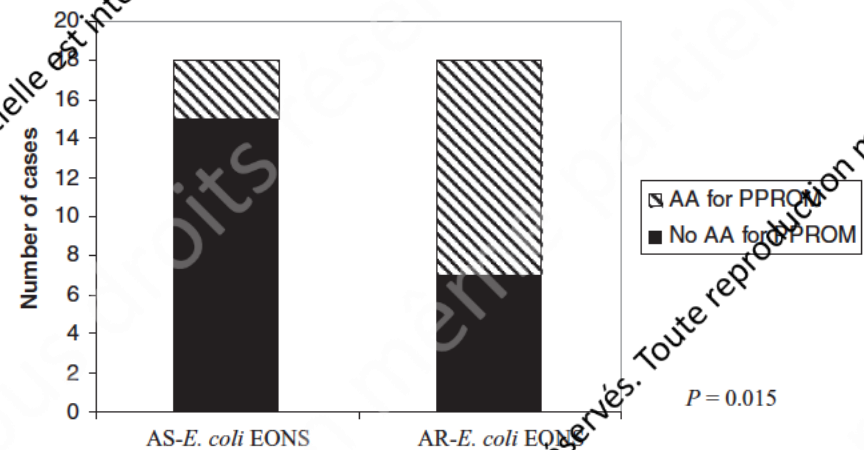
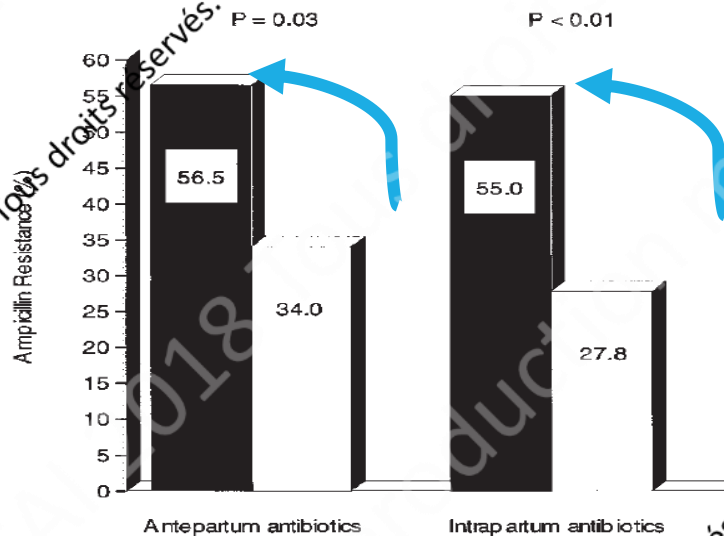
Ehsanipoor AJOG 2008

Al-Sabbagh Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004

Infections urinaires et grossesse SPILF 2015

Risques de l'antibioprophylaxie : enfant

✓ Infection NN à bactérie résistante à l'amoxicilline corrélée à expo. maternelle aux ATB



Mercer : étude prospective 1997-8 : 8474 grossesses

Mercer AJOG 1999

Kuhn Pediatr Perinat Epidemiol 2010

Kuhn : étude prospective 2004-2005 : 217 NN

FDR infection NN à E. coli amoxicilline-R

= ATB RPM (pas ATB *per partum*) (NP3)

Impact de l'antibioprophylaxie sur la mère

✓ Réduction du risque d'infection intra-utérine

- Avec ampicilline-érythromycine, amoxicilline-acide clavulanique +/- érythromycine
- Pas de bénéfice de l'érythromycine seule
- RR 0,66, IC 95 % 0,46 à 0,96, 11 essais*

Doret- Dion CNGOF 2018

Kenyon Lancet 2001

Merger JAMA 1997

*Kutzal AJOG 2008

✓ Pas de bénéfice démontré sur l'endométrite

✓ Sur-risque de colites à *C. difficile*

- OR 8,5, IC 95 % 4,2–17,1, $p < 0,001$ (n= 2757, parmi 13 millions de grossesse entre 1999 et 2013)
- Mortalité maternelle accrue 8,0/1000 vs 0,1/1000, OR 56,8, IC 95 % 35,8–90,1
- Observations d'infections graves avec perte fœtale ou de mégacolon toxique

Ruiter-Ligeti Obstet Gynecol 2018

Recommandations

Il est recommandé de prescrire une antibioprophylaxie à l'admission en cas de rupture prématurée des membranes avant terme pour réduire la morbidité néonatale et maternelle (NP1)

Sur la base d'arguments théoriques, **l'amoxicilline** (parentérale ou par voie orale) ou **les céphalosporines de 3ème génération** (parentérale) peuvent être utilisées en monothérapie mais n'ont pas été évaluées dans cette indication.

Dans des études anciennes dont la validité externe est incertaine, **l'érythromycine** et **l'association érythromycine-amoxicilline** (parentérale ou par voie orale) ont montré un bénéfice néonatal (NP1). Ces molécules peuvent donc être utilisées.

Il n'est pas recommandé de prescrire comme antibioprophylaxie de l'amoxicilline-acide clavulanique, des aminosides, des glycopeptides, des céphalosporines de première ou deuxième génération, de la clindamycine ou du métronidazole.

Grade A

Accord professionnel

Accord professionnel

Accord professionnel

Quelle durée de traitement?

✓ 7-10 jours dans les deux grands essais

✓ 2 essais ont comparés la prolongation de latence de grossesse sous

un traitement de 3 j versus 7 j → pas de différence

- Lewis AJOG 2003 : Ampicillin / sulbactam 3 g x 4/j n= 84

- Segel AJOG 2003 : ampicillin 2 g x 4/ j 2 jours puis 3g/j PO n= 47

Quelle durée de traitement ?

Il est recommandé de prescrire une antibioprophylaxie pour une durée de 7 jours

Cependant, compte tenu du risque d'émergence de bactéries multi-résistantes après les traitements longs, un arrêt précoce de l'antibioprophylaxie est acceptable, bien que non évalué, en cas de prélèvement vaginal initial négatif

En cas de prélèvement vaginal à l'admission positif, l'adaptation de l'antibioprophylaxie à l'antibiogramme doit être discutée

Grade C

Accord
professionnel

Accord
professionnel

2. Infection intra-utérine

Infection des membranes fœtales et/ou de la decidua maternelle et/ou des autres composants de la cavité amniotique (l. amniotique, placenta, cordon, et fœtus)

→ Le terme **infection intra-utérine (IIU)** doit être préféré à celui de chorioamniotite, trop imprécis (**accord professionnel**)

→ Présence de signes cliniques et biologiques

2015 Consensus américain du National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)
Beucher CNGOF 2018

Le diagnostic d'IIU est porté cliniquement si les critères sont réunis

- **Fièvre** : temp. maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sans autre cause évidente,
- Associée à **au moins deux critères suivants**

1. **Tachycardie fœtale** > 160 bpm persistante

Sens 40-70%, VPN 80-95 %

2. **Douleurs utérines/contractions utérines douloureuses/ mise en travail spontané**

3. **Liquide amniotique purulent (accord professionnel)**

Spécificité 75-95%
Romero AJOG 1988

Chaque signe isolé a une sensibilité et une spécificité faible (NP3)

Les marqueurs d'inflammation biologique

Le dosage de la **CRP plasmaticque** est recommandé pour sa valeur prédictive négative (VPN 95%*)

Grade C

Chez une patiente asymptomatique, un taux de **CRP plasmaticque** inférieur à 5 mg/L permet d'exclure le diagnostic (NP3).

* Popowski BMC Pregnancy Childbirth 2011
Beucher CNGOF 2018

Ecologie des IIU

- ✓ Peu étudiée
- ✓ Polymicrobienne dans 30-60% des cas
- ✓ *E. coli* et *Streptococcus agalactiae*

Agent infectieux	Fréquence
<i>E. coli</i>	15-20%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15%
<i>Proteus mirabilis</i>	10%
Anaérobies	25-30%
Autres	5-10%

Mycoplasmes?

Kim AJOG 2015
Tita Clin Perinatol 2010
Park PlosOne 2017
Beucher CNGOF 2018

L'examen bactériologique du LA recueilli par amniocentèse, non recommandé en routine (Accord pro)

✓ **Sensibilité imparfaite** (antibiothérapie préalable)

1 étude prospective coréenne 24% des femmes avec IIU clinique ont LA stérile (12/50)

✓ **L'amniocentèse n'améliore pas le pronostic foetal**

→ Une étude : 47 femmes avec RPM 26-34 SA sans IIU évidente amniocentèse systématique vs pas d'amniocentèse : Pc maternel/ foetal/NN similaire $p > 0.05$

✓ **L'amniocentèse ne prédit pas le risque d'IIU secondaire**

✓ **Pas toujours faisable** (quantité de liquide)

Oh AJOG 2017

Gomez J Mat Fet Neonat Med 2007

Lee J Mat Fet Neonat Med 2016

Cotton Am J Perinatol 1984

Antibiothérapie des IIU

2 objectifs

✓ **Réduire le risque d'infection néonatale précoce**

→ ampicilline/gentamicine : 0.3% versus 17-20% (n=257+88)

Gibbs AJOG 1991

✓ **Réduire la morbidité maternelle**

Antibiothérapie des IIU

✓ Données peu nombreuses

✓ Meta-analyse cochrane 2014 : 11 études 1296 femmes

« Currently, limited evidence is available to reveal the most appropriate antimicrobial regimen for the treatment of patients with intraamniotic infection; whether antibiotics should be continued during the postpartum period; and which antibiotic regimen or what treatment duration should be used ».

Antibiothérapie des IIU

✓ Pas de démonstration de la supériorité d'un traitement par rapport à un autre

✓ Ampicilline/clinda/genta = ampicilline/genta (NN/endométrite) [Maberry Am J Perinét 1991](#)

✓ Administration pdt travail > post partum (NN/hospit mère) [Gibbs Obstet Gynecol 1988](#)

✓ Une seule dose en post partum = traitement jusqu'à 24h apyrexie

• Amox/genta 151 vs 141 femmes : taux persistance fièvre = [Edwards Obstet Gynecol 2003](#)

• Ampi puis clinda/genta 61 vs 55 femmes : taux endométrite et infection de paroi = [Turnquest AJOG 1988](#)

✓ Sous groupes de patientes peuvent bénéficier de traitements plus longs

• Césarienne : 15% endométrites après dose unique en post partum dans une série retrospective (n=141 cesar)

[Black Obstet Gynecol 2012](#)

Traitement des IIU

Une fois le diagnostic d'IIU posé, le **traitement** impose la mise en place d'une **antibiothérapie** et la **naissance de l'enfant**.

L'**antibiothérapie** doit être active sur *S. agalactiae* et *E. coli*.

Le **spectre** peut être élargi en cas d'infection grave ou lorsqu'une infection à bactéries **résistantes** est suspectée ou documentée.

L'aminoside à privilégier est la **gentamicine** : 5 mg/kg/j (monodose)

Le choix de la bêta-lactamine peut porter sur **amoxicilline**, sur une **céphalosporine de troisième génération parentérale**, ou, en cas d'allergie grave aux bêta-lactamines, sur **l'aztréonam** (accord professionnel). L'usage de l'aztréonam nécessite l'ajout d'une molécule active sur les bactéries à Gram positif (ex glycopeptide).

En cas de césarienne, les données sont insuffisantes pour recommander d'associer à ce régime la clindamycine 900 mg ou le métronidazole 500 mg par voie intraveineuse afin de réduire le risque d'infection post-opératoire liée aux bactéries anaérobies.

Grade A

Grade B

Accord professionnel

Accord professionnel

Accord professionnel

Accord professionnel

Beucher CNGOF 2018

Traitement des IIU

Le traitement doit être débuté dès le diagnostic de l'infection et poursuivi pendant le travail.

Dans le post-partum, une seule dose complémentaire est généralement suffisante après un accouchement par voie basse.

La présence d'une **bactériémie** doit faire prolonger le traitement antibiotique.

La persistance d'une **fièvre à 48 heures**, une **obésité** ou un contexte de **césarienne** peuvent également faire discuter un traitement plus long.

Il est recommandé de faire naître l'enfant.

Il n'y a pas de preuve que la césarienne soit associée à une amélioration du pronostic néonatal, quel que soit l'âge gestationnel. L'infection intra-utérine ne justifie donc pas à elle-seule le recours à une césarienne (accord professionnel). La césarienne en cas d'infection intra-utérine est réservée aux indications obstétricales habituelles.

Grade B

Accord professionnel

Accord professionnel

Grade A

Accord professionnel

Beucher CNGOF 2018

Conclusion

1. Rupture prématurée des membranes

1. Amoxicilline/ C3G/ érythromycine 7 jours
2. Possibilité d'arrêter à 48H si PV négatif et absence d'argument pour une IUU

2. Infection intra utérine

1. Remplace le terme de chorioamniotite
2. Bétalactamine / aminoside dès le diagnostic clinique
3. Une seule dose après le travail dans la majorité des cas
4. Faire naître l'enfant (l'IUU n'est pas une indication de césarienne en urgence).



Merci

Stéphane Bonacorsi CNR *E. coli*, Microbiologie R Debré Paris

Frédéric Barbut CNR *Clostridium*, Paris

Asmaa Tazi CNR Streptocoques, Paris

Sabine Pereyre CNR Mycoplasmes, Bordeaux

Brigitte Milpied Allergologie, Bordeaux

Najoua El Helali Microbiologie St Joseph Paris

Diapositives supplémentaires

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Recommandations américaines ACOG 2017

En 1^{ère} intention

Ampicilline

2 g IV / 6 heures

Et Gentamicine

2 mg/kg IV puis 1,5 mg/kg / 8 heures OU 5 mg/kg IV / 24 heures

Si suspicion d'allergie à la pénicilline

Céfazoline

2 g IV / 8 heures

Et Gentamicine

2 mg/kg IV puis 1,5 mg/kg / 8 heures OU 5 mg/kg IV / 24 heures

Si allergie vraie à la pénicilline

Clindamycine

900 mg IV / 8 heures

OU Vancomycine*

1 g IV / 12 heures

Et Gentamicine

2 mg/kg IV puis 1,5 mg/kg / 8 heures OU 5 mg/kg IV / 24 heures

Après une césarienne : une dose supplémentaire du schéma thérapeutique choisi + une dose de clindamycine 900 mg IV OU métronidazole 500 mg IV. Poursuite des antibiotiques selon le schéma choisi si présence d'au moins un facteur de risque (bactériémie, fièvre persistante).

Après un accouchement par voie basse : pas de dose supplémentaire requise mais si nécessité en cas de facteur de risque, la clindamycine n'est pas indiquée

Alternatives possibles

Ampicilline-sulbactam

3 g IV / 6 heures

Piperacilline-tazobactam

4,5 g IV / 8 heures

Céfotétan

1 g IV / 12 heures

Céfoxitine

2 g IV / 8 heures

Erтаном

1 g IV / 24 heures