

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 97 SEPT OCT 2001

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

ISSN N° 1169 - 8772



Prévention Anténatale du Risque Infectieux Bactérien Néonatal Précoce

Une recommandation pour la pratique clinique (RPC) vient de paraître sur ce sujet (1). Extrêmement détaillé (135 pages) et richement documenté (336 références), ce document contient des préconisations de stratégies thérapeutiques qu'une extraction isolée rendrait difficiles à comprendre (nombreux cas de figure faisant l'objet de recommandations d'abstention thérapeutique par exemple, ou encore situations relevant de schémas de traitements médicamenteux autres qu'antibiotiques).

L'objectif de ce bulletin est donc de reprendre les recommandations visant les considérations médicamenteuses sur la base des prérequis physiologiques, biologiques, bactériologiques, exploratoires et cliniques nécessaires à leur appréhension rationnelle.

DEFINITIONS

Infection bactérienne materno-fœtale = Infection néonatale transmise par la mère, qu'elle présente ou non elle-même des signes d'infection.

On la définit comme :

- certaine s'il existe un prélèvement central positif (hémoculture ou ponction lombaire) ;
- probable si les prélèvements périphériques (gastrique et oreille) sont positifs de façon homogène, à un seul germe pathogène, et qu'il s'y associe au moins une anomalie clinique ou biologique évocatrice ;
- douteuse en cas de tableau clinique et biologique évocateur, mais sans germe identifié.

Chorioamniotite = Infection placentaire et des membranes. Elle concerne donc la mère et le fœtus. Sa définition repose sur l'existence d'une fièvre maternelle, d'une tachycardie fœtale, d'un syndrome inflammatoire maternel et la présence de germes pathogènes dans le liquide amniotique.

Ce tableau est rarement complet et le diagnostic de chorioamniotite est rarement fait en anténatal.

Infection cervico-vaginale maternelle = Présence au niveau de l'endocol et/ou du vagin de germes pathogènes. Sa définition bactériologique est difficile en raison de la frontière imprécise entre flore vaginale normale et pathologique.

PHYSIOPATHOLOGIE

La transmission bactérienne materno-fœtale peut se faire par voie hématogène (pyélonéphrite ou listériose), mais se fait le plus souvent par voie ascendante, c'est-à-dire par le biais d'une chorioamniotite, favorisée par une rupture des membranes ou lors du passage du fœtus dans la filière génitale maternelle. Il peut alors exister une infection néonatale à un germe non pathogène pour la mère, comme le streptocoque B ou les entérobactéries dont le portage vaginal ne provoque aucune pathologie maternelle.

Inversement, les endocervicites à *Chlamydiae* et gonocoques ne sont généralement pas responsables de septicémies néonatales bruyantes.

Ainsi, il n'existe pas nécessairement de lien direct entre infection cervico-vaginale maternelle et infection bactérienne néonatale précoce.

Mais il existe une forte association entre vaginose bactérienne ou portage vaginal en fin de grossesse de certaines bactéries et survenue d'un accouchement prématuré ou d'une rupture des membranes.

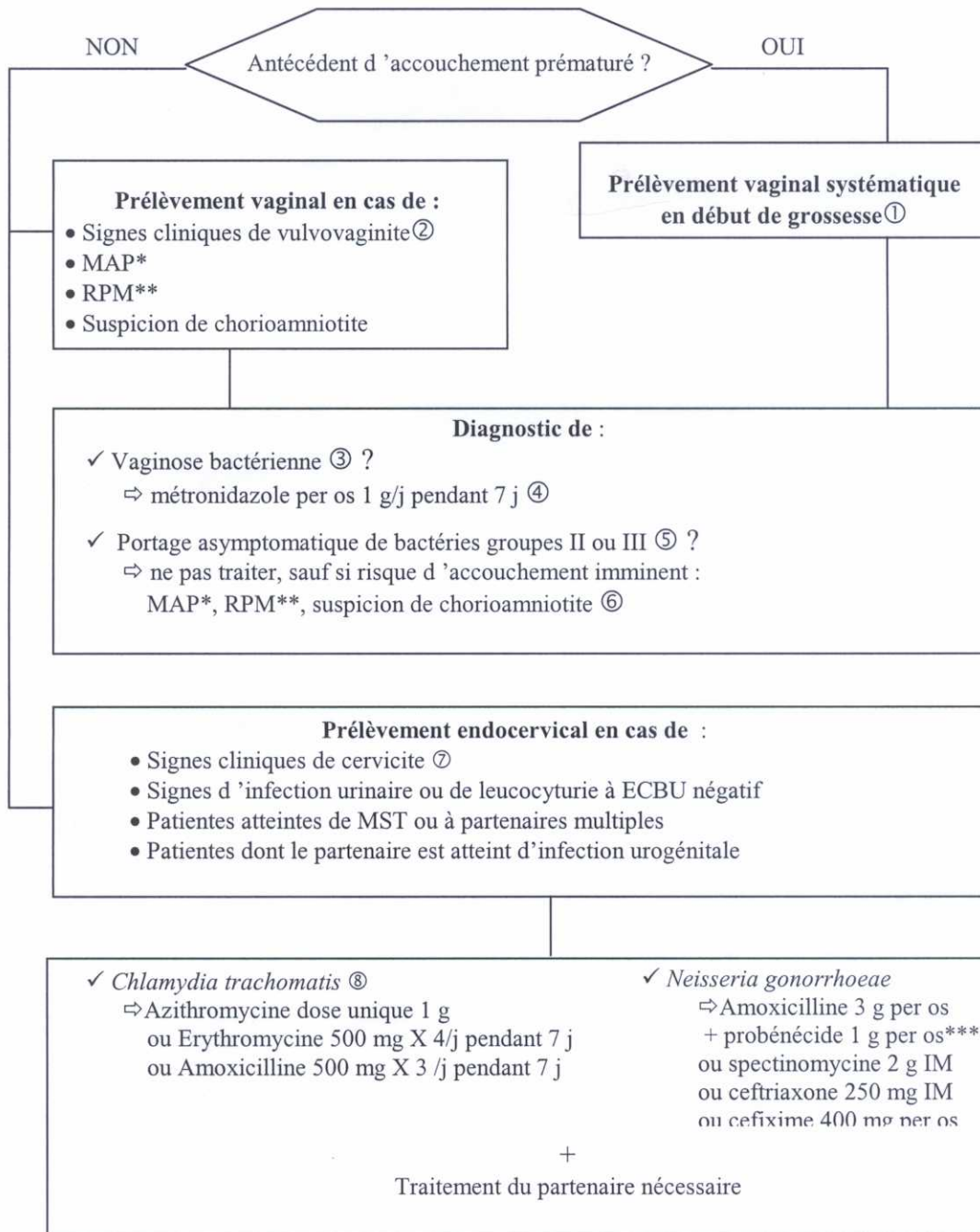
EPIDEMIOLOGIE

En France, une infection materno-fœtale complique environ 1 % des accouchements à terme, mais peut atteindre des proportions de 6 à 10 % en cas de prématurité. La lutte contre les infections materno-fœtales est un enjeu majeur de santé publique en raison des séquelles, notamment neurologiques et pulmonaires, qu'elles peuvent engendrer.

Répartition de la fréquence des germes responsables d'infections néonatales (Ex.: Chiffres cités en 2000 par la maternité de l'Hôpital Antoine Béclère-Clamart).

| Germes | % |
|---|-------------|
| Streptocoques B | 35,9 |
| <i>Escherichia coli</i> | 21,4 |
| Streptocoques α -hémolytiques | 11,3 |
| Autres bacilles Gram négatif | 10,7 |
| Autres streptocoques | 6,7 |
| Anaérobies | 6,1 |
| Staphylocoques | 5,5 |
| Levures | 1,7 |
| Listeria | 0,7 |
| Total streptocoques hémolytiques | 47,2 |
| Total bacilles Gram négatif | 32,2 |

Risque infectieux bactérien en cours de grossesse
Prévention, Prise en charge
(50 % des infections cervicovaginales sont asymptomatiques)



* MAP : Menace d'Accouchement Prématuré

** RPM : Rupture Prématurée des Membranes

*** Benemide® 500 mg comprimé, spécialité n'apparaissant pas au Vidal®, mais disponible pour les pharmacies hospitalières auprès du Laboratoire Doms-Recordati.

Renvois

① Dans ce groupe à risque, le traitement des vaginoses bactériennes asymptomatiques diminue le taux de ruptures prématurées des membranes et d'accouchements prématurés.

② Prurit vulvaire, sensations de brûlures cervico-vaginales, leucorrhées colorées ou nauséabondes.

③ Vaginose bactérienne

- Au moins 98 % des femmes possèdent une flore bactérienne de portage habituel qui est essentiellement constituée de lactobacilles (flore de Doderlein) : ce groupe (I) ne présente pas de risque infectieux maternofoetal.

- Les voies génitales maternelles sont souvent colonisées par des germes de la flore.

✓ Digestive (groupe II) : 2 à 80 % des femmes, selon les germes :

- *Streptococcus agalactiae* et *Enterococcus*
- Enterobactéries : *Escherichia coli*+++, *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* exceptionnellement.
- Staphylocoques coagulase (+) et (-)
- Bactéries anaérobies : *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Clostridium*...
- *Gardnerella vaginalis* et certaines corynébactéries
- Mycoplasmes : en particulier *M. hominis* et *Ureaplasma urealyticum*.
- *Candida albicans*

✓ Oropharyngée (groupe III) : 0,1 à 2 % des femmes selon les germes :

- *Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae*
- *Streptococcus pyogenes*
- Pneumocoques, méningocoques
- *Neisseria*, *Branhamella*

- Ces bactéries des groupes II et III peuvent être infectantes selon diverses modalités :

✓ Une seule espèce prolifère anormalement dans le vagin, remplace tout ou partie de la flore du groupe I et entraîne une vulvo-vaginite. Ce cas de figure est rare, voire inexistant chez la femme enceinte.

✓ Plusieurs espèces prolifèrent abondamment et simultanément dans le vagin et remplacent la flore du groupe I. Cette prolifération polybactérienne est à l'origine du tableau de vaginose bactérienne.

✓ Une espèce bactérienne commensale du vagin dite «à haut risque infectieux materno-fœtal» (en raison de sa participation importante en tant qu'étiologie des infections materno-fœtales et néonatales) prolifère anormalement sans entraîner de pathologie vaginale. Il s'agit du portage asymptomatique. Les principales bactéries concernées sont *S. agalactiae*, *E.coli* K1 et plus rarement les autres bactéries du groupe II et III.

✓ Une espèce franchit la barrière cervicale, entraînant une endocervicite. Ces bactéries sont acquises par voie sexuelle. Il s'agit de *Neisseria gonorrhoeae* et de *Chlamydia trachomatis*.

- La flore vaginale est donc extrêmement diverse à l'état physiologique. Le problème sera, pour le bactériologiste comme pour le clinicien, de reconnaître un sens clinique à ce qui a été isolé.

- Actuellement, le diagnostic de vaginose repose sur l'examen direct avec coloration de Gram. La vaginose bactérienne est définie par la densité de "clue cells" (cellules vaginales superficielles recouvertes d'une multitude de bactéries) et la présence d'une flore non lactobacillaire prédominante.

- La culture n'a pas de place pour diagnostiquer une vaginose bactérienne et la recherche spécifique par culture de *G.vaginalis* et des mycoplasmes n'est pas justifiée.

④ Métronidazole per os :

Taux de guérison > 85 %. Efficacité de la forme ovule non établie chez la femme enceinte. Une prise unique de 2 g est également possible, mais les résultats sont moins bons. Le métronidazole n'est plus contre-indiqué depuis 1995 au 1^{er} trimestre de grossesse (pas d'augmentation du taux de malformations fœtales). La clindamycine est une alternative possible d'efficacité équivalente. En raison de la fréquence des récives, un prélèvement de contrôle est recommandé chaque trimestre, et le traitement renouvelé si nécessaire.

⑤ Le portage vaginal de mycoplasmes est, a priori, non pathogène. De plus, ni l'érythromycine ni l'azithromycine n'ont démontré leur efficacité pour diminuer la colonisation.

Le traitement pendant la grossesse d'un portage vaginal ou rectal de streptocoque B est inefficace pour diminuer le taux de portage à l'accouchement.

Par contre, le dépistage systématique du portage de *Streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B (SGB) (prescrit comme tel) est recommandé en fin de grossesse, idéalement entre 34 et 38 semaines d'aménorrhée (SA), en raison de :

- sa prévalence en France : 10 % soit au moins 75 000 femmes enceintes par an ;

- la prévalence de ses conséquences lors des accouchements à terme qui en fait un problème de santé publique : chorio-amniotites, infections chez le nouveau-né de plus de 2 500 g, endométrites du *post-partum* ;

- l'efficacité de l'antibioprophylaxie *per-partum* guidée par le résultat du dépistage : réduction de plus des ¾ du risque infectieux néonatal et maternel du *post-partum* ;

- la compensation du coût du dépistage du SGB et de l'antibioprophylaxie par les économies réalisées en raison des complications évitées et de la rationalisation des prescriptions ;

- l'inefficacité, après 37 SA, des approches qui ne comportent pas de dépistage du SGB ;

- la disponibilité d'un test de dépistage du SGB non traumatisant, fiable et peu coûteux. Le dépistage systématique du SGB est inutile chez les femmes ayant un antécédent d'infection materno-fœtale à SGB ou ayant présenté au cours de la grossesse une bactériurie à SGB, car chez elles, l'antibioprophylaxie *per-partum* sera systématique. Les données actuelles ne permettent pas de justifier le dépistage systématique en fin de grossesse des bactéries à risque infectieux materno-fœtal autres que le SGB. Leur recherche se justifie s'il existe des facteurs de risque infectieux (ouverture prématurée du col, rupture prématurée des membranes, fièvre maternelle).

L'antibioprophylaxie *per-partum* de l'infection à SGB est recommandée :

- en cas de diagnostic de portage de SGB au cours de la grossesse, à distance ou non de l'accouchement ;

- en cas de bactériurie à SGB au cours de la grossesse ;

- en cas d'antécédent d'infection néonatale à SGB ;

- en l'absence de prélèvement vaginal de dépistage du SGB, si un des facteurs de risque suivants est présent : l'accouchement survient avant 37 SA, la durée de rupture des membranes est supérieure à 12 heures ou la température maternelle dépasse 38 °C au cours du travail.

L'antibioprophylaxie *per-partum* de l'infection à SGB utilise :

⇨ la pénicilline G aux doses de 5 millions UI puis 2,5 millions UI en intraveineuse toutes les 4 heures jusqu'à l'expulsion.

⇨ ou l'amoxicilline en intraveineuse (2 g puis 1 g toutes les 4 h). Elle doit être débutée le plus précocement possible au cours du travail, car son efficacité n'est optimale qu'à partir de la 2^{ème} injection.

En cas d'allergie à la pénicilline, un antibiogramme est justifié en raison de la résistance de certaines souches de SGB aux macrolides. Les alternatives sont l'érythromycine ou une céphalosporine malgré le risque d'allergie croisée.

⑥ Conduite à tenir en cas de Rupture Prématuurée des Membranes (RPM)

- ✓ La RPM, qu'elle ait lieu prématurément comme à terme, expose systématiquement dès les premières heures, par voie ascendante, la cavité amniotique aux germes vaginaux à haut risque infectieux. La complication infectieuse possible (chorioamniotite) doit être identifiée précocement.
- ✓ Il n'y a pas d'examen biologique permettant à lui seul de prédire le délai d'accouchement après la RPM, de diagnostiquer l'infection amniotique et de décider d'interrompre la grossesse pour prévenir l'infection néonatale. Les décisions ne peuvent être prises que sur un faisceau d'éléments cliniques et biologiques.
- ✓ Le prélèvement vaginal au cours des RPM est indispensable (1 ou 2 fois par semaine), et l'hémoculture est recommandée en cas d'état fébrile. Les autres examens sont, sauf cas particuliers :
 - Soit inutiles : prélèvement d'endocol (sauf si risque de MST).
 - Soit peu sensibles ou d'interprétation difficile (ponction amniotique pour culture ou dosage de l'interleukine-6).
 - Soit peu performants ou trop coûteux (marqueurs sériques de l'inflammation : CRP, iL-6).
- ✓ La conduite à tenir sur le plan infectieux est fonction du moment gestationnel de survenue de la RPM.
 - **RPM > 37 SA**
 - ⇒ Déclenchement du travail par ocytocine (ou prostaglandines, précédé, ou non, d'une maturation cervicale par prostaglandines).
 - ⇒ Pas d'antibiothérapie systématique sauf si présence de germes pathogènes retrouvée lors du prélèvement vaginal.
 - **34 SA < RPM < 37 SA**
 - ⇒ Déclenchement du travail par ocytocine ou attitude expectative sous antibiotiques, en fonction du contexte et du terme de survenue de la RPM.
 - **RPM < 34 SA**
 - ⇒ Antibiothérapie systématique :
 - ✓ Amoxicilline en 1^{ère} intention
 - N. B. L'adjonction d'un inhibiteur de β -lactamases ne diminue pas le taux d'infections et augmente le taux de survenue d'entérococolite nécrosante
 - ✓ En cas d'allergie à la pénicilline, une céphalosporine paraît plus indiquée qu'un macrolide.
 - ✓ La prolongation de l'antibiothérapie est inutile en cas de cultures négatives et en l'absence de signe clinique d'infection maternelle ou fœtale.
 - ⇒ Associer une corticothérapie qui diminue les taux de syndrome de détresse respiratoire et de mortalité périnatale, ce bénéfice l'emportant largement sur le risque de minoration d'effet de l'antibiothérapie (2).
 - ⇒ Une tocolyse courte paraît justifiée, le temps de réaliser la corticothérapie.
 - ⇒ En cas de cerclage du col, l'ablation du fil ou la bandelette et leur examen bactériologique sont recommandés lorsque survient une RPM.

⑦ Existence d'un écoulement cervical séropurulent (éventualité rare en France) ou d'un col inflammatoire ou saignant au contact.

⑧ Compte tenu de la faible prévalence en France (< 2 %), une recherche systématique de *Chlamydia trachomatis* par prélèvement endocervical n'est pas justifiée au début de la grossesse, lors de la survenue d'une rupture prématurée des membranes ou d'une menace d'accouchement prématuré.

Références

1. ANAES. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Septembre 2001. Recommandation pour la pratique clinique.
2. Bulletin CRIM 1997 ; 71.

Michel LE DUFF
Pharmacien