

SOMMAIRE

PREMIÈRE PARTIE - Réunion Club Périfœtologie - Octobre 1997

L'origine infectieuse des accouchements prématurés

- Introduction :
Accouchement prématuré et infection
I. NISAND P. 2
- Traitement symptomatique de la menace d'accouchement prématuré (MAP) :
Que reste-t-il des indications ?
J.L. BENIFLA P. 10
- Quels sont les marqueurs de l'inflammation utilisables en clinique au cours de la MAP ?
F. AUDIBERT P. 12
- Thérapeutiques anti-infectieuses au cours des MAP
a) Faut-il traiter préventivement les infections vaginales au cours de la grossesse ?
C. TCHOBROUTSKY P. 14
- b) Faut-il pratiquer une antibiothérapie prophylactique au cours des MAP :
. à membranes intactes
P. ROSENBERG P. 17
- . à membranes rompues ?
H. FERNANDEZ P. 26

DEUXIÈME PARTIE - Réunion Club de Périfœtologie - Octobre 1998

Stratégie de l'antibiothérapie au cours de la parturition

- Les bactéries des infections bactériennes materno-fœtales et leur sensibilité aux antibiotiques
R. QUENTIN P. 28
- Les indications actuelles de l'antibioprophylaxie de la parturition
M.C. LAFAY-PILLET P. 35
- Stratégie obstétricale vis-à-vis du Streptocoque B
F. AUDIBERT P. 41
- Conséquences néonatales de l'antibiothérapie de la parturition chez le nouveau-né
a) pour le Pédiatre de Maternité
M. VIAL P. 43
- b) pour le Réanimateur
C. LEJEUNE P. 48

INTRODUCTION

ACCOUCHEMENT PREMATURE ET INFECTION

I. Nisand

Université Louis Pasteur de Strasbourg - CMCO de Schiltigheim

L'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes qui le précède souvent, peuvent avoir comme cause unique ou partielle un syndrome infectieux à point de départ génital ou urinaire. Il en va de même de la grande prématurité, où ce contexte infectieux est de surcroît pathogène pour le nouveau-né. Chercher à réduire la prématurité et ses conséquences, c'est donc aussi dépister et prévenir les risques infectieux dans la sphère génitale de la femme enceinte.

La bactériurie asymptomatique est définie par une culture pure de bactéries dans les urines > à 10⁵ g/ml. Sa fréquence moyenne est de 5 % de l'ensemble des grossesses. Le risque d'accouchement prématuré est approximativement doublé lorsqu'il y a une bactériurie asymptomatique. Si on totalise les études sur la fréquence de l'accouchement prématuré en présence de bactériurie asymptomatique, on constate une différence nette entre la série contrôle (5 % d'AP) et le groupe infecté (9 % d'AP).

L'antibiothérapie réduit le taux d'accouchement prématuré dans ce groupe.

Les cultures de liquide amniotique obtenu par amniocentèse dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes sont positives dans un cas sur 10 approximativement.

Lorsqu'il y a rupture des membranes, les cultures de liquide sont positives une fois sur 3 (voire plus si on teste également les Mycoplasmes).

Il y a une grande concordance entre les germes retrouvés dans le liquide amniotique et ceux retrouvés dans le vagin. Les cultures placentaires permettent de trouver la même concordance bactériologique avec les germes du vagin.

Quand il existe une bactériémie fœtale, l'accouchement se produit spontanément dans les 5 jours. Quand le sang et le liquide amniotique sont stériles, la grossesse peut se prolonger parfois jusqu'au terme avec des prélèvements bactériologiques à la naissance stériles. Ces observations confirment bien l'hypothèse de l'infection comme *primum movens* de la rupture prématurée des membranes.

Le diagnostic de l'infection peut se faire par culture du liquide amniotique et du sang fœtal, mais le délai de réponse (2 jours) est trop long pour une réponse thérapeutique adéquate et de nombreux travaux ont essayé de valider des tests rapides ou de prédire l'infection fœtale par des moyens non-invasifs.

Ces tests nécessitent cependant un prélèvement invasif qui fait mettre en balance, pour de nombreuses équipes, le risque de ces prélèvements et celui d'un traitement antibiotique systématique au moins dans le cadre de la rupture prématurée des membranes.

Les études randomisées sur l'utilisation des antibiotiques dans la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes n'ont montré aucun bénéfice en terme d'incidence de la chorioamniotite, de l'endométrite ou du sepsis néonatal. Il y a cependant une augmentation significative de la période de latence entre l'apparition de la symptomatologie fonctionnelle et l'accouchement. Le temps moyen gagné in utero chez les femmes traitées est de l'ordre de 10 jours.

L'association Ampicilline + Métronidazole semble être la voie la plus intéressante au moins au plan théorique.

Lors d'une rupture prématurée des membranes, le but de l'antibiothérapie est de traiter une infection occulte pour réduire les complications maternelles et fœtales et d'interrompre la chaîne des mécanismes qui aboutissent à l'expulsion du fœtus.

Les études randomisées sur l'utilisation des antibiotiques ont montré une petite réduction dans le taux d'endométrite post-partum, mais pas de gain évident sur la chorioamniotite clinique, ni sur le sepsis néonatal.

La plupart des études ont montré une prolongation significative de la grossesse sous antibiotiques et ceci peut permettre de bénéficier d'une corticothérapie là où le temps pour se faire aurait pu manquer.

Il est souvent très difficile de détecter avec une promptitude suffisante l'étiologie infectieuse d'un accouchement prématuré ou d'une rupture des membranes. L'état actuel des connaissances amène certaines équipes à prélever du liquide amniotique dans ce contexte, mais la pertinence des tests disponibles sur le liquide amniotique et l'invasivité du geste peuvent faire discuter l'intérêt d'une telle démarche dont le bénéfice pour la patiente et le fœtus n'a pas été prouvé.

S'il n'y a, pour l'instant, aucun argument à donner des antibiotiques à une femme qui a une menace d'accouchement prématuré à membranes intactes (sauf raison spécifique clinique ou de contagion), en revanche, l'expérience collective internationale légitime l'antibiothérapie systématique en cas de rupture prématurée des membranes. La détection et la recherche systématique de germes doit être réalisée préalablement à l'antibiothérapie tant dans les voies génitales qu'au niveau urinaire.

Un grand domaine de recherches prospectives reste ouvert sur l'intérêt de l'antibiothérapie dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes et sur l'efficacité d'un dépistage de la vaginose au 6^{ème} mois dans le but de prévenir une contamination ascendante du pôle inférieur de l'œuf.

Sur le plan de la formation des médecins et des sages-femmes qui suivent les grossesses, il semble intéressant d'attirer l'attention sur les conséquences des bactériuries dont le traitement approprié est susceptible de modifier le pronostic de la grossesse et sur les risques septiques du toucher vaginal dans les contextes de membranes rompues.

INTERET DE L'ECHOGRAPHIE DU COL UTERIN PAR VOIE ENDOVAGINALE DANS L'EVALUATION DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE

50 % des femmes accouchant prématurément n'ont pas de facteurs de risque connus.

Les touchers vaginaux réguliers qui représentent, en France, le moyen de détection le plus utilisé, n'ont pas une bonne valeur prédictive (3).

L'évaluation du risque d'accouchement prématuré reste donc très difficile, particulièrement parmi les primigestes qui n'ont pas d'antécédents. C'est pourquoi on s'est récemment orienté vers l'échographie endovaginale du col utérin pour trouver un moyen de résoudre, au moins partiellement, ce problème.

Au début des années 90, l'avènement de l'échographie endovaginale a permis de mieux préciser le diagnostic de béance cervico-isthmique et l'évaluation du risque d'accouchement prématuré

I. Longueur du col et accouchement prématuré

La mesure échographique de la longueur du col utérin dans la menace d'accouchement prématuré a une excellente valeur prédictive négative (89.1%). La valeur prédictive positive, bien que moins performante, reste intéressante (50.0%). La sensibilité a été de 75.0% et la spécificité de 73.2%.

Dans la population générale, le risque d'accouchement prématuré augmente lorsque la longueur du col diminue. Les risques relatifs d'accouchement prématuré chez les femmes de 24 semaines dont le col est raccourci à l'échographie vaginale sont les suivants:

- 1.98 pour des longueurs cervicales < 75^{ème} percentile (40 mm)
- 2.35 pour des longueurs cervicales < 50^{ème} percentile (35 mm)
- 3.79 pour des longueurs cervicales < 25^{ème} percentile (30 mm)
- 6.19 pour des longueurs cervicales < 10^{ème} percentile (26 mm)
- 9.49 pour des longueurs cervicales < 5^{ème} percentile (22 mm)
- 13.99 pour des longueurs cervicales < 1^{ère} percentile (13 mm)

A 28 SA, les risques relatifs correspondant sont encore augmentés par rapport à ces valeurs.

2. Dilatation en entonnoir de l'orifice interne et/ou de la protrusion des membranes amniotiques dans le col et accouchement prématuré :

Il y a une relation entre l'ouverture en entonnoir de l'orifice interne et le risque d'accouchement prématuré. La présence d'une image en entonnoir est corrélée à une augmentation du risque à 24 SA (R.R.:5.02; IC 95%, 3.53 à 7.15) et à 28 SA (R.R. : 4.78; IC 95%, 3.18 à 7.19). L'ouverture en entonnoir de l'orifice interne est corrélée, indépendamment de la longueur du col, au risque d'accouchement prématuré.

Le test est sensibilisé par une pression transfundique qui si elle ouvre l'orifice interne doit faire prendre des mesures préventives de l'accouchement prématuré.

3. Toucher vaginal et échographie endovaginale :

L'évaluation de l'effacement par le TV paraît non sensible pour détecter un raccourcissement jusqu'à un stade avancé. Les patientes nécessitant une tocolyse et ayant un accouchement prématuré ne peuvent pas être correctement identifiées par le seul TV. L'échographie endovaginale du col est significativement supérieure au TV (dilatation et effacement) comme test prédicteur d'accouchement avant 36 SA. Une longueur de col de 30 mm est le meilleur seuil pour optimiser la sensibilité et la spécificité.

L'échographie est particulièrement utile pour différencier les femmes accouchant prématurément de celles accouchant à terme, c'est-à-dire qu'elle a une bonne valeur prédictive négative.

Les courbes ROC et les analyses par régression logistique montrent une relation significative entre la survenue d'un AP et les paramètres cervicaux échographiques mais pas avec les résultats du TV.

L'échographie endovaginale a, de plus, l'avantage de fournir une information objective sur le col et en particulier de vérifier l'efficacité d'un cerclage.

L'échographie a l'avantage de dépister des dilatations de l'orifice interne du col alors même que l'orifice externe n'est pas encore modifié, de même qu'elle peut déceler précocement un raccourcissement du col et permettre une prise en charge plus précoce des béances cervico-isthmiques. De plus, il existe un consensus pour considérer la protrusion des membranes amniotiques dans le col comme très péjorative.

Sa valeur prédictive négative étant très performante, elle a été proposée pour réduire les interventions médicales dans le cadre de la menace d'accouchement prématuré, et en particulier les hospitalisations.

L'échographie endovaginale du col, contrairement au TV, fournit une méthode objective et non invasive pour l'évaluation du status cervical : biométrie cervicale, anatomie cervicale (entonnoir, sacculon de la poche des eaux dans le col, modifications dynamiques de l'OI en réponse aux contractions utérines ou à une pression fundique).

Au total, pour améliorer le pronostic de la prématurité, les efforts obstétricaux doivent d'abord être orientés vers une meilleure prédiction des femmes à risque d'accouchement prématuré; c'est dans cette stratégie que s'inscrit l'échographie endovaginale du col utérin dont la valeur prédictive est très performante dans les populations à haut risque et aussi à bas risque d'accouchement prématuré.

L'échographie endovaginale, en sélectionnant mieux les patientes à risque, facilitera la recherche d'une thérapeutique efficace de l'accouchement prématuré tout en épargnant les dépenses importantes occasionnées par les hospitalisations intempestives des menaces d'accouchement prématuré peu sévères.

QUELQUES REFERENCES SUR AP ET INFECTIONS ...

- Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blacknron LR, Crenshaw MC. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, and Group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:397-404.
- Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomised study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:539-43.
- Appelbaum PC, Holloway Y, Ross SM, Dhupelia I. The effect of amniotic fluid on bacterial growth in three population groups. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:868-71.
- Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labour. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981;57:479-82.
- Bennett PR, Rose MP, Myatt L, Elder MG. Preterm labour: stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:649-55.
- Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:471-9.
- Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988;63:1146-50.
- Boyer KM, Gadzala chorioamnionitis. Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Inf Dis* 1983;148:795-801.
- Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *NEJM* 1986;314:1665-9.
- Broekhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:316-21.
- Brown CL, Ludwiczak MH, Blanco JD, Hirsch CE. Cervical dilatation: accuracy of visual and digital examinations. *Obstet Gynecol* 1993;81:215-16.
- Brumfitt W. The effects of bacteruria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int* 1975;8:113-19.
- Campbell BA, Newman RB, Stramm SL. Uterine activity after premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:422-5.
- Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, Matteson MA, Rao AV, Eschenbach DA, Lee MLF, Rettig PJ, Regan JA, Geromanos KL, Martin DH, Pastorek JG, Gibbs RS, Lipscomb KA. Antepartum cultures for Ureaplasma urealyticum are not useful in predicting pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:728-33.
- Carroll R, MacDonald D, Stanley JC. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968;32:525-7.
- Carroll SG, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Amniotic fluid Gram stain and leucocyte count in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhesis. *Fetal Diag Ther* 1995a
- Carroll SG, Ville Y, Greenough A, Gamsu H, Patel B, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Preterm prelabour amniorrhesis: intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. *Arch Dis Child* 1995b;72: F43-6.
- Carroll SG, Papaioannou S, Davies ET, Nicolaides KH. Maternal assessment in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhesis. *Fetal Diag Ther* 1995c
- Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1995d.
- Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in pregnancies complicated by preterm prelabour amniorrhesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995e;172:1427-35.
- Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabour amniorrhesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995f;5:184-8.
- Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides KH. Preterm prelabour amniorrhesis. In *Frontiers in fetal medicine series*. Parthenon Publishing. Londres, pp. 170, 1996.
- Cassell GH, Waites KB, Gibbs RS, Davis JK. Role of Ureaplasma urealyticum in amnionitis. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:247-52.
- Cassell G.H., Waites K.B., Watson H.L., Crouse D.T., Harawawa R. Ureaplasma urealyticum intrauterine infection : Role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:69-87.
- Christmas JT, Cox SM, Andrews W, Dax J, Leveno KJ, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes : effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:759-62.
- Cotton DB, Hill LM, Strassner HT, Platt LD, Ledger WJ. Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstet Gynecol* 1984;63:38-48.
- Coultrip LL, Grossman JH. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1231 -42.
- Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;168:78-84
- Daikoku NH, Kaltreider DF, Johnson TRB, Johnson JWC, Simmons MA. Premature rupture of membranes and preterm labour: Neonatal infection and perinatal mortality risks. *Obstet Gynecol* 1981;58:417-25.
- Daikoku NH, Kaltreider DF, Khouzami VA, Spence M, Johnson JWC. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labour: Maternal endometritis risks. *Obstet Gynecol* 1982;59:13-19.
- DeLeeuw J, Roumen FJME, Bouckaert PXJM, Cremers HMHG, Vree TB. Achievement of therapeutic concentrations of cefuroxime in early preterm gestations with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1993;81 255-60.
- Dixon HG, Brant HA. The significance of bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1967;1:19-20.
- Dudley J, Malcolm G, Ellwood D. Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1991;31:331-6.
- Dunlow SG, Duff P. Microbiology of the lower genital tract and amniotic fluid in asymptomatic preterm patients with intact membranes and moderate to advanced degrees of cervical effacement and dilation. *Am J Perinatol* 1990;7:235-8.
- Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Previous pregnancy outcomes and subsequent risk of preterm rupture of amniotic sac membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:536-41.
- Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:166-72.
- Elder HA, Santamarina BAG, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971 ;111 :441-57.
- Ernest JM, Swain M, Block SM, Nelson LH, Hatjis CG, Meis PJ. C-reactive protein: A limited test for managing patients with preterm labour or preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:449-54.
- Ernest JM, Meis PJ, Moore ML, Swain M. Vaginal pH: A marker of preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1989;74:734-7.
- Ernest JM, Givner LB. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:516-21.
- Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV, Cotch MF, Gibbs RS, Lipscomb KA, Martin DH, Pastorek JG, Rettig PJ, Caroy JC, Regan JA, Geromanos KL, Lee MLF, Pooke WK, Edelman R, Yaffe SJ, Catz CS, Rhoads GG, McNellis D, et al . A randomised, placebo controlled trial of erythromycin for the treatment of ureoplasma ureolyticum to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 1 64:734-42.

Evans M, Hajj SN, Devoe LD, Angerman NS, Moawad AH. C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:648-52.

Farb HF, Arnesen M, Geistler P, Knox E. C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labour. *Obstet Gynecol* 1983;62:49-51.

Fisk NM. A dipstick test for infection in preterm premature rupture of the membranes. *J Perin Med* 1987;15:565-8.

Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jeffery H, Bradfield AH. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1159-64.

Garite TJ, Freeman RK, Linzey M, Braly P. The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1979;54:226-30.

Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982;59:539-45.

Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Biophysical profile as a predictor of amniotic fluid culture results. *Obstet Gynecol* 1992;80:102-5.

Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Correlation of amniotic fluid glucose concentration and intraamniotic infection in patients with preterm labour or premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1150-61.

Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomised trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988;72:823-7.

Gilstrap LC, Leveno KJ, Cunningham FG, Whalley PJ, Roark ML. Renal infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:709-16.

Gilstrap LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood, and placental membranes in chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1988a;72:124-5.

Gilstrap LC, Leveno KJ, Cox S, Burris JS, Mashburn M, Rosenfeld CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988b;159:579-83.

Gower PE, Haswell B, Sidaway ME, DeWardener HE. Follow up of 164 patients with bacteriuria of pregnancy. *Lancet* 1968;11:990-4.

Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labour associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986;67 : 229-36.

Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histological chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labour with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 1035-44.

Gruneberg RN, Leugh Da, Brumfitt W. Relationship of bacteriuria in pregnancy to pyelonephritis, prematurity and fetal mortality. *Lancet* 1969 ; 11 : 1-3.

Guzick DS, Daikoku NH, Kaltreider DF. Predictability of pregnancy outcome in preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 : 645-51.

Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1985;65:11-15.

Hardt NS, Kostenbauder M, Ogbum M, Behnke M, Resnick M, Cruz A. Influence of chorioamnionitis on long term prognosis in low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1985;65:5-9.

Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, Knox GE, Polk BF. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:130-7.

Harrison RF, Hurley R, deLouvois J. Genital mycoplasmas and birth weight in offspring of primigravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:201-3.

Harrison RH, Alexander ER, Weinstein L, Lewis M, Nash M, Sim D. Cervical Chlamydia trachomatis and mycoplasmal infections in pregnancy. *JAMA* 1983;250: 1721-7.

Hawrylyshyn P, Bernstein P, Milligan JE, Soldin S, Pollard A, Papsin FR. Premature rupture of membranes: The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:240-6.

Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295-8.

Heddleston L, McDuffie RS, Gibbs RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy: Intervention with indomethacin and delayed ampicillin - sulfactam therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:708-12.

Heffner W, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical and environmental predictors of preterm labour. *Obstet Gynecol* 1993;81 :750-7.

Hess LW, O'Brien WF, Holmberg JA, Winkler CA, Monaghan WP, Hemming VG. Plasma and amniotic fluid concentrations of fibronectin during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;68:25-8.

Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case control study of chorioamnionitis and histologic chorioamnionitis in prematurity. *NEJM* 1988;319:972-8.

Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP, Gibbs RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992 166:938-44.

Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB; Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993;81:941-8.

Ismail MA, Salti GI, Block BS, Moawad AH. The effect of filtration of amniotic fluid on the growth of Chlamydia trachomatis and Escherichia coli. *Am J Perinatol* 1991;8:1:50-2

Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C reactive protein levels in women with premature rupture of the membranes . *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:541-4.

Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, Casal D, Mitchell MD. Regulation of fetal fibronectin production in human chorion cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1431-5.

Johnson JWC, Daikoku NH, Niebyl JR, Johnson TRB, Khouzami VA, Witter FR. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. *Obstet Gynecol* 1981;57:547-55.

Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes: A randomised, prospective, double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:743-7.

Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med* 1962;56:46-53.

Katz VL, Moos MK, Cefalo RC, Thorp JM, Bowes WA., Wells S.D. Group B streptococci: Results of a protocol of antepartum screening and intrapartum treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:521-6.

Keirse MJNC, Tumbull AC. The fetal membranes as a possible source of amniotic fluid prostaglandins. *Br J Obstet Gynecol* 1976;83:146-51

Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965;1:395-9.

Klabanoff MA, Regan JA, Rao V, Nugent RP, Btackwelder WC, Eschenbach DA, Pastorek JG, Williams S, Gibbs RS, Carey JC. Outcome of the Vaginal Infections and Prematurity Study: results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with Group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1540-5

Kurki T, Sivonen A, Renkonen O, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992 80: 173-7.

Kurki T, Ylikorkala O. Coitus during pregnancy is not related to bacterial vaginosis or preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;169 :1130-4.

Lameier LN, Katz VL. Amnioinfusion: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48;12:829-36.

Lamont RF, Rose MP, Elder MG. Effect of bacterial products on prostaglandin E production by amnion cells. *Lancet* 1985 ; 2:331 -3.

Lamont RF, Taylor-Robinson D, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:804-10.

Lamont RF, Anthony F, Myatt L, Booth L, Furr PM, Taylor-Robinson D. Production of prostaglandin E2 by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:819-25.

Layton R. Infection of the urinary tract in pregnancy: an investigation of a new routine antenatal care. *Br J Obstet Gynecol* 1964;71 :927-33.

LeBlanc AL, McGanity WJ. The impact of bacteriuria in pregnancy-a survey of 1300 pregnant patients. *Biol Med* 1964 22:336-47. :

Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992;80:630-4.

Lieberman E., Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *NEJM* 1987;317:743-8

Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966;11:925-8.

Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdische L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *NEJM* 1991 ; 25 : 669-74.

Lockwood CJ, Costigan K, Ghidini A, Wein R, Chien D, Brown BL, Alvarez M, Cetrulo CL. Double blind, placebo controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993b ; 169 : 970-6.

Lopez-Bernal A, Hansell DJ, Khong TY, Keeling JW, Turnbull AC. Prostaglandin E production by the fetal membranes in unexplained preterm labour associated with chorioamnionitis. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 1133-9.

Lopez-Bernal A, Hansell DJ, Soler RC, Keeling JW, Turnbull AC. Prostaglandins, chorioamnionitis and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ; 94 : 1156-8.

Major CA, Kitzmiller JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:838-44.

McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1991 :98:427-35.

McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbial risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 99:190-6.

McDuffie RS, McGregor JA, Gibbs RS. Adverse perinatal outcome and resistant enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993;82:487-9.

McGregor JA, Lawellin D, Franco-Buff A, Todd JA, Makowski EL. Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986a;154:109-14.

McGregor JA, French JI, Reller LB, Todd JK, Makowski EL. Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labour : Results of a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1986b;154:98-103.

McGregor JA, Schoonmaker JM, Lunt BD, Lawellin DW. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. *Obstet Gynecol* 1990;76:124-27.

McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, Judson FN, Todd JK. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990a;163:1465-73.

McGregor JA, French JI, Richier R, Vuchetich M, Bachus V, Seo K, Hillier S, Judson FN, McFee J, Schoonwaker J, Todd JK. Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: Results of a double blind, placebo controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1990b 163:1580-91.

McGregor, JA, French JI, Richter R, Vuchetich M, Bachus V, Seo K, Hillier S, Judson FN, McFee J, Schoonmaker J, Todd J. Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: Results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1990c:163:1580-91.

McGregor JA, French JI, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labour: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991a:165:867-75.

McGregor JA, French JI, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991b 165:632-40.

McGregor JA, French JI, Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:463-6.

McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, Parker R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: Results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1048-60.

McKenzie H, Donnet ML, Howie PW, Patel NB, Benvie DT. Risk of preterm delivery in pregnant women with group B streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B streptococcal and E.coli antigens. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:107-13.

Maxwell GL, Watson WJ. Preterm premature rupture of membranes: results of expectant management in patients with cervical cultures positive for group B streptococcus or Neisseria gonorrhoeae. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:945-9.

Mercer BM, Moretti RR, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: A prospective, randomised trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:794-802.

Milwidsky A, Finci-Yeheskel Z, Mayer M. Direct inhibition of proteases and cervical plasminogen activator by antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:606-12.

Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, Clark L, Pringle G, McCormack WM. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:965-72.

Mitchell MD, Edwin SS, Lundin-Schiller S, Silver RM, Smotkin D, Trautman MS. Mechanism of interleukin-1 beta stimulation of human amnion prostaglandin biosynthesis : mediation via a novel inducible cyclooxygenase. *Placenta* 1993;14:615-25.

Morales WJ, The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet Gynecol* 1987 70:183-6.

Morales WJ, Angel GL, O'Brien WF, Knuppel RA, Finazzo M. A randomised study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labour *Obstet Gynecol* 1988;72:829-33

Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: A randomised study. *Obstet Gynecol* 1989;73:721-6

Morales WJ, Talley T. Premature rupture of membranes at 25 weeks: A management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:503-7.

Moretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:390-6.

MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomised Trial of Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:516-23.

Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990;75:622-6.

Munson LA, Graham A, Koos BJ, Valenzuela GJ. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:562-3.

Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transcervical ultrasonographic measurement

of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993;82:829-32.

Naeye RL & Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980; 1:192-4.

Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 153 : 557-62.

Nageotte MP, Casal D, Senyei. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 20-5.

Nazir MA, Pankuch GA, Botti JJ, Appelbaum PC. Antibacterial activity of amniotic fluid in the early third trimester. Its association with preterm labour and delivery. *Am J Perinatol* 1987; 4 : 59-62.

Neilson JP, Verkuyl DAA, Crowther CA, Bannerman C. Preterm labour in twin pregnancies : Prediction by cervical assessment. *Obstet Gynecol* 1988 ; 72 : 719-23.

Neilson JP, Mutambira M. Coitus, twin pregnancy, and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 160 : 416-8.

Newton ER, Clark M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1988; 71 : 198-202.

Newton ER, Dinsmoor MJ, Gibbs RS. A randomised, blinded, placebo controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labour. *Obstet Gynecol* 1989;74:562-7.

Newton ER, Shields L, Ridgway LE, Berkus MD, Elliot BD. Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labour: A randomised double blind clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1753-9.

Newman RB, Godsey RK, Ellings JM, Campbell BA, Eller DP, Miller MC. Quantification of cervical change: relationship to preterm delivery in the multifetal gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:264-71.

Nimrod C, Varela-Gittings F, Machin G, Campbell D, Wesenberg R. The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:540-3.

Norman K, Pattinson RC, DeSouza J, DeJong P, Moller G, Kirsten G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:404-8.

O'Brien WF, Knuppel RA, Morales WJ, Angel JL, Torres CT. Amniotic fluid alpha 1-antitrypsin concentration in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:756-9.

Ogita S, Imanaka M, Matsumoto M, Oka T, Sugawa T. Transcervical amnioinfusion of antibiotics: A basic study for managing premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988a;158:23-7.

Owen J, Goldenberg RL, Davi RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in a indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:873-9

Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomised trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:976-81.

Pankuch GA, Appelbaum PC, Lorenz RP, Botti JJ, Schachter J, Naeye RL. Placental microbiology and histology and the pathogenesis of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1984;64:802-6.

Patrick MJ. Influence of maternal renal infection on the fetus and infant. *Arch Dis Child* 1967;42:208-13.

Perkins RP, Zhou S, Butler C, Skipper BJ. Histologic chorioamnionitis in pregnancies of various gestational ages: Implications in preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1987;70:856-60.

Quinn PA, Butany J, Taylor J, Hannah W. Chorioamnionitis : Its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:379-87.

Riedewald S, Kreutzmann I, Heinze T, Saling E. Vaginal and cervical pH in normal pregnancy and pregnancy complicate by preterm labour. *J Perinat Med* 1990;18: 181-5.

Robert JA, Romero R, Costigan K. Amniotic fluid concentrations of fibronectin and intra-amniotic infection. *Am J Perinatol* 1988 5:26-8.

Robertson JG, Livingstone JRB, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1968;75:59-65.

Robichaux AG, Stedman CM, Hamer C. Uterine activity in patients with cervical cerclage. *Obstet Gynecol* 1990;76:63 6S.

Romem Y, Artal R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:546-50.

Romero R, Emamian M, Wan M, Quintero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1987a 157:1461-7.

Romero R, Quintero R, Emamian M, Wan M, Grzybowski C, Hobbins JC, Mitchell MD. Arachidonate lipooxygenase metabolites in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1987b; 157: 1454-60.

Romero R, Kadar N, Hobbins JC, Duff GW. Infection and labour : The detection of endotoxin in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1987c;157:815-19.

Romero R, Emamian M, Wan M, Yarkoni S, McCormack W, Mazor M, Hobbins JC. The value of the leukocyte esterase test in diagnosing intra-amniotic infection. *Am J Perinatol* 1988a;5:64-9.

Romero R, Scharf K, Mazor M, Emamian M, Hobbins JC. The clinical value of gas liquid chromatography in the detection of intra-amniotic microbial invasion. *Obstet Gynecol* 1988b;72:44-50.

Romero R, Quintero R, Oyarzun E, King Wu Y, Sabo V, Mazor M, Hobbins JC. Intraamniotic infection and the onset of labour in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988c;159:661-6.

Romero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Endotoxin stimulates prostaglandin E2 production by human amnion. *Obstet Gynecol* 1988d;71 :227-8.

Romero R, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mazor M, Hobbins JC, Mitchell MD. Amniotic fluid concentrations of prostaglandin F2a, 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F2a (PGFM) and 11-deoxy-13,14-dihydro-15-keto-11, 16-cyclo prostaglandin E2(PGEM-II) in preterm labour. *Prostaglandins* 1989a37:149-61.

Romero R, Manogue KR, Mitchell MD, Wu YK, Oyarzun E, Hobbins JC, Cerami A. Cachectin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1989b;161: 336-41.

Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, King Wu Y, Hobbins JC, Durum SK. Interleukin-1: A signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989c;160:1117-23.

Romero R, Shamma F, Avila C, Jimenez C, Callahan R, Nores J, Mazor M, Brekus CA, Hobbins JC. Infection and labour.VI. Prevalence, microbiology and clinical significance of intramniotic infection in twin gestations with preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:757-61.

Romero R, Quintero R, Nores J, Avila C, Mazor M, Hanaoka S, Hagay Z , Merchant L, Hobbins JC. Amniotic fluid white blood cell count: A rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict Dpreterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991a ; 165 : 821-30.

Romero R, Ceska M, Avila C, Mazor M, Behnke E, Lindley I. Neutrophil attractant/activating peptide-1/interleukin-8 in term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1991b ; 165 : 813-20.

Romero R, Mazor M, Sepulveda W, Avila C, Copeland D, Williams J. Tumor necrosis factor in preterm and term labour. *Am J Obstet Gynecol* 1992a;166 : 1576-87.

Romero R, Salafia CM, Athanassiadis AP, Hanaoka S, Mazor M, Sepulveda W, Bracken MB. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 1992b; 166 : 1382-8.

Romero R, Avila C, Edwin SS, Mitchell MD. Endothelin-1,2 levels are increased in the amniotic fluid of women with preterm labour and microbial

invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992c ; 166 : 95-9.

Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, Sehgal P. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993a ; 169 : 839-51.

Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M, Klebanoff M, Sabo V, Evans J, Thom E, Cefalo R, McNellis D. Antibiotic treatment of preterm labour with intact membranes : A multicenter, randomised, double blinded, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993b;169:764-74.

Rouquet Y, Paul G, Philippon A, Toumaire M, Nevot P, Chavinie J. The bacteriostatic and bactericidal effect of amniotic fluid. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1981;10:119-25.

Roussis P, Rosemond RL, Glass C, Boehm FH. Preterm premature rupture of membranes: Detection of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1099-104.

Rozenberg P, Nisand I, Malagrada L., Vayssieres C., Goffinet F., Philippe HJ, Tribalat S, Giudicelli Y. Utilisation rationnelle de la fibronectine foetale dans l'évaluation du risque d'accouchement prématuré. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 25: 288-93, 1996.

Rush RW, Isaacs S, McPherson K, Jones L, Chalmers I, Grant A. A randomised controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;g1:724-30.

Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine* 1967;46:385-407.

Seidman DS, Ben-Rafael Z, Bider D, Recabi K, Mashiach S. The role of cervical cerclage in the management of uterine anomalies. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:384-6.

Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:75-80.

Sherman MP, Chance KH, Goetzman BW. Grams stain of tracheal secretions predict neonatal bacteraemia *Am J Dis Child* 1984; 138:848-50.

Silver HM, Sperling RS, StClair PJ, Gibbs RS. Evidence relating bacterial vaginosis to intramniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:808-12.

Skoll MA, Moretti ML, Sibai BM. The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients in preterm labour with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:813-16.

Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: Comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol* 1990 ;76:172-6.

Sperling RS, Ramamurthy S, Gibbs S. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intraamniotic infection. *Obstet Gynecol*.1987;70: 861-4.

Svensson L, Ingemarsson I, Mardh P. Chorioamnionitis and the isolation of microorganisms from the placenta. *Obstet Gynecol* 1986;67:403-9.

Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:824-33.

Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaides KH, Philpott-Howard J. Congenital bacterial sepsis in very preterm infants. *J Med Microbiol* 1992;36: 1-4.

Thompson PJ, Greenough A, Hird MF, Philpott-Howard J, Gamsu HR. Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *Eur J Ped* 1992;151:451-4.

Towers CV, Lewis DF, Asrat T, Gardner K, Perlow JH. The effect of colonization with group B streptococci on the latency phase of patients with preterm PROM. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1139-43.

Toth M, Witkin SS, Ledger W, Thaler H. The role of infection in the aetiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988;71:723-6.

Tudker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: Is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991;77:343-7.

Vintzileos AM, Winston WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. Degree of oligohydramnios and pregnancy outcome in patients with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985a;66:162-7.

Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Connolly ME, Fuenfer MM, Hoehn GJ. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of the membranes- An early prediction of fetal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985b;152:510-16.

Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Mirochnick MH, Escoto DT. Fetal biophysical profile versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986a;68:488-94.

Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Escoto DT, Mirochnick MH. Qualitative amniotic fluid volume versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986b;67:579-83.

Vonsee HJ, Stobberingh EE, Bouckaert PXJM, de Haan J, van Boven CPA. Detection of Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant Dutch women. *Eur J Obstet Gynecol* 1989;32:149-56.

Wabbeh CJ, Hill GB, Eden RD, Gall SA. Intra-amniotic bacterial colonization in premature labour. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:739-43.

Walsh SW. 5 hydroxyeicosatetraenoic acid, leukotriene C4 and prostaglandin F2 alpha in amniotic fluid before and during term and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1352-60.

Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Escenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labour. *Obstet Gynecol* 1992;79:351-7.

Weiss PAM, Hoffman H, Winter R, Parstner P, Lichtenegger W. Amniotic fluid glucose values in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1985;65: 333-9.

Winkler M, Baumann L, Ruckhaberle KE, Schiller EM. Erythromycin therapy for subclinical intrauterine infection in threatened preterm delivery - a preliminary report. *J Perinatal Med* 1988;16:253-4.

Wong GP, Farquharson DF, Dansereau J. Emergency cervical cerclage: A retrospective review of 51 cases. *Am J Perinatol* 1993;10;5:341 -6.

Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969;11:596-600.

Yeast JD, Garite TR. The role of cervical cerclage in the management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 158 : 106-10.

Zlatinik FJ, Gellhaus TM, Benda JA, Koontz FP, Burmeister LF. Histologic chorioamnionitis, microbial infection and prematurity. *Obstet Gynecol* 1990 ; 76: 355-9.

QUE RESTE- T- IL DES INDICATIONS DU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA MENACE D ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ ?

JL. Benifla

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hopital Bichat, Paris 18°.

INTRODUCTION

La prématurité reste encore aujourd'hui un problème important de santé publique et concerne chaque année près de 9000 nouveaux-nés naissant avant 34 semaines d'amenorrhée (SA), soit 1,2% des naissances par an. Elle représente la principale cause de morbidité et mortalité périnatales. Le traitement médicamenteux de la menace d'accouchement prématuré (MAP) a fait couler beaucoup d'encre depuis plus de 10 ans, spécialement sur son efficacité à réduire le taux de prématurité et par voie de conséquence la morbidité et la mortalité périnatales. La principale raison pour dire aujourd'hui que le traitement de la MAP est " peu efficace ", est représentée par une totale impossibilité de savoir définir les patientes à haut risque des patientes à bas risque aussi bien dans une population générale que dans une population de patientes présentant une MAP. De nouveaux marqueurs comme le dosage de la fibronectine et/ou la mesure échographique du col utérin pourraient apparaître prometteurs pour faire cette distinction. Toutefois, la thérapeutique tocolytique même si elle n'améliore pas la morbidité et la mortalité périnatales, possède vraisemblablement une certaine efficacité pour arrêter les contractions utérines. Ainsi, nous allons essayer de définir si il reste aujourd'hui une indication à la tocolyse devant une MAP.

DÉFINITION

Classiquement, le diagnostic de la MAP est défini par l'existence de contractions utérines ressenties douloureuses et régulières, de fréquence supérieure à 1 toutes les 5 à 10 minutes et de durée supérieure à 30 secondes. Sont souvent associées d'autres caractéristiques cliniques mais non constantes : des modifications cervicales (ouverture du col, raccourcissement du col) et/ou une ampliation du segment inférieur. L'existence de contractions utérines est confirmée par l'enregistrement tocographique externe objectivant la présence, la fréquence et l'amplitude de celles-ci. Généralement en l'absence d'une thérapeutique curative, l'évolution spontanée d'une MAP aboutit à l'accouchement.

TRAITEMENT

Dans le traitement de la MAP, il faut d'emblée aujourd'hui distinguer 2 types de population: les patientes symptomatiques où le traitement se voudra curatif vis-à-vis de la MAP, et les patientes asymptomatiques à risque de MAP où le traitement est alors préventif. Une des principales raisons pour laquelle les différentes thérapeutiques utilisées pour réduire la prématurité sont peu efficaces est qu'il est difficile de définir aujourd'hui devant une MAP les populations à risques. L'efficacité de la thérapeutique tocolytique est généralement appréciée dans la majorité des études contrôlées versus placebo sur l'arrêt des contractions utérines, l'existence d'une récurrence de MAP, la prolongation de la grossesse et le nombre d'accouchements prématurés évités par la thérapeutique.

Traitement symptomatique

Plusieurs substances sont considérées comme potentiellement efficaces dans la MAP et dont il existe de nombreuses études: les bêtamimétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs calciques et le sulfate de magnésium non utilisé en France. D'autres substances sont en cours d'évaluation et ne feront pas l'objet d'un développement dans cet article: les antagonistes de l'ocytocine et les donneurs de monoxyde d'azote (NO).

Chef de file du traitement tocolytique, les bêtamimétiques sont encore largement prescrits. L'effet tocolytique des bêtamimétiques se situe au niveau du myomètre par un effet myorelaxant immédiat. Dans les années 90, deux méta-analyses celle de JF. King, 1998 et M. Kierse, 1989, ont bien rapporté l'efficacité des bêtamimétiques sur l'arrêt des contractions utérines. Cependant cet effet ne semble survenir que dans la période aigüe du traitement en 24-48 heures. D'autres méta-analyses ultérieures (Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992; GA. Macones, 1995) ont montré également, qu'il s'agisse du traitement d'attaque ou du traitement d'entretien par les bêtamimétiques, qu'ils n'avaient par contre aucun effet bénéfique sur le taux d'accouchement prématuré, sur la prolongation de la grossesse, et sur la prévention d'une récurrence. Les effets secondaires de l'utilisation prolongée des bêtamimétiques n'étant pas négligeables, leur prescription est actuellement admise comme traitement de première intention dans les 24-48 heures d'une MAP.

Les AINS (inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines) ont un effet tocolytique indiscutable. Des études ayant comparées l'indométacine et les bêtamimétiques et l'indométacine et le sulfate de magnésium ont montré une efficacité similaire à arrêter les contractions utérines dans la période d'attaque du traitement. Cependant l'existence d'éventuels effets nocifs sur le fœtus (constriction du canal artériel, hypertension artérielle pulmonaire, diminution de la diurèse fœtale) rendent son utilisation en pratique courante controversée. Toutefois, le 2^{ème} trimestre de la grossesse ou en cas de MAP en relation avec un hydramnios représentent des situations licites où l'on obtient une bonne efficacité de cette thérapeutique.

Les inhibiteurs calciques, peu utilisés en France représentent vraisemblablement une bonne alternative aux bêtamimétiques tant dans le traitement d'attaque en cas de contre-indications ou d'intolérance aux bêtamimétiques, que dans le traitement d'entretien de la MAP. Cependant cette classe thérapeutique n'a pas non plus de supériorité d'efficacité vis-à-vis des bêtamimétiques qui restent aujourd'hui le traitement de référence de la MAP.

Aucune étude n'a montré avec certitude une quelconque efficacité de la progestérone et de ces dérivés vis-à-vis de la MAP.

Traitement préventif

Malgré une prescription très large en France de Progestérone naturelle ou de bêtamimétiques oraux, leur efficacité préventive aussi bien dans une population à risque que dans une population générale n'a jamais été confirmée dans le peu d'études s'étant intéressées à ce sujet.

CONCLUSION

Dans une MAP, l'efficacité des bêtamimétiques par voie parentérale est limitée à 24 -48 heures. Même si toutes les thérapeutiques tocolytiques n'ont pas d'effet sur la prolongation de la grossesse, ni sur l'amélioration des morbidités et mortalités périnatales, ils restent toutefois aujourd'hui indispensables, permettant d'entreprendre deux mesures qui vont conditionner le pronostic néonatal: la corticothérapie afin de mûrir le poumon fœtal et le transfert in utero. Afin de répondre à la question: que reste-t-il du traitement symptomatique de la MAP ? On serait tenté de dire : rien! Cependant, la tocolyse permet d'organiser la corticothérapie anténatale et le transfert in utero en cas de MAP sévère.

MARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

F. Audibert

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Antoine Bécère, Clamart.

L'origine infectieuse d'un grand nombre d'accouchements prématurés et de ruptures prématurées des membranes a depuis longtemps été suspectée et est de plus en plus reconnue (1). Plusieurs études récentes prouvent le bénéfice des traitements anti-infectieux dans cette situation (2,3). L'utilisation de marqueurs de l'inflammation ou de l'infection chez la femme enceinte autorise des perspectives de meilleure prise en charge des situations à risque de prématurité. Le marqueur idéal se devrait d'être sensible, spécifique, non invasif, peu onéreux et accessible en pratique clinique courante. Nous passerons en revue les différents candidats à ce rôle.

Une première difficulté vient du caractère polymorphe, pauci-symptomatique de l'infection en obstétrique et de l'absence de « gold standard » permettant d'affirmer à coup sûr l'existence d'une infection amniotique, ce qui rend la comparaison de ces différents marqueurs malaisée.

L'amniocentèse représente probablement le moyen le plus fiable d'affirmer la présence d'une infection intra-amniotique, mais il s'agit d'un prélèvement invasif, que l'on hésite à proposer dans des situations à risque. Lorsqu'elle est réalisée chez des patientes en menace d'accouchement prématuré à membranes intactes, elle retrouve selon Romero une infection intra-amniotique dans 5 à 25,8% des cas (4), selon la population considérée et les techniques microbiologiques utilisées (fréquence des mycoplasmes). Toutefois selon le même auteur, l'amniocentèse est retrouvée négative dans plus de la moitié des chorioamniotites diagnostiquées à l'histologie placentaire. Ces faux négatifs pourraient être expliqués par l'existence d'une infection chorio-déciduale sans colonisation intra-amniotique.

Le dosage de la **C-réactive protéine (CRP)** sérique maternelle présente l'avantage d'être facilement disponible. Il existe une corrélation étroite entre l'élévation de la CRP d'une part, et l'échec de tocolyse, le délai d'accouchement, la chorioamniotite clinique ou histologique d'autre part (5). Ces résultats sont également retrouvés chez les patientes présentant une rupture prématurée des membranes. Sa valeur prédictive négative est également bonne. Il s'agit donc d'un marqueur intéressant permettant de décider d'un éventuel traitement anti-infectieux, voire d'une amniocentèse, dans les situations où l'origine infectieuse d'une menace d'accouchement prématuré est suspectée.

La notion de **vaginose bactérienne a connu** un vif regain d'intérêt ces dernières années. Elle est définie après culture du prélèvement vaginal par l'absence de flore de Doderlein et la présence de germes Gram-négatifs, Gardnerella et Mycoplasmes. A l'examen direct, l'association d'un pH >4,5, d'un test à la potasse positif et de « clue cells » en permet le diagnostic. Cette caractéristique est retrouvée chez 10 à 40% des femmes enceintes selon la population concernée. Il existe des arguments formels pour une association entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré (2). Il est également démontré que l'antibiothérapie réduit le risque d'accouchement chez les patientes porteuses (2)

La **Fibronectine fœtale** n'est pas à proprement parler un marqueur d'inflammation ou d'infection, mais il s'agit d'un marqueur de l'intégrité de l'interface chorio-déciduale, normalement absent des sécrétions cervico-vaginales au-delà de 24 SA. Chez des patientes symptomatiques, elle présente une bonne sensibilité et une excellente valeur prédictive négative de l'accouchement prématuré (6,7). La présence de fibronectine fœtale est également associée de façon significative à l'existence d'une amniotite clinique ou histologique et au sepsis néonatal. Ceci plaide en faveur de l'association entre un test positif et la présence d'infections infra-cliniques de l'interface chorio-déciduale conduisant à la menace d'accouchement prématuré, avant même la rupture prématurée des membranes.

Plus récemment, le dosage de certaines cytokines, notamment l'**Interleukine-6**, a été proposé comme test de l'infection intra-amniotique (8,9). On retrouve une corrélation très nette entre le taux d'Interleukine-6 vaginale et intra-amniotique, et ce taux est prédictif de la présence d'une infection intra-amniotique. L'intérêt de ce test est de fournir une information non invasive et assez fiable de l'existence d'une infection intra-amniotique. Toutefois cet intérêt est encore limité par le caractère coûteux, spécialisé et non standardisé du dosage.

En revanche dans une population à bas risque, la valeur prédictive positive de l'interleukine-6 semble faible et dénuée d'intérêt clinique (10).

Le **monoxyde d'azote (NO)** est un gaz médiateur de très nombreuses réactions physiologiques ou pathologiques dans l'organisme. Le dosage de ses dérivés (GMPc, nitrates urinaires) a également été proposé dans la menace d'accouchement prématuré, dans la mesure où il s'agit d'un utéro-relaxant puissant. L'hypothèse d'une chute du NO à l'approche du terme de la grossesse ou lors de contractions prématurées a été évoquée (11). Toutefois l'interprétation clinique de ce marqueur est rendue difficile par le fait que les processus infectieux entraînent son élévation: le taux de nitrates urinaires est ainsi retrouvé augmenté chez des patientes présentant une menace d'accouchement prématuré ou une rupture prématurée des membranes (12). Ces résultats conflictuels laissent entrevoir les difficultés d'interprétation des modifications du NO au cours de la grossesse.

Citons encore les études concernant la **prolactine** cervico-vaginale, dont le dosage semble présenter un intérêt comparable à la fibronectine fœtale (mais moins standardisé), ou le dosage de l'activité **catalase** dans le liquide amniotique, qui serait un meilleur prédicteur de l'infection intra-amniotique que l'examen bactériologique direct, permettant un diagnostic plus précoce.

En conclusion, si certains marqueurs de l'inflammation ont une valeur prédictive établie et une réelle utilité clinique durant la grossesse (CRP, fibronectine fœtale), le marqueur idéal de l'infection gravidique reste à trouver. Les implications cliniques sont importantes: indications éventuelles d'amniocentèses, sélection des patientes nécessitant une antibiothérapie.

Bibliographie

1. McGregor JA, French JI, Witkin S. Infection and prematurity: evidence-based approaches. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 428-32.
2. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Cooper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 333: 1732-6.
3. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of membranes. *Lancet* 1995; 346: 1271-9.
4. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-24.
5. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 509-14.
6. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-74.
7. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 643-8.
8. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid culture in patients with premature labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1035-44.
9. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 812-7.
10. Lockwood CJ, Ghidini A, Wein R, Lainski R, Casal D, Berkowitz RL. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1097-102.
11. Francoual J, Taieb J, Berkane N, Lindenbaum A, Frydman R. Urinary GMPc levels during pregnancy with and without contractions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63:17-9.
12. Jaekle RK, Lutz PD, Rosenn B, Siddiqi TA, Myatt L. Nitric oxide metabolites and preterm pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1115-9.

PRÉVENTION DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ PAR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS VAGINALES

C. Tchobroutsky

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital A. Beclère, Clamart

Un tiers des accouchements prématurés spontanés seraient liés à une infection génitale. Des micro-organismes du vagin ou du col utérin peuvent accéder à la cavité utérine, à membranes intactes, et infecter la décidua, les membranes, le placenta et le fœtus.

Il est incontestable qu'une vaginite due à des germes pathogènes doit être traitée, toute considération de prématurité mise à part. Ainsi en est-il du *Neisseria gonorrhæ* (très rare en France), du *Chlamydia trachomatis* ou de l'*Hæmophilus influenza*.

Une relation entre *Candidose vaginale* et prématurité ne semble pas exister; l'infection néo-natale à candida est rare (1 à 2 % des accouchements prématurés après rupture prématurée des membranes, qu'il s'agisse de mères traitées ou non par les antibiotiques) (1).

En ce qui concerne le *Trichomonas vaginalis*, après de nombreuses publications contradictoires, une étude multicentrique américaine récente (2) portant sur plus de 13.000 femmes, après considération des autres facteurs de risque et des co-infections, montre une relation statistiquement significative, mais faible, entre la présence de ce parasite à mi-gestation et un accouchement prématuré ultérieur. Un traitement par metronidazole locale et le traitement du partenaire sont indiqués.

Il existe une relation nette entre la présence de Streptocoque B (*S. agalactiæ*) et le risque d'accouchement prématuré. Néanmoins, on sait qu'il est inutile de traiter en cours de grossesse les femmes porteuses de strepto B, compte tenu de la récurrence rapide après l'arrêt des antibiotiques. La présence de ce germe dans les urines nécessite néanmoins un traitement.

Il est admis qu'une colonisation par *Escherichia coli* n'est pas pathologique. Néanmoins des études récentes semblent montrer une relation entre une colonisation importante et un risque d'accouchement prématuré (4). Il faut attendre confirmation et études thérapeutiques avant de changer notre attitude.

La présence de *Staphylococcus aureus* est rare mais le risque relatif d'accouchement prématuré est multiplié par trois (5) sans que l'on sache actuellement si un traitement préventif serait efficace.

De nombreuses études ont porté sur la relation entre la présence isolée de mycoplasmes (*M. Hominis* et *Ureoplasma urealyticum*) à taux significatifs (>10⁵) et la prématurité: mais si 2 ou 3 ont semblé montrer une association, 11 études de cohortes, totalisant plusieurs milliers de femmes, n'ont pas montré d'association. Il est donc inutile de traiter les mycoplasmes en cours de grossesse, lorsque ces germes sont isolés (3), d'autant que le traitement ici est peu efficace.

La notion de **vaginose** et de son association à l'accouchement prématuré, a mis des années à se préciser, mais elle est maintenant certaine, et c'est un des acquis importants de ces dernières années. Il s'agit d'une altération complexe et quantitative de la flore vaginale, comportant: peu de réaction inflammatoire, une absence de bacilles de Döderlein (*Lactobacilles*), et la présence en quantité anormalement élevée de germes anaérobies (*Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococci*), de *Mycoplasmes*, et de *Gardnerella vaginalis*. La vaginose peut être à l'origine de pertes malodorantes, mais peut ne donner aucun signe clinique.

La prévalence, dans une population de femmes enceintes, a été estimée à 12% en Grande-Bretagne, et entre 10 et 30% aux USA.

Après beaucoup de discussions, on admet que le diagnostic de vaginose repose, non pas sur une culture, mais sur l'examen direct avec une des deux définitions suivantes:

Définition de Hillier(6): Présence d'au moins 3 des 4 éléments suivants:

1°) pH vaginal > 4.5

2°) pertes vaginales grises, homogènes

3°) présence de "clue cells" dans une préparation extemporanée: il s'agit de cellules épithéliales "cloutées", c.à.d. tapissées de petits bacilles Gram variables

4°) test à la potasse positif c.à.d. odeur nauséabonde après addition de KOH à 10% au fluide vaginal

Définition de Nugent et coll. (1991): Examen direct après coloration au Gram après prélèvement sur lame sèche:

1°) absence de Döderlein (*Lactobacillus*)

2°) présence de "clue cells"

3°) polynucléaires ±

4°) flore de type anaérobie, riche et polymorphe +

De nombreuses études ont montré la relation entre la vaginose et le risque d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive (8-11). Par exemple, pour Hay et coll. (11): le pourcentage de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré est respectivement de 1 et 2,3 en l'absence de vaginose, et de 7 et 12,3 en présence de celle-ci. La présence de vaginose dans les 16 premières semaines de la grossesse, permet de prévoir sa persistance à 33 semaines dans 50% des cas; à l'inverse, son absence à ce terme, permet de prédire que 2% seulement des femmes auront ultérieurement une vaginose.

L'efficacité du traitement local n'a été évalué que dans deux publications (à notre connaissance); le metronidazole serait efficace(13), mais pas la clindamycine(12).

Quatre publications font état de traitement par voie générale: la clindamycine, recommandé par le CDC(Centers for Disease Control), à raison de 600 mg/jour/7 jours, non employé en France, a réduit de 50% le taux d'accouchement prématuré (14). Trois études portent sur le traitement par metronidazole seul (15,16) ou associé à l'erythromycine (17). Contrairement aux craintes, le metronidazole ne semble pas dangereux au cours de la grossesse (18).

On peut résumer le résultat de la façon suivante: dans une population à forte prévalence, ou dans une population à haut risque (antécédent d'accouchement prématuré), le traitement de la vaginose est efficace pour réduire le risque d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive. Une première cure, aux environs de 20-24 semaines, est suivie par une deuxième quatre semaines plus tard, si la vaginose persiste. Les doses employées ont été: soit 750mg/j/7jours dans deux publications, soit 800mg/j/2jours.

La question se pose donc: faut-il rechercher systématiquement la vaginose bactérienne chez toutes les femmes enceintes? Sur le plan de la santé publique, un modèle mathématique (19) a étudié la relation entre la prévalence de la vaginose dans une population donnée et le pourcentage de réduction anticipée du taux de prématurité par le dépistage et le traitement de la vaginose. Sur le plan individuel, il est au moins indispensable de dépister et traiter dès le début du deuxième trimestre, au moins les femmes avant un antécédent de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré, ou des facteurs de risque.

Bibliographie

1. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR et al . Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes JAMA, 1997,278: 989-95
2. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP et al . trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery . Sex Trans Dis, 1997,24: 353-60
3. Gibbs RS & Eschenbach DA . Use of antibiotics to prevent preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1997, 177: 375-80
4. Krohn MA, Thwin SS, Rabe LK et al . Vaginal colonization by Escherichia coli as a risk factor for very low birth weight delivery and other perinatal complications. J Infect Dis, 1997,175: 606-10
5. McGregor JA, French JL, Richter R et al . Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163: 1465-73
6. Hillier SL. Diagnosis microbiology of bacterial vaginosis Am J Obstet gynecol, 1993, 169: 455-59
7. Nugent RP, Krohn MA & Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol; 1991, 29: 297-301
8. Holst E, Goffeng Ar & Andersch B. bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. J Clin Microbiol 1994, 32: 176-86
9. Krohn MA, Hillier SL, Lee ML, Rabe LK & Eschenbach DA . Vaginal bacteroides species are associated with an increased rate of preterm delivery among women in preterm labor. J Infect Dis 1991,164: 88-93
10. Mc gregor JA, French JL & seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis Am J Obstet Gynecol, 1993,169: 463-6
11. Hay PE, Morgan DJ, Ison Ca et al . A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy Brit J Obstet Gynecol 1994,101: 1048-53
12. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G. et al Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. Am J Obstet gynecol 1995, 173: 1527-31
13. Hillier SL, Lipinski C, Briselden AM & Eschenbach DA. Efficacy of intravaginal 0.75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1993, 81: 963-7
14. Mc Gregor JA, French JL, Parker R et al Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol, 1995,173: 157-67
15. Morales WJ, Schorr S & Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. Am J Obstet Gynecol 1994,171: 345-9
16. Mc Donald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (Gardnerella vaginalis): a randomized, placebo controlled trial. Brit J Obstet Gynecol, 1997, 104: 1391-97
17. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. N Eng J Med 1995, 333: 1732-36
18. Burtin P, Taddio A, Aribumu O et al . Safety of metronidazole in pregnancy: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 1995,172: 525-29
19. Glanz JC. Screening and treatment of bacterial vaginosis during pregnancy: a model for determining benefit .Am J Perinatol 1997,14: 487-90.

INFECTION ET TRAVAIL PRÉMATURÉ

P. Rozenberg

Service de Gynécologie-Obstétrique, CHI, Poissy.

Une question majeure dans la compréhension du travail prématuré est de savoir si ce processus résulte d'une activation prématurée des mécanismes physiologiques mis en œuvre lors du déclenchement de la parturition à terme. Bien que le travail à terme et le travail prématuré aient en commun le même processus terminal (contractions utérines et dilatation du col), la différence majeure réside dans les signaux responsables de la régulation de l'activation de ce processus. Des évidences croissantes suggèrent que l'infection intra-utérine est associée au travail et à l'accouchement prématuré.

Les arguments supportant une association entre travail prématuré et infection

Définition de l'infection intra-amniotique

Le liquide amniotique est normalement stérile. L'infection intra-amniotique est définie par la présence de cultures positives de liquide amniotique, indépendamment de la présence ou de l'absence d'une évidence clinique d'infection (fièvre, sensibilité utérine, leucorrhées purulentes). La chorio-amniotite fait référence aux signes cliniques associés à l'infection intra-amniotique. L'infection intra-amniotique sub-clinique fait référence à la présence de bactéries dans la cavité amniotique sans manifestation clinique patente de chorioamniotite. Le terme de colonisation de la cavité amniotique doit être évité car il sous-entend la présence de bactéries sans aucune signification pathologique.

Travail prématuré avec membranes intactes et infection intra-amniotique

Bobitt et Ledger (1, 2) ont été les premiers à suggérer qu'une chorio-amniotite méconnue puisse être la cause du travail prématuré. Ils ont collecté du liquide amniotique de femmes en travail prématuré au moment de l'amniotomie à l'aide d'une aiguille d'aspiration transcervicale ou d'un cathéter intra-utérin et ont trouvé que 7 femmes sur 10 avaient des cultures de liquide amniotique positives. Suite à ces observations, plusieurs auteurs ont réalisé des amniocentèses et documenté des taux variables d'infection intra-amniotique. 11 études publiées (3-13) ont permis d'inclure ainsi 367 patientes. Le taux global de cultures de liquide amniotique positives a été de 16.1% (59/367). Les femmes ayant des cultures de liquide amniotique positives ne présentaient pas d'évidence clinique d'infection à l'admission, mais ont plus souvent développé une chorio-amniotite (57.6% [34/59] vs 6.6% [8/121]), ont plus souvent été réfractaire à la tocolyse (65 % [26/40] vs 16.3% [8/49]), et ont plus souvent présenté une rupture prématurée des membranes (40% [6/15] vs 3.8% [2/52]).

Chorio-amniotite histologique et accouchement prématuré

Une inflammation placentaire a été identifiée par les anatomo-pathologistes en cas d'infection intra-amniotique (14-15). L'isolement de bactéries de 72% (18/25) des placentas présentant une chorio-amniotite histologique (définie par la présence de polynucléaires sur la plaque chorale) supporte cette hypothèse (16). De plus, il existe une corrélation entre cultures de liquide amniotique positives et chorio-amniotite histologique (17).

Blanc (18,19), Benirschke et Clifford (20) et Driscoll (21,22) ont noté une association entre chorio-amniotite histologique et prématurité et ont suggéré une relation causale entre une infection bactérienne ascendante et un accouchement prématuré. Par la suite, Driscoll a rapporté que la chorio-amniotite histologique pouvait être retrouvée dans plus d'un tiers des nouveaux-nés pesant moins de 1000 g à la naissance (23).

Russell (24) a constaté une prévalence plus élevée de chorio-amniotite histologique parmi les femmes qui accouchaient entre 20 et 36 SA par rapport à la population entière (18.7% vs 5.2%).

Naeye et Peters (25) ont montré une incidence plus élevée de chorio-amniotites histologiques parmi les femmes ayant présenté un accouchement très prématuré (23% entre 20 et 28 SA) par rapport aux femmes ayant présenté un accouchement prématuré à un âge gestationnel plus avancé (11% entre 33 et 37 SA).

Chellam et Rushton (26) ont étudié les placentas de 200 naissances d'enfants pesant moins de 2500 g, après exclusion des femmes ayant présenté une pathologie maternelle ou obstétricale (prééclampsie, diabète). La prévalence des lésions inflammatoires dans les membranes extra-placentaires, les membranes placentaires, et le cordon ombilical a été de 42.5%, 32%, et 9.5 % respectivement. La morbidité infectieuse néonatale a été plus fréquente en cas de chorio-amniotite histologique (21.7% vs 6.8 % en l'absence de chorio-amniotite).

Hameed (6) a montré que les patientes qui étaient rebelles à la tocolyse présentaient plus souvent une chorio-amniotite histologique que celles qui répondaient à la tocolyse (83.3 % vs 6.9%).

Evidence clinique d'infection en cas d'accouchement prématuré

Daikoku (27) a constaté que la prévalence de l'endométrite était plus importante parmi les femmes qui accouchent prématurément (sans rupture prématurée des membranes) que parmi celles qui accouchent à terme (sans rupture prématurée des membranes): 13.1 % vs 6.4%, $p < 0.001$. De plus, la prévalence de l'endométrite était la même après un accouchement prématuré avec membranes intactes ou rupture prématurée des membranes. Ces données cliniques suggèrent que l'infection est associée à l'accouchement prématuré.

Voies de l'infection intra-utérine

La prévalence de l'infection après une procédure diagnostique invasive est basse. La contamination rétrograde (par les trompes, à partir d'une infection de la cavité péritonéale) est possible mais exceptionnelle. La contamination hématogène à travers le placenta est rare.

Des évidences indirectes indiquent que la voie de l'infection intra-utérine la plus fréquente est la voie ascendante à partir du vagin et du col (14-26,28,29):

1. La chorioamniotite histologique est plus fréquente et sévère sur le site de rupture des membranes qu'ailleurs (plaque choriale, cordon).
2. Dans tous les cas de pneumonie congénitale, l'inflammation des membranes est présente.
3. Les bactéries identifiées dans les infections congénitales sont identiques à celles du tractus génital.
4. Dans les grossesses gémellaires, la chorioamniotite histologique est plus fréquente sur le premier jumeau que sur le second. De plus, la chorioamniotite histologique n'a jamais été documentée sur le seul second jumeau.

Le premier temps de la progression de l'infection ascendante est la prolifération excessive de germes dans le vagin (vaginose) et le canal cervical. Certaines bactéries sont plus virulentes que d'autres (gonocoque, streptocoque, coli) et semblent plus souvent conduire à l'accouchement prématuré.

Une fois la cavité intra-utérine gagnée, elles résident dans la caduque. Une réaction inflammatoire locale conduit à la déciduite puis à la chorioamniotite. Le passage au travers des membranes vers la cavité amniotique est possible, la rupture de celles-ci n'étant pas un prérequis indispensable. Les bactéries peuvent alors contaminer le fœtus par différentes portes d'entrée (déglutition, inhalation).

Mécanismes cellulaires et biochimiques responsables de l'initiation du travail au cours de l'infection intra-utérine

De plus en plus d'arguments plaident en faveur d'un rôle clef des prostaglandines dans l'initiation du travail à terme (30,31):

- Les prostaglandines sont capables de déclencher le travail et d'induire un avortement (32,33);
- L'administration d'inhibiteurs des prostaglandines retarde la progression des avortements du second trimestre

(34), le déclenchement du travail à terme et peut arrêter le travail prématuré (35);

- Le travail est associé à des concentrations élevées de prostaglandines (PgF₂α et de PgE₂) dans le liquide amniotique (36-38);

- Les concentrations d'acide arachidonique sont augmentées dans le liquide amniotique durant l'accouchement (39);

- L'administration intra-amniotique d'acide arachidonique déclenche le travail (34).

Les 2 sites présumés de synthèse des prostaglandines sont les membranes fœtales (amnios et chorion) et la caduque (30,31,40,41). La contribution relative de ces tissus dans le déclenchement du travail prématuré ou à terme n'est établie.

Essais cliniques randomisés étudiant l'intérêt des antibiotiques dans la réduction du risque d'accouchement prématuré

Un grand nombre d'arguments plaident en faveur du rôle d'une infection latente de la caduque et/ou des membranes dans l'induction du travail prématuré, de nombreux essais cliniques ont été réalisés pour évaluer l'efficacité éventuelle des antibiotiques dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré. Cependant, la valeur de toutes ces études a été limitée par les faibles effectifs de patientes, constamment insuffisants pour permettre une conclusion définitive. La réalisation d'une méta-analyse est donc particulièrement utile afin de répondre avec plus de rigueur sur l'intérêt de l'antibiothérapie. Egarter (42) a réalisé récemment cette méta-analyse à partir des seuls essais randomisés prospectifs randomisés contrôlés dans la mesure où seulement cette méthodologie peut fournir des arguments solides en faveur d'une relation de cause à effet. Il s'est intéressé non seulement au délai de prolongation de la grossesse mais aussi et surtout à la morbidité et à la mortalité néonatale puisque c'est l'issue essentielle en obstétrique.

L'auteur a consulté 18 bases de données pour identifier dans toute la littérature les essais randomisés prospectifs randomisés contrôlés évaluant l'efficacité des antibiotiques versus placebo de 1964 à 1995. seules 7 études réalisées entre 1989 et 1995 ont été retenues comme méthodologiquement satisfaisantes. 6 d'entre elles étaient réalisées en double aveugle (la 7ème étant randomisée mais sans aveugle). La méta-analyse ainsi réalisée porte sur 795 patientes.

Les caractéristiques des 7 essais retenus sont indiqués dans le tableau I.

Dans 2 essais, l'antibiothérapie a prolongé significativement le délai traitement-accouchement. Dans tous les autres, il n'y a pas eu de prolongation significative de ce délai (Tableau II).

Les résultats concernant les effets des antibiotiques sur la morbidité infectieuse maternelle sont donnés dans les tableaux III, IV, et V. Dans 3 études, les patientes ayant présenté une chorioamniotite, une endométrite, un sepsis puerpéral, un abcès de paroi, ou une épisiotomie septique ont été combiné en un seul groupe (tableau V).

Les tableaux VI à XI donnent les résultats néonataux: A l'exception d'une réduction significative des entérocolites nécrosantes dans l'étude de Norman, l'antibiothérapie n'a pas d'effet significatif sur les paramètres de morbidité néonatale dans toutes les autres études (sepsis, pneumonies, syndromes de détresse respiratoire hémorragies intraventriculaires de grade III ou IV, entérocolites nécrosantes). Quand les données de toutes les études sont combinées, l'antibiothérapie semble réduire, mais de façon non significative, le risque de pneumonie (OR 0.45, IC 95% 0.12-1.72), et d'entérocolites nécrosantes (OR 0.38, IC 95% 0.14-1.08), et augmenter, mais également de façon non significative, la mortalité néonatale (OR 3.25, IC 95 % 0.93-11.38), mais elle n'a pas d'effets sur le sepsis, le syndrome de détresse respiratoire, et les hémorragies intraventriculaires.

Les résultats de cette méta-analyse suggère donc que l'antibiothérapie adjuvante ne réduit pas significativement la morbidité néonatale et pourrait augmenter la mortalité néonatale.

Cependant, cette conclusion légitime mérite plusieurs commentaires:

1. Dans cette méta-analyse, l'incidence du sepsis néonatal est seulement de 2%; cette valeur est trop faible pour assurer à cette méta-analyse une puissance statistique suffisante pour démontrer une réduction éventuelle du sepsis néonatal dans le groupe antibiotiques.

Plusieurs faits pourraient expliquer la faible incidence du sepsis néonatal:

- Premièrement, les critères de travail prématuré retenus dans ces études (contractions utérines, modifications cliniques du col) sont peu spécifiques (bon nombre des patientes présentant ces signes font, en fait, des épisodes de faux travail prématuré, pathologie bénigne et facilement résolutive par les seuls β -mimétiques). L'absence d'utilisation de marqueurs plus fiables du risque d'accouchement prématuré (tels que la fibronectine fœtale ou l'échographie endovaginale du col utérin) conduisant à l'inclusion de femmes en faux travail prématuré entraîne donc probablement une dilution du bénéfice potentiel des antibiotiques.

- Deuxièmement, bien qu'il existe des arguments croissants pour penser que l'infection contribue largement à l'accouchement prématuré, d'autres étiologies sont probablement en cause (incompétence cervicale à minima, hémorragie de la caduque, insuffisance placentaire, voire pathologie immunologique). En effet, en acceptant le lien entre chorioamnionite et sepsis néonatal, si ce dernier n'est que de 2%, cela implique que l'incidence de la chorioamnionite dans l'accouchement prématuré est bien plus faible que présumé (c'est-à-dire bien inférieur aux 35-59% évoqués dans bon nombre d'études). Si bien que l'antibiothérapie ne pourrait être utile que pour une fraction de la population des patientes présentant un travail prématuré, diluant ainsi encore le bénéfice potentiel des antibiotiques.

- Troisièmement, si les antibiotiques utilisés ont montré leur utilité dans la réduction de l'incidence du sepsis maternel, on peut penser que, bien choisi empiriquement, ils peuvent avoir une certaine efficacité sur les germes responsables de l'accouchement prématuré mais sont insuffisants pour traiter une chorio-amnionite et/ou réduire le sepsis néonatal (et donc inefficace pour retarder l'accouchement prématuré).

- Quatrièmement, il est possible que l'administration des antibiotiques soit trop tardive pour pouvoir freiner le processus déclenchant l'accouchement prématuré.

- Enfin, une dernière explication possible, réside dans la réaction d'Herxheimer: les antibiotiques entraînent une lyse bactérienne, avec libération de produits bactériens, médiateurs de l'inflammation, et de prostaglandines qui induisent le travail prématuré, annulant ainsi l'effet potentiellement favorable des antibiotiques.

2. L'augmentation non significative de la mortalité néonatale est possiblement liée à un biais de population: Il peut être dû à un âge gestationnel plus jeune à l'accouchement des groupes antibiotiques de 3 des études retenues qui rapportent un taux plus élevé de morts néonatales. En fait, les enfants décédés pesaient entre 694 et 940 g, catégorie connue comme étant à risque substantiellement accru de mort périnatale.

En conclusion, si les résultats de cette méta-analyse ne justifient pas l'utilisation courante d'antibiotiques parmi les femmes en travail prématuré sur la base des seules contractions utérines et des modifications cliniques du col, il est encore trop tôt pour permettre des conclusions définitives. Depuis quelques années, nous avons beaucoup progressé dans la compréhension des mécanismes déclenchant l'accouchement (prématuré ou non). Toutefois, beaucoup d'inconnues persistent. Nous avons tout de même compris que la population des menaces d'accouchement prématuré est en fait une population trop hétérogène pour être considérée comme étant une unique entité. Elle se divise déjà sûrement en 2 groupes dont le pronostic est très différent: les patientes en travail prématuré et celles en faux-travail prématuré qui sortent du cadre strictement pathologique. Cette distinction est devenue possible grâce à la découverte de nouveaux marqueurs de risque d'accouchement prématuré (fibronectine fœtale et échographie endovaginale du col utérin). Un travail de recherche similaire doit être entrepris afin de rechercher des sous-groupes dans le groupe des patientes en travail prématuré; en effet, il est probable qu'une partie seulement (dont l'importance reste à déterminer) de ces patientes présente une étiologie infectieuse. Seul l'identification de marqueurs infectieux spécifiques pourra alors répondre à la question de l'utilité des antibiotiques pour retarder l'accouchement prématuré et réduire la morbidité néonatale parmi ces patientes en permettant la réalisation d'essais sur des populations homogènes et bien sélectionnées (supprimant ainsi le très probable biais de sélection qui rend actuellement toute étude ininterprétable).

Tableau I: Essais évalués

Auteurs	Age gestat. admission ATB	Age gestat admission Contrôles	Antibiotiques
Newton (1989)	31.3 SA (n=48)	32.1 SA (n=47)	Ampicilline IV puis Erythromycine per os
Mc Gregor (1991)	30.5 SA (n = 53)	31.0 SA (n= 50)	Clindamycine IV puis per os
Newton (1991)	29.8 SA (n=43)	30.3 SA (n=43)	Ampicilline + Sulbactam IV
Mc Caul (1992)	25.1 SA (n=21)	26.2 SA (n=19)	Ampicilline IV puis per os
Romero (1993)	30.2 SA (n=129)	30.7 SA (n=144)	Ampicilline + rythromycine IV puis per os
Norman (1994)	31.0 SA (n=43)	30.1 SA (n=38)	Ampicilline IV puis per os + Métronidazole suppo. puis per os
Gordon (1995)	31.1 SA (n=58)	31.0 SA (n=59)	Ceftizoxime IV

Tableau II: Prolongation de la grossesse

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)	34.2	34.1
Mc Gregor (1991)	35.3*	25.4*
Newton (1991)	26	26
McCaul (1992)	35.2	34.7
Romero (1993)	35	32
Norman (1994)	15**	2.5**
Gordon (1995)	34.5	34.6

*p : 0.02; **p : 0.04

Tableau III: Chorioamniotite

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)	1/53	3/50
Newton (1991)		
McCaul (1992)	0/21	0/19
Romero (1993)	3/129	7/144
Norman (1994)		
Gordon (1995)		
Total (%)	4/203 (2.0)	10/213 (4.7)

Tableau IV: Endométrite

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)	4/53	4/50
Newton (1991)		
McCaul (1992)		
Romero (1993)	4/129	7/144
Norman (1994)		
Gordon (1995)		
Total (%)	8/182 (4.4)	11/194 (5.7)

Tableau V: Infections maternelles

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)		
Newton (1991)	1/43	6/43
McCaul (1992)		
Romero (1993)		
Norman (1994)	1/43	3/38
Gordon (1995)	2/58	3/59
Total (%)	4/144 (2.8*)	12/140(8.6*)

Tableau VI: Mortalité néonatale

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)	2/53	0/50
Newton (1991)	2/47	0/45
McCaul (1992)		
Romero (1993)	2/129	0/144
Norman (1994)	2/43	2/38
Gordon (1995)		
Total (%)	8/272 (2.9)	2/277 (0.7)
OR (IC 95%)	3.25	(0.93-11.38)

Tableau VII: Sepsis

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)	0/48	
Mc Gregor (1991)	1/53	1/50
Newton (1991)	1/47	1/45
McCaul (1992)	1/21	1/19
Romero (1993)	2/129	3/144
Norman (1994)	2/43	1/38
Gordon (1995)	0/70	0/69
Total (%)	7/411 (1.7)	1.7/412 (1.7)
OR (IC 95%)	0.98	0.34-2.83

Tableau VIII: Pneumonie

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)	1/53	3/50
Newton (1991)		
McCaul (1992)		
Romero (1993)		
Norman (1994)	2/43	3/38
Gordon (1995)	0/70	0/69
Total (%)	3/166 (1.8)	6/157 (3.8)
OR (IC 95%)	0.45	0.12-1.72

Tableau IX: Syndrome de détresse respiratoire

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)		4/50
Newton (1991)	12/47	13/45
McCaul (1992)	0/21	1/19
Romero (1993)	14/129	11/144
Norman (1994)	3/43	6/38
Gordon (1995)		
Total (%)	29/240 (12.1)	31/246 (12.6)
OR (IC 95%)	0.93	0.54-1.87

Tableau X: Hémorragies intra-ventriculaires

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)		
Newton (1991)	2/47	2/45
McCaul (1992)		
Romero (1993)	1/129	1/144
Norman (1994)		
Gordon (1995)		
Total (%)	3/176 (1.7)	3/189 (1.6)
OR (IC 95%)	1.01	0.20-5.10

Tableau XI: Entérocolite nécrosante

	Antibiotiques	Contrôles
Newton (1989)		
Mc Gregor (1991)		
Newton (1991)	1/47	1/45
McCaul (1992)		
Romero (1993)	3/129	5/144
Norman (1994)	0/43	5/38
Gordon (1995)		
Total (%)	4/219 (1.8)	11/227 (4.8)
OR (IC 95%)	0.38	0.14-1.08

Bibliographie

1. Bobitt JR, Ledger WJ. Unrecognized amnionitis and prematurity: A preliminary report. *J Reprod Med* 1977; 19: 8
2. Bobitt JR, Ledger WJ. Amniotic fluid analysis: its role in maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 56
3. Miller JM, Hill GB, Selman IW, et al. Bacterial colonization of amniotic fluid in the presence of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:451.
4. Bobitt JR, Hayslip CC, Damato JD. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:947.
5. Wallace RL, Herrick CN. Amniocentesis in the evaluation of premature labor. *Obstet Gynecol* 1981; 57:483.
6. Hameed C, Tejani N, Verma UL, et al. Silent chorioamnionitis as a cause of preterm labor refractory to tocolytic therapy. *Obstet Gynecol* 1984; 149:726.
7. Wahbeh CJ, Hill GB, Eden RD, et al. Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:739.
8. Weible DR, Randall HW. Evaluation of amniotic fluid in preterm labor with intact membranes. *J Reprod Med* 1985; 30: 777.
9. Leigh J, Garite TJ. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67:500.
10. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67:229.
11. Iams JD, Clapp DH, Contos DA, et al. Does extra-amniotic infection cause preterm labor? Gas-liquid chro-

- matography studies of amniotic fluid in amnionitis, preterm labor, and normal controls. *Obstet Gynecol* 1987;70:365.
12. Duff P, Kopelman JN. Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1987; 69:756.
 13. Romero R, Emamian M, Quintero R, et al. The value and limitations of the Gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* (in press).
 14. Blanc WA. Pathways of fetal and early neonatal infection: Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. *J Pediatr* 1962; 59:473.
 15. Maudsley RF, Brix GA, Hinton NA, et al. Placental inflammation and infection: A prospective bacteriologic and histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95:648.
 16. Pankuch GA, Appelbaum PC, Lorenz RP, et al. Placental microbiology and histology and the pathogenesis of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1984; 64:802.
 17. Romero R, Salafia C, Mazor M, et al. The microbiologic significance of pathologic placental chorioamnionitis. Abstract presented at the 8th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Las Vegas, 1988.
 18. Blanc WA. Infection amiotique et neonatale. *Gynaecologia* 1953; 136: 101.
 19. Blanc WA. Amniotic infection syndrome pathogenesis morphology and significance in circumnata mortality. *Clin Obstet Gynecol* 1959;2:705.
 20. Benirschke K, Clifford SH. Intrauterine bacterial infection of the newborn infant. *J Pediatr* 1959; 54: 11.
 21. Driscoll SG. Pathology and the developing fetus. *Pediatr Clin North Am* 1965;12: 493.
 22. Driscoll SG. The placenta and membranes. In: Charles D, Finland M, eds. *Obstetric and perinatal infections*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973:529.
 23. Driscoll SG. Chorioamnionitis: Perinatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis* 1965; 5:S273.
 24. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta: Clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Diag Gynecol Obstet* 1979;2: 127.
 25. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980; 1: 192.
 26. Chellam VG, Rushton D1. Chorioamnionitis and funiculitis in the placentas of 200 births weighing less than 2.5 kg. *Br J Obstet Gynaecol* 1985, 92:808
 27. Daikoku NH, Kaltreider DF, Khouzami VA, et al. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor: Maternal endometritis risks. *Obstet Gynecol* 1982; 59:13.
 28. Evaldson GR, Malmberg A, Nord CE. Premature rupture of the membranes and ascending infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:793.
 29. Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 11.
 30. Novy MJ, Liggins GC. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. *Semin Perinatol* 1980; 4:45
 31. Mitchell MD. The mechanism(s) of human parturition. *J Dev Physiol* 1984; 6: 107
 32. MacDonald PC, Schultz FM, Duenhoelter JH, et al. Initiation of human parturition. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 629
 33. Schwarz BE, Schultz FM, MacDonald PC, et al. Initiation of human parturition: Fetal membrane content of prostaglandin E₂ and F₂ precursor. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 564
 34. Waltman R, Tricomi V, Paval A. Aspirin and indomethacin-effect on instillation abortion time of mid-trimester hypertonic saline induced abortion. *Prostaglandins* 1973; 3: 47
 35. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 787
 36. Karim SMM, Devlin J. Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1967; 74: 230
 37. Keirse MJ, Flint AP, Turnbull AC. F prostaglandins in amniotic fluid during pregnancy and labour. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1967; 81: 131
 38. Dray F, Frydman R. Primary prostaglandins in amniotic fluid during pregnancy and labour. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 13
 39. Keirse MJNC, Hicks BR, Mitchell MD et al. Increase of the prostaglandin precursor, arachidonic acid in amniotic fluid during spontaneous labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84:937
 40. Kinoshita K, Satoh K, Sakamoto S. Biosynthesis of prostaglandin in human decidua, amnion, chorion, and villi. *Endocrinol Jpn* 1977; 24: 343
 41. Mitchell MD, Bibby JG, Hicks BR, et al. Specific production of prostaglandin E by human amnion in vitro. *Prostaglandins* 1978; 15: 377
 42. Egarter C, Leitich H, Husslein P, Kaider A, Schemper. Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 303-9

LES RUPTURES PRÉMATURÉES DES MEMBRANES (RPM)

Y. Vincent - H. Fernandez

Service de Gynécologie-Obstétrique, Clamart.

Les ruptures prématurées des membranes (RPM) compliquent environ 5 à 15 % des grossesses (1,2). Elles sont la cause d'une importante morbidité et mortalité néonatales par leurs complications infectieuses maternelles et fœtales, par la prématurité et ses séquelles (maladie des membranes hyalines, dysplasie bronchopulmonaire, hémorragies intra-ventriculaires, leucomalacie périventriculaire et entérocolites hémorragiques) (3).

L'étiopathogénie de la rupture n'est pas élucidé. La sécrétion de protéases par certaines bactéries, la modification de la résistance à l'étirement des membranes en présence de certaines bactéries, l'apparition rapide d'un syndrome infectieux après la rupture et la modification de la composition de la flore vaginale dans cette situation sont en faveur d'une origine infectieuse. Mais ce ne sont que des arguments indirects (4). Il n'existe pas de définition histologique, biologique et bactériologique pathognomonique de la chorio-amnionite infectieuse. Cependant, c'est la complication la plus fréquente de la rupture.

La culture du liquide amniotique positive est l'élément retenu pour affirmer la notion de chorioamnionite. Celle-ci est positive dans environ un tiers des cas (5). Par contre, son résultat n'est connu qu'au bout de 48 H. De nombreuses études ont cherché à valider des tests rapides soit du liquide amniotique prélevé par amniocentèse, soit sanguin, pour affirmer l'infection afin de proposer une prise en charge adaptée.

L'examen direct bactériologique du liquide amniotique a une spécificité de 97 % et une sensibilité de 46 %. Les nombreux faux négatifs peuvent être expliqués par des amniotites à mycoplasmes et *Ureaplasma* (6), des inoculum de petite taille et les limites des techniques de laboratoire. La numération leucocytaire dans le liquide amniotique fournit une information d'une sensibilité très faible inférieure à 25 %.

La consommation du glucose par de nombreux micro-organismes soutient l'hypothèse que la diminution de la concentration de glucose intra-amniotique (glyco-amnie) est en rapport avec une infection amniotique. Cependant, les mycoplasmes ne consomment pas le glucose. A la valeur de 0,88 mmol/l le dosage de la glyco-amnie a une sensibilité de 40 % et une spécificité de 82 %.

La numération des globules blancs à la valeur seuil de 13000 par mm³, a une sensibilité de 40 % et une spécificité de 82 % par rapport à la prédiction d'une culture positive de liquide amniotique. La C réactive protéine (CRP) à la valeur seuil de 7 mg/l a une sensibilité de 56 % et une spécificité de 77 %. Le dosage de l'interleukine-6 dans les sécrétions cervico-vaginales n'a pas une meilleure sensibilité et spécificité.

Aucun éléments cliniques (fièvre, tachycardie maternelle, contractions utérines et tachycardie fœtale), aucun éléments bactériologiques (prélèvement vaginal, examen bactériologique des urines) n'ont un caractère sensible ou spécifique satisfaisant. C'est pourquoi de nombreuses études proposent une antibiothérapie "probabiliste" sur les germes les plus fréquemment rencontrés lors des ruptures des membranes: *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydiae Trachomatis*, streptocoque du groupe B, *Mycoplasma Hominis* et *Ureaplasma Urealiticum*, bacilles Gram négatifs type *E. Coli*.

L'attitude thérapeutique en cas de rupture des membranes avant terme fait l'objet d'une recommandation du groupe d'expertise dans le cadre du dépistage et la prévention du risque de grande prématurité (7).

"L'antibiothérapie qui a un effet direct sur l'infection permet de prolonger de quelques jours la grossesse. Ce traitement doit être réévalué (indication et nature de l'antibiothérapie) à court terme au vu des résultats des examens complémentaires".

La prolongation de la grossesse permet la mise en place d'une corticothérapie maternelle pour diminuer la conséquence de la grande prématurité chez l'enfant". Le consensus actuel serait donc une antibiothérapie dont il reste à préciser la nature antibioprofylaxie ou la thérapeutique adaptée aux germes et sa durée (8).

Nous proposons une antibiothérapie bactéricide massive telle que Ampicilline + Acide clavulanique associés à un Aminoside, après les différents prélèvements. Elle permettra de traiter in utero une chorioamnionite infraclinique

et aura probablement une fonction tocolytique.

Cette antibiothérapie sera réévaluer après 48 h au vu de l'ensemble des examens biologiques et bactériologiques. En cas de traitement antibiotique prescrit dans les quinze jours précédents la rupture, il faudra modifier l'antibiothérapie probabiliste en prescrivant d'emblée des céphalosporines de 3^e génération.

En cas d'allergie aux pénicillines et bêta-lactamines, il est classique de proposer un macrolide malgré un passage transplacentaire limité. Cependant, les études préalablement publiées semblent valider cette attitude bien que la majorité d'entre elles manque de puissance.

Le prélèvement du liquide amniotique par amniocentèse dans ce contexte semble pertinent mais l'invasivité du geste ainsi que le manque de test de certitude fait que cette démarche est l'apanage de certaines équipes dans un but de recherche.

Bibliographie

- 1 - Miller IC, H. J..Epidemiology of spontaneous premature rupture of membranes: Factors in preterm births. Yale J Biol Med 1989; 62: 241-251.
- 2 - Gibbs R, B. J. Premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1982; 60: 671-678.
- 3 - Naye, R.. Causes of perinatal mortality in the United States collaborative perinatal project. JAMA 1977; 238: 228-231.
- 4 - French, J. and J. Mc Gregor. The pathobiology of premature rupture of membranes. Sem in Perinat 1996;20(5): 344-368.
- 5 - Carroll, S., N. Sebire, et al. Preterm prelabor amniorhexis. Frontiers in fetal medicine series. 1996; P. Publishing. Londres.
- 6 - Romero, R., B. Yoon, et al.. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6 and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1993 169: 805-816.
- 7 - Groupe d'experts, Grande prématurité Dépistage et prévention du risque, 1997
Les Editions INSERM.
- 8 - Mercer, B. and K. L. Arheart. Antibiotic Therapy for Preterm Premature Rupture of the Membranes. Sem in Perinat 1996 20(5): 426-438.

LES BACTÉRIES DES INFECTIONS BACTÉRIENNES MATERNO- FœTALES ET LEUR SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

R. Quentin

Département de Microbiologie Médicale et Moléculaire - Unité de Bactériologie
CHU Bretonneau, Tours.

INTRODUCTION

Au moins 30% des 750 000 grossesses et accouchements annuels sont à risque, à un moment donné, d'infection bactérienne qui constitue toujours une cause majeure de mortalité et de morbidité néonatale avec la prématurité à laquelle elle est souvent associée.

Quel que soit le type d'infection bactérienne maternelle, le risque est la contamination ovulaire qui sera éventuellement responsable de :

- complications obstétricales : rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré et chorioamniotite.
- complications maternelles : infections pelviennes, septicémies, choc septique et ses conséquences graves.
- complications néonatales : mort in utéro ou néonatale, prématurité, infections pulmonaires, conjonctivites, états septicémiques et leurs métastases septiques, méningites et encéphalites voire leucomalacie périventriculaire et dysplasies pulmonaires.

Trois principales infections bactériennes sont à l'origine de pratiquement l'ensemble de ces complications obstétricales, maternelles et néonatales. Il s'agit de :

- La pyélonéphrite gravidique qui ensemence l'œuf par voie hématogène,
- L'infection à *Listeria monocytogenes* qui ensemence l'œuf par voie hématogène,
- L'infection ovulaire par voie ascendante à partir des voies génitales.

I. - LES BACTÉRIES DES INFECTIONS VÉSICALES.

Les infections vésicales vont concerner environ 7 à 10% des femmes enceintes. Non ou mal traitées, ces infections vésicales se compliquent de pyélonéphrites dans au moins 60% des cas après plusieurs jours voire plusieurs semaines d'évolution. Les signes cliniques de cystite ne sont pas toujours caractéristiques en raison de la compression vésicale par l'utérus gravide. En conséquence, il est nécessaire de mettre sur pied des stratégies de dépistage qui reposent toutes sur l'examen cytbactériologique des urines (ECBU).

Pour certains, l'ECBU sera systématique au 1er et au 3ème trimestre de la grossesse. Pour d'autres, il sera réalisé sur des arguments cliniques ou paracliniques :

- en cas d'antécédents d'uropathies, de néphropathies ou chez la femme diabétique (1 fois/mois).
- lorsqu'il existe des signes orientant vers la sphère urinaire (tableau évoquant une cystite ou une pyélonéphrite) ou une fièvre maternelle inexpliquée.
- s'il existe à la bandelette réactive une protéinurie, et/ou une hématurie, et/ou une leucocyturie, et/ou une nitraturie.
- s'il existe à l'examen obstétrical une menace d'accouchement prématuré, une rupture prématurée des membranes, une hypotrophie.

Après une première infection du tractus urinaire, l'ECBU sera renouvelé tous les mois après une infection basse et tous les 15 j/3 s après une pyélonéphrite.

Les bactéries en cause sont avant tout les entérobactéries en particulier *Escherichia coli* (65% dans notre maternité) puis les streptocoques et entérocoques. Les staphylocoques (dont *Staphylococcus saprophyticus*) ont une place non négligeable. Les bactéries capnophiles (*Haemophilus, pneumocoques, Neisseria*) sont exceptionnelles.

L'antibiogramme est indispensable et le traitement repose préférentiellement sur les β -lactamines : amoxicilline et céphalosporines. En cas d'allergie, la colimycine IM est utilisable. Les aminosides peuvent être utilisé en association avec les céphalosporines lors des pyélonéphrites.

II - L'INFECTION À *LISTERIA MONOCYTOGENES*.

La « listériose » est due à une bactérie extrêmement répandue dans la nature et sur les denrées alimentaires, *Listeria monocytogenes*. La bactérie est un petit bacille à Gram positif, très mobile à 20/25°C, capable de se multiplier entre 1 et 45°C (donc au réfrigérateur) et qui est détruit à 60°C en 30 minutes (donc par la cuisson des aliments).

Cette bactérie pénètre essentiellement par voie digestive (aliments contaminés). Elle est capable de se multiplier dans les entérocytes. Elle disséminera par voie lymphatique et sanguine. Chez la femme enceinte, la diffusion sanguine ensemence le placenta.

La virulence de la bactérie est essentiellement liée à sa capacité de multiplication dans les macrophages et les tissus de l'hôte infecté. Une protéine, l'internaline, permet la pénétration dans les cellules. La listériolysine O, endotoxine bactérienne, permet l'échappement à la phagocytose. Une protéine (Act A) permet la polymérisation de l'actine dans le cytoplasme cellulaire, moteur de la dissémination de la bactérie de cellule en cellule.

La listériose concerne de façon sporadique moins d'une grossesse sur 1000 et 30% des listérioses sont observées chez une femme enceinte. Des épidémies sont possibles. En France, les deux dernières remontent à 1992 et 1993. L'épidémie de 1992 était due à la contamination de langue de porc en gelée et celle de 1993 à la consommation de rillettes contaminées.

Le diagnostic bactériologique de la listériose repose sur la réalisation systématique d'une hémoculture chez toute femme enceinte fébrile. L'amplification génique par PCR spécifique a une faible sensibilité. La recherche d'anticorps anti-listériolysine O a une sensibilité médiocre.

Le prélèvement de l'endocol (ou vaginal) et l'ECBU ne permettent de retrouver la bactérie que lorsque les membranes sont rompues.

Lorsque l'accouchement a lieu, l'examen du liquide gastrique, du placenta et des prélèvements superficiels réalisés chez le nouveau-né permet l'isolement de la bactérie dans plus de 95% des cas.

Listeria monocytogenes reste très sensible aux antibiotiques (pénicilline G et A, macrolides, cyclines, chloramphénicol, vancomycine, rifampicine, cotrimoxazole). Quelques plasmides de résistance ont cependant été décrits pour le chloramphénicol, l'érythromycine, les tétracyclines. Les céphalosporines et les quinolones qui ont des CMI élevées vis-à-vis de cette bactérie ne sont pas conseillées.

III- LE RISQUE INFECTIEUX PAR VOIE ASCENDANTE.

Cette voie d'infection est la plus commune au cours de la grossesse. La cavité ovulaire peut êtreensemencée à partir des voies génitales de la femme lorsqu'elles sont infectées (vulvovaginites et endocervicites), ou lorsqu'elles comportent, parmi leur flore naturelle, des bactéries à risque infectieux néonatal (vaginose, portage de bactéries à haut risque infectieux). Ces bactéries menacent l'œuf si ses moyens de protection viennent à être déficients, en particulier lorsque le col s'ouvre ou que les membranes se rompent.

A l'état physiologique le vagin peut contenir des bactéries appartenant à 3 grands groupes écologiques :

• **Groupe I : flore bactérienne de portage habituel spécifiquement adaptée à la cavité vaginale.**

- chez au moins 98% des femmes
- à des concentrations élevées, 106-108 bactéries/g de sécrétions vaginales
- constituée d'une ou plusieurs espèces de Lactobacilles (flore de Doderlein)

• **Groupe II : flore bactérienne de portage fréquent**

- chez 2 à 80% des femmes selon les bactéries impliquées

. *Hôtes usuels de la flore digestive :*

. *Streptococcus agalactiae* et *Enterococcus*

. *Enterobactéries : Escherichia coli* +++ mais aussi *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*

chez les patientes ayant reçu de multiples antibiothérapies ou ayant parfois été colonisées par des produits contaminés (dans ce cadre il est exceptionnellement aussi isolé des *Pseudomonas*, des *Acinetobacter*).

. Staphylocoques coagulase (-) et (+)

. Bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Mobiluncus*)

. *Origine écologique plus incertaine :*

. *Gardnerella vaginalis*, certaines corynébactéries

. Mycoplasmes en particulier *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* biovar parvo (4 sérotypes) et biovar T960 (10 sérotypes).

. Certains génogroupes de *Haemophilus*

• **Groupe III : flore bactérienne de portage exceptionnel**

- chez 0,1 à 2% des femmes selon les bactéries en cause

. *Hôtes usuels de la flore oropharyngée parmi lesquels :*

. *Haemophilus influenzae et parainfluenzae*

. *Streptococcus pyogenes*

. Pneumocoques

. *Méningocoques* et autres *Neisseria. et Branhamella*

A l'état pathologique, les bactéries vaginales du groupe I peuvent être impliquées dans des phénomènes de cytolyse. A notre connaissance, ces phénomènes ne semblent pas être préjudiciables à l'évolution de la grossesse.

A l'état pathologique, les bactéries des groupes II et III peuvent être infectantes pour plusieurs raisons :

- *Une seule espèce prolifère anormalement dans le vagin*, remplace la flore du groupe I. Par adhésion puis invasion de la muqueuse vaginale, elle entraîne une vulvovaginite. Certaines souches appartenant aux espèces *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, aux espèces de la famille des Enterobacteriaceae, aux espèces du genre Enterococcus et aux espèces du groupe III décrites ci-dessus peuvent posséder ces capacités invasives.

- *Plusieurs espèces prolifèrent anormalement dans le vagin*, remplacent la flore du groupe I, entraînant un tableau de vaginose bactérienne. Les espèces concernées appartiennent essentiellement au groupe II décrit ci-dessus : bactéries anaérobies, mycoplasmes, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, certaines espèces de corynébactéries.

- *Une espèce bactérienne commensale du vagin* à haut risque infectieux materno-foetal prolifère anormalement sans entraîner de pathologie vaginale, il s'agit du portage asymptomatique. Cette circonstance représente un risque pour la grossesse car la prolifération bactérienne vaginale menacera la cavité amniotique, le fœtus et le nouveau-né dès l'ouverture du col et/ou la rupture des membranes. Cette colonisation à l'ouverture de l'œuf peut se traduire dans les jours qui suivent l'accouchement par une infection maternelle et/ou néonatale. Les bactéries concernées sont pour l'essentiel *Streptococcus agalactiae* (la plus étudiée), *Escherichia coli* et plus rarement les autres entérobactéries, les entérocoques, *Staphylococcus aureus* et les bactéries du groupe III. La notion de bactérie génitale à haut risque infectieux évolue depuis quelques années. Les travaux sur l'écologie de la flore microbienne du vagin et la diversité des espèces la constituant montrent que les bactéries à "haut risque infectieux" pour le nouveau-né sont constituées de sous-groupes génomiques relativement homogènes à l'intérieur des espèces en cause. Ceci a été suggéré pour les 3 principales espèces responsables des méningites néonatales d'origine maternelle en France : *S. agalactiae*, *E. coli*, et *H. influenzae*. Trois sous-groupes seulement, dont 2 extrêmement reliés, de *S. agalactiae* sont responsables des infections méningées néonatales. Les souches concernées possèdent des spécificités génomiques au niveau des gènes qui codent pour les ARN ribosomiaux et/ou du gène qui codent pour la hyaluronate lyase. En outre, les 2/3 des souches isolées des méningites possèdent un fragment de restriction spécifique de 162 kb avec *SmaI*. Les souches de *E. coli* sérotype K1 isolées des méningites néonatales apparaissent génétiquement homogènes et appartiennent majoritairement au groupe phylogénétique ECOR B2. Elles possèdent des caractéristiques génomiques particulières au niveau des gènes qui codent pour les ARN ribosomiaux. Certains facteurs de virulence paraissent impliqués dans la pathogénèse des méningites : un facteur d'invasion de l'endothélium de la microvascularisation cérébrale (gène *ibe10*), une ahésine (opéron *sfa/foc*), l'aérobactine (opéron *aer*). Et les souches invasives néonatales de *H. influenzae* appartiennent d'une part, à un groupe génomique particulier possédant un allèle particulier de la MDH et d'autre part, à une espèce cryptique proche de *H. haemolyticus* très homogène au niveau des gènes qui codent pour les ARN ribosomiaux et des protéines de membranes externes. Dans l'avenir, la PCR pourrait constituer un outil pour identifier ces sous-groupes génomiques à haut risque. Cette reconnaissance permettrait de limiter les antibioprofylaxies.

- *Une espèce est capable de franchir la barrière cervicale*, de s'installer dans la cavité endocervicale de l'utérus, infecte les cryptes glandulaires entraînant une endocervicite. Ces endocervicites dont le retentissement sur la grossesse est mal évalué en raison surtout d'une description imparfaite des sites et des techniques de prélèvement dans la littérature, sont probablement à l'origine de rupture prématurée des membranes, de menace et d'accouchement prématuré, de chorioamniotites et de leurs conséquences infectieuses maternelles et néonatales. Dans ce cadre, sont impliqués *S. agalactiae*, *E. coli* et plus rarement les autres entérobactéries, les entérocoques, *S. aureus*, les mycoplasmes et les bactéries du groupe III décrit ci-avant. A côté de ces bactéries d'origine vaginale, il existe un **4^{ème} groupe** de bactéries capable d'infecter l'endocol (souvent associées à une infection urétrale). Ces bactéries sont responsables de pathologie vénérienne. Il s'agit de *Neisseria gonorrhoeae* et de *Chlamydia trachomatis* biovar *Trachoma* sérovars d, e, f, g, h, i, j, k qui ne sont pas des hôtes usuels du vagin. Les autres bactéries responsables d'infections vénériennes sont à l'origine d'ulcérations. Il s'agit de : *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* biovar *Lymphogranuloma venereum*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis*.

En conséquence, éviter l'infection materno-foetale par voie ascendante transcervicale implique de diagnostiquer et

traiter précocement les vulvovaginites bactériennes et les vaginoses, de savoir rechercher des bactéries commensales à haut risque dans la flore vaginale, et de diagnostiquer et traiter les endocervicites.

- *Les vulvovaginites à bactéries « opportunistes »* : elles sont peu fréquentes chez la femme enceinte. Les bactéries responsables sont essentiellement *S. agalactiae* et *E. coli*. *S. aureus* et chacune des espèces bactériennes appartenant au groupe III sus-cité sont parfois impliquées. Compte tenu de la diversité des bactéries rencontrées, un antibiogramme est nécessaire. Le traitement repose sur l'antibiothérapie locale et générale. *S. agalactiae* reste sensible à l'ampicilline ou l'amoxicilline. Plus de 75% des souches sont résistantes aux tétracyclines (non utilisables pendant la grossesse) et la sensibilité aux macrolides est variable (85% de sensibles dans notre population). Dans ces mêmes circonstances, nos isolats de *E. coli* sont résistants dans 40% des cas à l'amoxicilline, dans 30% des cas à l'association amoxicilline-acide clavulanique et aux céphalosporines de 1ère génération. Nous n'avons pas rencontré ces 5 dernières années de souches de *E. coli* productrices d'enzymes entraînant une résistance aux céphalosporines de 3ème génération (céphalosporinase hyperproduite ou β -lactamase à spectre élargi).

- *La vaginose bactérienne* : beaucoup plus fréquente que la vulvovaginite à bactéries opportunistes, la vaginose touche 2 à 25% des femmes enceintes. Le diagnostic clinique de vaginose n'est pas aisé en raison des modifications physiologiques des sécrétions vaginales. Ainsi, et en raison du risque de prématurité associé significativement à cette pathologie et du risque d'endométrite du post-partum en particulier à bactéries anaérobies, certains proposent la recherche systématique, par un prélèvement vaginal, de ce type de flore assez tôt pendant la grossesse (fin du 1er trimestre ou début du second). Néanmoins, comme pour toute attitude prophylactique systématique, l'intérêt d'un tel dépistage n'existe que si l'incidence de la pathologie dans la population dépistée est conséquente. En France, cette incidence ne paraît pas clairement évaluée et varie probablement beaucoup en fonction des populations recrutées. Le traitement n'exige ni l'identification des espèces en cause, ni la réalisation d'antibiogrammes. Il repose sur l'application vaginale de métronidazole (aussi efficace semble-t-il que la prise orale de métronidazole) et éventuellement sur la prise buccale d'amoxicilline associée à un inhibiteur de β -lactamase.

- *Le portage de bactéries à haut risque infectieux pour la cavité ovulaire, le fœtus et le nouveau-né* : La plus étudiée de ces bactéries de portage vaginale à haut risque d'infection materno-foetale est *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe B). Néanmoins, la présence d'autres bactéries dans la flore vaginale comme *E. coli* (en particulier *E. coli* sérotype K1), *S. aureus* et toutes les bactéries sus-citées dans le groupe III est reconnue comme à risque infectieux dès que la cavité ovulaire s'ouvre (ouverture du col et/ou rupture des membranes). La mise en travail augmente le risque infectieux lié au portage de ces bactéries. Le risque sera d'autant plus élevé que les circonstances de l'accouchement seront anormales (prématurité, rupture prématurée des membranes, travail prolongé, touchers endocervicaux répétés...). En outre, le portage massif de certaines bactéries semble corrélé avec une augmentation du risque de prématurité et de naissance d'enfants de petit poids.

Le dépistage vaginal de ces agents potentiellement infectieux chez la femme enceinte est discuté. De plus en plus admis pour *S. agalactiae*, les raisons pour lesquelles le dépistage des autres agents à risque sus-cités n'est pas proposé, par exemple par le CDC, restent obscures. Sans doute la plus grande fréquence du portage de *S. agalactiae* chez la femme enceinte (environ 10% dans notre région) par rapport au portage de *E. coli* (2 à 5%), de *S. aureus* et des bactéries du groupe III (0,1 à 2%) explique cet état de fait. Néanmoins, *S. agalactiae* est l'étiologie de moins de 50% des complications infectieuses graves néonatales par transmission maternelle et au maximum du tiers des complications infectieuses maternelles du post-partum. Les autres bactéries sus-citées constituent les autres grands responsables de ces complications graves. Leur recherche dans la flore vaginale pourrait être contemporaine de celle de *S. agalactiae* sans alourdir le coût puisque les techniques mises en œuvre pour détecter *S. agalactiae* permettent aussi la détection de l'ensemble des bactéries à risque sus-citées.

Le dépistage de ces bactéries vaginales à risque repose sur un prélèvement vaginal (\pm rectal pour *S. agalactiae*) car, par définition, il n'y a pas de signe clinique lors du portage. Quand le réaliser ? Idéalement au moment de l'ouverture de l'œuf ou des membranes. Malheureusement, dans bien des cas, l'accouchement surviendra avant le résultat (délai minimum 24 heures).

Aussi, il est possible de proposer un dépistage :

- au 9ème mois de toute grossesse normale,
- devant toute altération des moyens de défense de l'œuf (rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré, avant manœuvres risquant de déclencher le travail...),
- avant une agression iatrogène programmée ou programmable (touchers endocervicaux répétés, pose d'électrode de scalp, déclenchement par pose de prostaglandines locales, déclenchement de convenance, et avant une césarienne itérative...),
- en cas de fièvre maternelle.

La prise en charge du risque infectieux lié à ce portage de bactéries à risque repose sur la prescription pendant le

travail d'une antibiothérapie. Pour le portage *S. agalactiae*, il est recommandé par le CDC d'utiliser la pénicilline G, 5 Millions d'unités IV initialement puis 2,5 Millions IV toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement. En France, on utilise plus volontiers l'antibiothérapie recommandée par le CDC comme une alternative à la pénicilline, l'ampicilline 2g IV puis 1 g toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement. Cette prophylaxie est aussi recommandée par le CDC, même en l'absence de *S. agalactiae* en cas d'antécédent de naissance d'un enfant infecté, chez la femme fébrile (> 38°C) en travail, en cas de rupture des membranes de plus de 18 heures, et en cas d'infection du tractus urinaire pendant la grossesse. Le collège national des gynécologues et obstétriciens français a repris ces recommandations. Il n'y a pas de consensus quant à la prise en charge du portage des autres bactéries à risque. Compte tenu d'un risque comparable à celui de *S. agalactiae* et de la sensibilité aux antibiotiques des autres agents impliqués, il pourrait ce discuter une même attitude prophylactique pour *E. coli* (en particulier *E. coli* K1) utilisant une β -lactamine (en fonction de l'antibiogramme), *S. aureus* utilisant une méthicilline, et les bactéries du groupe III utilisant l'ampicilline ou une céphalosporine de 3ème génération si la bactérie est résistante à l'ampicilline. Les données récentes de la littérature, concernant en particulier *E. coli*, *H. influenzae*, *S. aureus*, et *N. meningitidis* encouragent cette attitude.

• *Les endocervicites*

A l'inverse des atteintes infectieuses du vagin qui sont accessibles à l'examen clinique, les infections de l'endocol (endocervicites) ne se manifestent par un écoulement purulent par le col détectable à l'examen au spéculum que dans moins de 20 à 40% des cas selon les étiologies. Ainsi, le diagnostic des endocervicites reposera essentiellement sur le prélèvement d'endocol. La qualité du résultat dépendra de deux éléments : le respect des indications de ce prélèvement et sa réalisation technique parfaite.

Compte tenu des signes indirects d'endocervicite (MST et/ou signes d'urétrite associés, atteinte du partenaire) ou de leurs conséquences obstétricales, on peut proposer les indications suivantes à prélever l'endocol chez la femme enceinte :

- un écoulement suspect par le col,
- la découverte d'une MST (*T. vaginalis*, HIV, Hépatite B, syphilis, herpès...)
- une urétrite et/ou ses complications chez le partenaire,
- un écoulement urétral,
- des signes d'infection urinaire à ECBU négatif,
- une leucocyturie sans germe,
- une suspicion de chorioamniotite et une fièvre maternelle inexpliquée,
- le bilan initial des ruptures prématurées des membranes et des menaces d'accouchement prématuré.

Le prélèvement doit être réalisé de telle sorte qu'il ne soit pas contaminé par la riche flore vaginale. Ces contaminations seraient à l'origine de diagnostics d'endocervicites par excès entraînant des antibiothérapies inutiles et des conduites obstétricales interventionnistes abusives. En outre, les bactéries d'origine vaginale qui contaminent le prélèvement peuvent positiver faussement les moyens de diagnostic utilisés par les laboratoires pour rechercher *C. trachomatis* et les mycoplasmes en raison de réactions croisées entre *C. trachomatis* et certains bacilles à Gram négatif et entre les mycoplasmes et certaines bactéries possédant une uréase ou une ADH. Pour éviter les germes vaginaux, le col doit être préalablement nettoyé avec un antiseptique adapté (Chlorexidine solution vaginale) et rincé à l'eau salée à 9 pour 1000. Ce nettoyage est actuellement d'autant plus facile qu'il existe des minidosettes à usage unique aussi bien pour la chlorexidine vaginale que pour l'eau "physiologique". De plus, il évitera une possible conséquence infectieuse iatrogène d'un tel prélèvement chez la patiente porteuse de bactéries vaginales à haut risque infectieux. L'écouvillonnage se fait dans la cavité endocervicale. Trois prélèvements à l'écouvillon sont réalisés. Le premier permettra la recherche des bactéries pyogènes dont *Neisseria gonorrhoeae*, le second la recherche des mycoplasmes et le troisième la recherche de *Chlamydia trachomatis*. Moyennant ces précautions, tout germe isolé sur un prélèvement d'endocol est péjoratif car il menace les membranes et la cavité ovulaire et constitue une source potentielle de production locale de prostaglandines. Une antibiothérapie s'impose. Une β -lactamine sera utilisée préférentiellement pendant 7 à 10 jours. Pour les mycoplasmes et *C. trachomatis*, les macrolides (*Erythromycine**) sont actifs. Néanmoins, et bien que *C. trachomatis* soit peu sensible aux β -lactamines *in vitro*, l'amoxicilline constitue une alternative. Cette molécule a montré une bonne efficacité anti-chlamydiae *in vivo* chez la femme enceinte avec moins d'effets secondaires néfastes en particulier digestifs. Pour le gonocoque, l'amoxicilline est active sur les souches β -lactamase négative. L'utilisation d'une céphalosporine de 3ème génération est impérative en l'absence de données bactériologiques sur la sensibilité de la souche ou lorsque la souche produit une β -lactamase (souche dite β -lactamase positive).

CONCLUSION

La chorioamniotite, les infections graves maternelles du post-partum et les infections néonatales d'origine maternelle sont en partie responsables du fait que la France n'est pas à la hauteur de son niveau de développement économique pour la sécurité de la grossesse et de l'accouchement. Éviter ces complications bactériennes graves repose avant tout sur une meilleure surveillance de la grossesse. Mieux dépister les infections urinaires vésicales, mieux conseiller les femmes enceintes en terme d'hygiène alimentaire, et mieux gérer les fièvres maternelles devrait éviter en partie les infections ovulaires et les infections maternelles et néonatales graves qui surviennent par voie hémotogène. Mieux dépister les vulvovaginites et les vaginoses, mieux dépister les bactéries commensales à haut risque infectieux trop souvent appelées "banales", devrait prévenir en partie les infections ovulaires par voie ascendante. Dans nos maternités, 40% des nouveau-nés subissent des prélèvements en raison d'un risque infectieux bactérien. Seize pour cent sont fortement colonisés et peuvent développer une infection secondaire qui peut être évitée dans certaines circonstances par une antibioprophytaxie orientée. Six pour mille sont infectés. Cela montre l'importance du problème en pratique quotidienne pour l'obstétricien, le pédiatre et le bactériologiste.

Références Bibliographiques (et pour en savoir plus)

- ABELE-HORN M., WOLFF C., DRESSEL P., PFAFF F., ZIMMERMANN A. - Association of *Ureaplasma urealyticum* biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients, and gynecological patients with pelvic inflammatory disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 35, 1199-1202, 1997.
- BAKER C. J. - Group B streptococcal infections. *Infections in perinatology*, 24, 59-70, 1997.
- BINGEN E., BONACORSI S., BRAHIMI N., DENAMUR E., ELION J. - Virulence patterns of *Escherichia coli* K1 strains associated with neonatal meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 35, 2981-2982, 1997.
- BINGEN E., DENAMUR E., BRAHIMI N., ELION J. - Genotyping may provide rapid identification of *Escherichia coli* K1 organisms that cause neonatal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 22, 152-156, 1996.
- BINGEN E., PICARD B., BRAHIMI N., MATHY S., DESJARDINS P., ELION J., DENAMUR E. - Phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains causing neonatal meningitis suggests horizontal gene transfer from a predominant pool of highly virulent B2 group strains. *The Journal of Infectious Diseases*, 177, 642-650, 1998.
- BLACK C.M. - Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 1, 160-184, 1997.
- BLOND M.H., GOLD F., QUENTIN R., LEGARE C., PIERRE F., BORDERON J.C., LAUGIER J. - Infection bactérienne du nouveau-né par contamination materno-foetale : on peut se fier à l'anamnèse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 21, 393-397, 1992.
- BOYER K. M., GADZALA C. A., KELLY P. D., BURD L. I., GOTOFF S. P. - Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *The Journal of Infectious Diseases*, 148, 802-809, 1983.
- CHATELLIER S., HUET H., KENZI S., ROSENAU A., GESLIN P., QUENTIN R. - Genetic diversity of rRNA operons of unrelated *Streptococcus agalactiae* strains isolated from cerebrospinal fluid of neonates suffering from meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 34, 2741-2747, 1996.
- CHATELLIER S., RAMANANTSOA C., HARRIAU P., ROLLAND K., ROSENAU A., QUENTIN R. - Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by randomly amplified polymorphic DNA analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 35, 2573-2579, 1997.
- GERMAIN M., KROHN M.A., HILLIER S.L., ESCHENBACH D.A. - Genital flora in pregnancy and its association with intrauterine growth retardation. *Journal of Clinical Microbiology*, 32, 2162-2168, 1994.
- HARRIAU P., RAMANANTSOA C., PIERRE F., RIOU Y., QUENTIN R. - Endocervical infection in a pregnant woman caused by *Neisseria meningitidis*: evidence of associated oropharyngeal colonization of the male partner. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, in press, 1997.
- HAUTH J.C., GOLDENBERG R.L., ANDREWS W.W., DUBARD M.B., COPPER R.L. - Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *The New England Journal of Medicine*, 333, 1732-1736, 1995.
- HAY P.E., LAMONT R.F., TAYLOR-ROBINSON D., MORGAN D.J., ISON C., PEARSON J. - Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *British Medical Journal*, 308, 295-298, 1994.
- HILLIER S.L., NUGENT R.P., ESCHENBACH D.A., KROHN M.A., GIBBS R.S., MARTIN D.H., COTCH M.F., EDELMAN R., PASTOREK II J.G., RAO A.V., McNELLIS D., REGAN J.A., CAREY J.C., KLEBA-

NOFF M.A., FOR THE VAGINAL INFECTIONS AND PREMATURE DELIVERY STUDY GROUP. - Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *New England Journal of Medicine*, 333, 1737-1742, 1995.

HUANG S.H., WASS C., FU Q., PRASADARAO N.V., STINS M., SIK KIM K. - *Escherichia coli* invasion of brain microvascular endothelial cells in vitro and in vivo : molecular cloning and characterization of invasion gene *ibe10*. *Infection and Immunity*, 63, 4470-4475, 1995.

KROHN M.A., SOE THWIN S., RABE L.K., BROWN Z., HILLIER S.L. - Vaginal colonization by *Escherichia coli* as a risk factor for very low birth weight delivery and other perinatal complications. *The Journal of Infectious Diseases*, 175, 606-610, 1997.

McGREGOR J.A., FRENCH J.I., PARKER R., DRAPER D., PATTERSON E., JONES W., THORSGARD K., McFEE J. - Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections : Results of a prospective controlled evaluation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173, 157-167, 1995.

QUENTIN R., GOUDEAU A., WALLACE R.J. JR, SMITH A.L., SELANDER R.K., MUSSER J.M. - Urogenital, maternal and neonatal isolates of *Haemophilus influenzae* : identification of unusually virulent serologically nontypable clone families and evidence for a new *Haemophilus* species. *Journal of General Microbiology*, 136, 1203-1209, 1990.

QUENTIN R., HUET H., WANG F.S., GESLIN P., GOUDEAU A., SELANDER R.K. - Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by multilocus enzyme genotype and serotype: identification of multiple virulent clone families that cause invasive neonatal disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 33, 2576-2581, 1995.

QUENTIN R., RUIMY R., ROSENAU A., MUSSER J.M., CHRISTEN R. - Genetic identification of cryptic genospecies of *Haemophilus* causing urogenital and neonatal infections by PCR using specific primers targeting genes coding for 16S rRNA. *Journal of Clinical Microbiology*, 34, 1380-1385, 1996.

RAMANANTSOA C., CHATELLIER S., HARRIAU P., BERGER C., QUENTIN R. - Use of a DNA typing method to investigate a fatal perinatal infection due to *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 74, 15-17, 1997.

REDONDO-LOPEZ V., COOK R. L., SOBEL J. D. - Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacteria microflora. *Reviews Infectious Diseases*, 12, 856-872, 1990.

REMINGTON J.S., KLEIN J.O. - Infectious diseases of the fetus and newborn infant.. 4th Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1995 : 1373 p.

SWEET R.L., GIBBS R.S. - Infectious diseases of the female genital tract. 3rd Edition. Williams et Wilkins, Baltimore, MA, USA. 1995 : 792 p.

TURRENTINE M. A., NEWTON E. R. - Amoxicillin or erythromycin for the treatment of antenatal chlamydial infection : a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 86, 1021-1025, 1995.

YANCEY M.K., DUFF P., KUBILIS P., CLARK P., HORN FRENTZEN B. - Risk factors for neonatal sepsis. *Obstetrics and gynecology*, 87, 188-194, 1996.

Listeria monocytogenes et sa pathologie. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 25 S, N° Spécial, 1995.

7ème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, "Maladies sexuellement transmises chez la femme, la mère, la mineure". *Médecine et Maladies Infectieuses*, 4 bis, 409-485, 1995.

Infections bactériennes chez la femme enceinte. Congrès BECAR (19 novembre 1994). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 24 S, N° Spécial, 1994.

Prevention of perinatal Group B streptococcal disease : a public health perspective. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, RR-7, 1-23, 1996.

Recommandations pour la pratique clinique : les infections bactériennes cervicovaginales au cours de la grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 26S, 8-48, 1997

ANTIBIOPROPHYLAXIE DE LA PARTURITION (EN DEHORS DU STREPTOCOQUE DU GROUPE B)

M.C. Lafay-Pillet

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris 14°.

L'antibiothérapie de la parturition a un double but : diminuer le taux d'infection néonatale à transmission materno-foetale au cours du travail et diminuer le taux d'infection maternelle du post-partum

En effet l'infection néonatale fait partie des trois principales causes de décès néo-natal avec les malformations et les détresses respiratoires. Les décès sont dus dans 30% des cas au streptocoque du groupe B, dans les 70 % restants à un autre germe.

La morbidité infectieuse maternelle du post-partum explique encore environ 12% des décès maternels et mérite de faire l'objet de mesures préventives dont les indications et les modalités pratiques ont fait l'objet de quelques études sans qu'il y est à ce jour de véritable consensus.

L'antibiothérapie de la parturition doit répondre à un certain nombre d'impératifs :

- être utilisée à doses efficaces en assurant au niveau du liquide amniotique et du fœtus une concentration efficace dans un délai rapide, ce qui suppose une bonne connaissance du passage transplacentaire de la molécule dans les conditions physiologiques et dans certaines situations pathologiques comme la chorioamniotite, l'hypertension, et au cours du déroulement du travail où la situation hémodynamique placentaire peut être modifiée.
- avoir une efficacité pharmacologique sur le germe en cause tout en limitant les effets secondaires foetaux
- intervenir dans les situations à haut risque infectieux qu'il conviendrait de déterminer par des marqueurs cliniques ou paracliniques les plus prédictifs
- avoir prouvé leur efficacité sur le taux d'infection maternelle et foetale au cours d'évaluations cliniques

LE PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DES ANTIBIOTIQUES

La pharmacocinétique est modifiée au cours de la grossesse par les variations du volume plasmatique, les modifications protidiques, du fonctionnement rénal, les caractéristiques de la membrane placentaire qui varient au cours de la grossesse.

L'étude du passage trans-placentaire des antibiotiques se heurte à des difficultés concernant les critères d'évaluation aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* : le modèle du cotylédon perfusé n'a pas le même comportement qu'*in vivo*. *In vivo* le critère pour évaluer le passage trans-placentaire est variable suivant les études : rapport materno-foetal, concentration tissulaire, concentration dans le sang du cordon... Enfin des études dynamiques seraient nécessaires ainsi que l'étude de la modification de la diffusion au cours de certains états pathologiques de la grossesse ou certaines situations cliniques particulières (contractions, terme de la grossesse).

Les études relativement peu nombreuses effectuées jusqu'à ce jour permettent cependant de retenir quelques certitudes concernant plusieurs classes moléculaires :

• Les bêta-lactamines

DELCLEVE (1) a montré sur un groupe de 58 patientes colonisées par le streptocoque agalactiae que le protocole utilisé en cours de travail comportant l'injection d'un gramme d'Amoxicilline toutes les 6 heures montre l'apparition de la molécule d'antibiotique au sang du cordon dès 30 minutes après l'injection avec une concentration maximum dans un délai de une à quatre heures et la persistance d'une concentration efficace au delà de quatre heures. ADAMKIN(2) montre qu'il existe des concentrations efficaces chez le nouveau-né lorsqu'un tel protocole a été utilisé.

• Les céphalosporines.

BOURGET (3) constate qu'une injection unique de Ceftriaxone injecté au cours d'un épisode infectieux en cours de grossesse permet d'obtenir une concentration supérieure à la CMI pendant plus de 24 heures. CRAFT (4) étudie la concentration au niveau de la veine ombilicale chez dix patientes en travail et chez douze patientes devant avoir une césarienne. La concentration après une injection unique IM de 750 mg céfuroxime était efficace dans le sang du cordon 8 heures après. Il observe dans le groupe des patientes devant avoir une césarienne une concentration inférieure dans le liquide amniotique. BERGOGNE (5) étudie chez 21 patientes devant avoir une césarienne le passage transplacentaire de la molécule de cefménoxime qui se révèle également excellente. HOLT (6) constate chez 39 patientes en travail traitées par 750mg ou 1500 mg de Cefuroxime une concentration efficace à la naissance au sang du cordon. BERTHELOT(7) chez 28 patientes après une injection unique d'un gramme de céfotaxime avant la césarienne un pic à 2 heures dans le sang foetal avec un maximum à 11 heures dans le liquide amniotique. De la même façon ont été étudiées la Cefazidine(8), le Céfuroxime(9).

• L'association à un inhibiteur de bêta-lactamase

L'étude de l'association Pipéracilline Tazobactam (10), Ampicilline Sublactam (11) montre que leur prescription nécessite une adaptation de la posologie et des intervalles d'administration. L'étude in vitro montre une faible diffusion de l'acide Clavulanique (12).

• Les Imidazolés

VISSER(13), AMON(14), BOURGET(15), concluent à une cinétique non modifiée chez la femme enceinte ne nécessitant donc pas d'adaptation des doses, et un transfert trans placentaire rapide, une demi-vie augmentée chez le foetus sans effet délétère constaté sur de faibles effectifs (14).

• Les amino-glucosides

FERNANDEZ, BOURGET (15)(16) ont étudié la Tobramycine au 2° et 3° trimestre de la grossesse, démontrant un passage placentaire facile et une augmentation de la demi-vie chez le foetus avec diminution du temps d'élimination dont il faut tenir compte pour l'adaptation de la posologie à la naissance.

• Les macrolides

PHILIPSON (17) note une grande variabilité de concentration chez la femme enceinte en étudiant la forme orale chez 39 patientes contrairement à la Clindamycine qu'il étudie simultanément.

Les macrolides passent mal la barrière placentaire, de même que la Vancomycine(18), antibiotique polypeptidique de haut poids moléculaire.

Au total, on constate:

* une excellente diffusion placentaire des céphalosporine de 2° et 3° génération, des imidazolés, ne demandant aucune adaptation posologique particulière pour être efficace chez la mère et chez le foetus.

* une bonne diffusion des Ampicillines passent bien la barrière placentaire mais nécessitent une augmentation des doses et un raccourcissement des intervalles d'injection, le protocole d'un gramme toutes les 4 heures étant suffisant.

* un passage facile des Aminoglycosides avec une accumulation foetale, une augmentation de la demi-vie dont on doit tenir compte dans les indications compte tenu des effets secondaires foetaux.

* un mauvais passage des macrolides et de la Vancomycine

TOXICITE FOETALE. CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE.

Actuellement si l'on s'en réfère à la classification de la FDA aucun antibiotique n'a réellement montré son innocuité totale chez le foetus lorsqu'il est administré au cours de la grossesse. Ne présente aucun risque foetal prouvé à la fois chez l'homme et chez l'animal : les Pénicillines, les Céphalosporines, les Macrolides, la Clindamycine, les Imidazolés.(Classe B). Présentent un risque non évalué, non connu, les inhibiteurs des bêta-lactamases, la Vancomycine, les fluoroquinolones, les Aminoglycosides en dehors de lStreptomycine et de la Tobramycine.(Classe

C).Enfin (classe D), les antibiotiques présentant un risque foetal probable : la Streptomycine, la Tobramycine, les Tétracyclines.

Il faudra donc dans tous les cas apprécier la part respective des risques et des bénéfices maternels et foetaux de l'antibiotique utilisé. Les antibiotiques présentant le meilleur passage placentaire avec l'innocuité foetal maximum sont donc les Ampicillines , les Céphalosporines, la lincocine , les Imidazolés. Ce qui permet de résoudre un bon nombre de situations.

LES SITUATIONS A HAUT RISQUE INFECTIEUX

Au moment du travail, ont fait l'objet de nombreuses études qui retiennent un certains nombre de facteurs de risque :

- l'existence d'un liquide amniotique teinté augmente de façon significative la mise en évidence d'une colonisation bactérienne(30% versus 10%)(19,20,21).
- La survenue d'une fièvre supérieure à 38° pendant le travail : sur 82 cas étudiés par CHURGAY(22), 48 chorioamniotites sont diagnostiquées parmi lesquelles se trouvent 6 infections néonatales sur 7 constatées dans la série étudiée.
- la rupture prématurée des membranes(23,24,25,26,27,28) est retrouvée comme facteur de risque dans toutes les séries, l'accouchement prématuré isolé (29).
- l'existence d'une vaginose (29), d'un prélèvement vaginal positif, au Streptocoque ou à un autre germe (26,27).
- le contexte maternel: âge maternel(23), l'anémie(23,30),la diminution de l'immunité(26),l'obésité(30), le bas niveau socio-économique.
- le nombre de touchers vaginaux, (24,26)est retrouvé dans de nombreuses études
- en ce qui concerne la césarienne le taux d'infection post-chirurgicale augmentent lorsque la césarienne est pratiquée en cours de travail(31,30,28), on retrouve par ailleurs les mêmes facteurs de risque pré-cités.
- les manoeuvres endo-utérines (DA RU forceps)augmentent le taux d'endométrites du post-partum (25,23).

les symptômes d'une infection foetomaternelle sont peu spécifiques, leur présence isolé ou associé constitue un facteur de risque lorsqu'ils surviennent en cours de travail:

- les anomalies du rythme cardiaque foetal: tachycardie, diminution des fluctuations, décélération, association des ces anomalies...peuvent être le témoin d'une infection
- les signes de chorioamniotite: liquide amniotique teinté, tachycardie foetale, hypertonie utérine , hyperleucocytose, augmentation de la CRP. Le risque d'infection augmente avec l'association de ces signes.

Les signes paracliniques

KESKINISULA (31)note que la CRP augmente de même que l'hyperleucocytose avec la durée du travail et que la recherche des leucocytes dans le liquide amniotique et le dosage de la leucocyte-estérase ne montre pas de corrélation significative avec la survenue d'une infection. Les examens para-cliniques sont de peu de secours au cours du travail.

EVALUATION CLINIQUE DE L'EFFICACITE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

L'efficacité des protocoles d'antibioprophylaxie utilisés sont évalués par plusieurs études par le taux d'infection foetale et maternelle en cas d'accouchement par voie basse et par césarienne.

En ce qui concerne les accouchements par voie basse, le traitement préventif des complications infectieuses maternelles se montre efficace dans tous les cas quelque soit le protocole utilisé: dose unique d'Augmentin (32,33), de Céfotétan, (34),Ampicilline associé à la gentamycine ou à la Clindamycine(35)en cas de germe anaérobie. L'antibiothérapie est utilisée devant certains facteurs de risque (manoeuvre endo-utérine, liquide teinté, fièvre, signe de chorioamniotite)ou à titre systématique.

La prévention de l'infection néonatale est démontrée en cas de liquide teinté, de fièvre pendant le travail, de signes de chorio-amniotite (26,33) et pour les voies basses le travail prématuré.(36)

En ce qui concerne la diminution de la morbidité post-césarienne, les protocoles évalués font appel le plus souvent à des Céphalosporines de 1° et 2° génération, ou à l'association Ampicilline inhibiteur de bêta-lactamase: cef-

triaxone (37), cefazoline (38), ceftriaxone (39), Cefotixine (24). Ces protocoles sont utilisés de façon systématique, pour les césariennes en urgence, ou devant un facteur de risque (chorioamniotite, travail prématuré...) et se montrent efficace dans tous les cas avec une diminution de la morbidité infectieuses du post-partum d'environ 50%. Certains auteurs (39) constatent une plus grande efficacité si l'injection est effectuée à l'incision avant le clampage du cordon, d'autres préconisent l'injection après clampage.

LES RISQUES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Si le bénéfice de l'antibioprophyllaxie utilisée dans certaines conditions est démontré cependant certaines études soulèvent le problème de l'apparition d'infections néonatales à E. COLI résistant à l'Ampicilline parallèlement à l'antibioprophyllaxie systématique du Streptocoque par l'Ampicilline:

- Joseph (40) constate l'augmentation des infections néonatales à E COLI résistant sur 2 périodes: de 82 à 87 (3/12) et de 88 à 93 (12/18) responsable de 6 décès parallèlement à l'augmentation de l'antibioprophyllaxie systématique par l'Ampicilline.
- MAC DUFFIE (41) publie 4 cas d'infections néonatales à E COLI résistant responsable du décès de 4 enfants préalablement traités par Ampicilline.

Il n'existe pas de relation prouvée entre l'antibioprophyllaxie et l'augmentation de telles infections, mais ces constatations imposent la plus grande vigilance.

CONCLUSION

L'antibioprophyllaxie à visée foetale fait l'objet d'un consensus pour le streptocoque du groupe B même s'il soulève encore un certain nombre de questions. Le passage trans-placentaire et l'efficacité clinique ont été évalués.

Les conduites thérapeutiques dans les autres situations à risque infectieux (fièvre pendant le travail, tachycardie foetale, liquide amniotique teinté...) n'ont pas fait l'objet d'évaluations précises quant à leur indication, leur modalité de prescription (molécule, posologie...) et leur efficacité clinique. Le passage trans-placentaire des antibiotiques autres que l'Ampicilline ont fait l'objet de très peu de travaux.

L'antibioprophyllaxie à visée maternelle a fait l'objet d'évaluations plus nombreuses en cas de césariennes, de manoeuvres endo-utérines. Toutes les études sont en faveur d'une antibioprophyllaxie.

AU TOTAL EN PRATIQUE

Une antibioprophyllaxie à visée maternelle doit être utilisée en cas de manoeuvres endo-utérines dans les accouchements par voie basse et en cas de césarienne en cours de travail ou à titre systématique après clampage du cordon. Elle est réalisée par une Céphalosporine de 2^o génération en injection unique au moment de l'incision ou après clampage du cordon pour la césarienne ou au moment du geste pour la voie basse.

L'antibioprophyllaxie à visée foetale fait appel essentiellement au groupe des Pénicilline et Amoxicilline selon le protocole évalué pour le streptocoque. C'est sur lui que sont calquées les autres indications d'antibioprophyllaxie soit du fait de la mise en évidence d'une bactérie sur le prélèvement de liquide amniotique, soit du fait de la présence de facteurs de risque. Ces situations cliniques sont encore entièrement à réévaluer tant en ce qui concerne leurs indications que leurs modalités pratiques d'utilisation.

Bibliographie

- 1-Delclevé S, et al. Concentration of amoxicillin in neonates after infusion to the mother during labor. *Pathol Biol (Paris)*. 1994 May;42(5):516-9.
- 2-Adamkin DH, et al. The placental transfer of ampicillin. *Am J Perinatol*, jul 1984, 1(4):310-1.
- 3-Bourget P, et al. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone during the third trimester of pregnancy and study of its transplacental passage in two patients. *Pathol Biol*, Mar 1993, 41(3):242-8.
- 4-Craft I, et al. Placental transfer of cefuroxime. *Br J Obstet Gynaecol*, Feb 1981, 88(2):141-5
- 5-Bergogne-Berezin E, et al. Placental transfer of cefmenoxime in late pregnancy. *Chemotherapy*. 1985;31(1):1-5.
- 6-Holt DE, et al. The placental transfer of cefuroxime at parturition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994 May 18;54(3):177-80.

- 7-Berthelot G, et al.Placental passage of cefodizime.Pathol Biol.1990 Jun;36:699-701.
- 8-Nathorst-Boos J, et al.Renal elimination of ceftazidime during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1995 jan;172:163-6.
- 9-Philipson A, et al. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. Am J Obstet Gynecol.1982 Apr ; 142(7):823-8.
- 10-Bourget P, et al. Influence of pregnancy on the pharmacokinetic behaviour and the placental transfer of the piperacillin-tazobactam combination.Eur J Ostet Gynecol Reproduct Biol.1998 Jan;76(1):21-7.
- 11-Chamberlain A ,et al.Pharmacokinetics of ampicillin and sublactam in pregnancy.am J Obstet Gynecol.1993 Feb;168(2):667-73
- 12-Fortunato SJ , et al. Transfer of Timantin (ticarcillin and clavulanic acid) across the in vitro perfused human placenta: comparison with other agents.Am J Obstet Gynecol,Dec 1992,167(6):1595-9.
- 13-Visser AA,et al. The pharmacokinetics of a single intravenous dose of metronidazol in pregnant patients. J Antimicrob Chemother, 1984 mar;13(3):279-83.76 :992-4.
- 14-Amon I,et al. Pharmacokinetics of metronidazol during peri-operative short-term prophylaxis in cesarean section.Wi_en Klin Wochenschr.1983Aug 26;95(16):562-5.
- 15-Fernandez H, et al.Fetal levels of tobramycin following maternal administration.. Obstet Gynecol.1990 Nov; :992-4.
- 16-Bourget P ,et al.Determination of the ratio of serum concentrations of tobramycin between fetus and mother at birth. A model of small scale pharmacokinetics.Arch Fr Pediatr.1994 Oct ;48(8) :543-7.
- 17-Philipson A,et al.Trans placental passage of erythromycin and clindamycin.N Engl J Med.1973 Jun 7 ;288(23) :1219-21.
- 18-Bourget P, et al.Trans-placental passage of vancomycin during the second trimester of pregnancy.Obstet Gynecol .1991 Nov ;78 :908-11.
- 19-Mazor M,et al.maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid.Obstet Gynecol.1995 Nov ;86(5) :830-3.
- 20-Romero r,et al.Meconium-stained amniotic fluid : a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity.Am J Obstet Gynecol.1991 mar ;164(3) :859-62.
- 21-Adair CD, et al.Meconium stained amniotic fluid-associated infectious morbidity :a randomized, double-blind trial of ampicillin-sulbactam prophylaxis
- 22-Churgay CA. Maternal fever during labor—what does that mean ?J Am Board Fam Pract. 1994 jan ;7(1) :14-24.
- 23-Ely JW,et al.The association between manual removal of the placenta and post-partum endometritis following vaginal delivery.Obstet Gynecol .Dec1995 ;86(6) :1002-6.
- 24-Roex AJ,et al.A randomized clinical trial of antibiotic prophylaxis in cesarean section ; materne morbidity,risk factors and bacteriological changes.Eur J Obstet Gynecol Biol.1986 jul ;22(3) :117-124.
- 25-Criscuolo JL, et al.The value of antibiotic prophylaxis during intra-uterine procedures during lvaginal delivery. A comparative study of 500 patients. J Gynecol Obstet Biol Reprod.1990 ;19(7) :909-918.
- 26-Newton ER,et al.Chorioamniotitis and intrauterine infection.Clin Obstet Gynecol.1993 dec ;22(2) :795-808.
- 27-Blanchot J, et al.Fever during labor.Evaluation of risk of maternal-fetal infection and reflexion concerning prophylactic measures based on a prospective study of 6305 deliveries. J Gynecol Obstet Biol Reprod.1993 ;22(2) :191-196.
- 28-Josephson, et al.An epidemiologic study of post-cesarean infection.Am J infect Control.1994 feb ;12(1) ;19-25.
- 29-Kimberlin DF, et al.Bacterial vaginosis :association with adverse pregnancy outcome.Semin Perinatol.1998 aug ;22(4) :242-50.
- 30-Chauvet-Jauseau ME, et al.Anti-infective prophylactic measures in cesareans.Rev Fr Gynecol Obstet.1991 mar ;86(3) :233-242.
- 31-Keski-nisula L,et al.Infection markers during labor at term.Acta Obstet Gynecol Scand.1995 jan,74(1) :33-39.
- 32-Fernandez H,et al.Suspected postpartum endometriosis : a controlled clinical trial of single agent antibiotic therapy xith Amox-CA (Augmentin)vs.ampicillin-metronidazol+ /-aminoglycoside.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.1990 jul-aug ;36(1-2) :69-74.
- 33-Adair CD,et al.Meconium-stained amniotic fluid-associated infectious morbidity : a randomized,double-blind trial of ampicillin-sulbactam prophylaxis.Obstet Gynecol .1996 aug.88(2) :216-20.
- 34-Heitmann JA,et al.Endomyometritis after forceps delivery.

- 35-Maberry MC, et al. Anaerobic coverage for intra-amniotic infection :maternal and perinatal impact. *Am J Perinatol.* 1991 sept ;8(5) :338-41.
- 36-Nadisauskine R, et al. Impact of intrapartum intravenous ampicillin on pregnancy outcome in women with preterm labor : a randomized, placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Invest.* 1996 ;41(2) :85-88.
- 37-Lang R, et al. Maternal and fetal serum and tissue levels of ceftriaxone following preoperative prophylaxis in emergency cesarean section. *Chemotherapy.* 1993 mar-apr ;39(2) :77-81.
- 38-Di Lieto A, et al. Retrospectiv study of post-operative infectious morbidity following cesarean section. *Minerva Ginecol.* 1996 mar ;48(3)85-92.
- 39-Fejgin MD, et al. Antibiotic for cesarean section : the case for « true » prophylaxis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993 dec ;43(3=) :257-261.
- 40-Joseph TA, et al. Neonatal early onset Escherichia coli disease. The effect of intra-partum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998 jan ;152(1) :35-40.
- 41-McDuffie RS, et al. Adverse perinatal outcome and resistant Entebacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol.* 1993 oct ;82(4pt1) :487-9.

STRATÉGIE OBSTÉTRICALE VIS- à - VIS DU STREPTOCOQUE DU GROUPE B

F. Audibert, M. Vial, L. Lebrun, H. Fernandez, R. Frydman

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Antoine Bécère, Clamart.

Le streptocoque du groupe B (SGB) est une cause majeure d'infection néonatale, puisqu'il est responsable de 30 à 40% des colonisations et infections bactériennes néonatales. L'incidence des sepsis sévères du nouveau-nés est évaluée entre 1 et 5 pour 1000 naissances. En France, il n'existe pas actuellement de consensus sur le dépistage et la prévention de cette infection en pratique clinique. Depuis la démonstration de l'efficacité de l'ampicilline per-partum dans la prévention de la transmission materno-foetale (1), une vingtaine de protocoles de dépistage ont été proposées (2). Le traitement préventif des mères colonisées pendant la grossesse se solde le plus souvent par un échec (3). Le traitement systématique de tous les nouveau-nés donne des résultats contradictoires (4,5). En 1992 l'ACOG recommandait le dépistage et le traitement per-partum pour les femmes à risque : accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, fièvre pendant le travail (6), alors que l'American Academy of Pediatrics (AAP) prônait le dépistage universel (7). Enfin en 1996 les Centers for Disease Control (CDC) d'Atlanta recommandent le dépistage systématique en fin de grossesse et la prise en compte des facteurs de risque présents au moment de l'accouchement (8).

Etude clinique Antoine Bécère 1994-96

Nous présentons les résultats de 33 mois de dépistage systématique, afin d'analyser la faisabilité et les résultats de cette politique.

Matériels et méthodes : Un prélèvement vaginal systématique était proposé systématiquement vers la 36^e semaine, avec recherche de Streptocoque du groupe B (culture sur gélose au sang et identification du SGB par le réactif Slidex streptokit). Toute patiente porteuse était traitée dès l'entrée en salle de travail par amoxicilline 2g IV puis 1g toutes les 6 heures. Tous les nouveau-nés de mère porteuse de SGB étaient prélevés (liquide gastrique, anus, oreilles) et traités selon les résultats.

Résultats : sur la période étudiée, 6459 naissances ont eu lieu, dont 5374 au-delà de 37 SA. Seules les patientes accouchées à terme ont été étudiées. Parmi elles 3906 ont été prélevées, soit 72,7%, et 559, soit 14,3% étaient porteuses de SGB. Le traitement antibiotique a effectivement été administré à 518 patientes, soit 92,7% des femmes dépistées, représentant 9,6% des accouchements à terme.

Quarante-et-une patientes n'ont pas été traitées alors qu'elles étaient dépistées porteuses de SGB. Les raisons de l'absence de traitement étaient:

Délai prélèvement - accouchement < 48 h	n = 5
Erreur dossier	n = 6
Travail rapide	n = 11
Césarienne programmée	n = 6
Oubli traitement	n = 13

Une infection néonatale clinique ou biologique a été diagnostiquée chez 46 nouveau-nés (0,86% des accouchements à terme). Les causes de l'échec de prévention se répartissent comme suit:

Pas de prélèvement maternel :	n = 4 (0,26%)
Dépistage négatif :	n = 20 (0,6%)
Patientes porteuses non traitées :	n = 3 (7,7%)
Patientes porteuses traitées :	n = 19 (3,6%)

Enfin l'incidence de l'infection néonatale à SGB parmi les nouveau-nés à été de 1,45% terme en 1992 et 1993 (avant implémentation du protocole) et de 0,86 % sur la période d'étude, soit une diminution de 40% de l'incidence ($p < 0,05$).

Nos résultats et l'analyse de la littérature appellent plusieurs commentaires:

1/ Le dépistage systématique permet probablement de diminuer de façon significative l'incidence et peut-être la gravité des infections néonatales à streptocoque B. Le coût de ce dépistage est inférieur au coût généré par le traitement des infections néonatales évitables.

2/ Le meilleur moment pour ce dépistage semble être entre 35 et 37 SA.

3/ La sensibilité du dépistage pourrait être améliorée par la pratique systématique d'un prélèvement ano-rectal associé au prélèvement vaginal. Actuellement la sensibilité des tests rapides à l'admission en salle de travail paraît insuffisante.

4/ Si le dépistage universel reste discuté par certains, il importe de rester vigilant sur le dépistage et le traitement systématique des situations à haut risque: rupture prématurée des membranes, rupture prolongée de la poche des eaux, fièvre maternelle pendant le travail, antécédent d'infection néonatale, portage connu de SGB.

Bibliographie

1. Yow MD, Mason EO, Leeds LJ. Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B Streptococcus. JAMA 1979; 241, 12: 1245.
2. Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP et al. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis : a decision analysis. Obstet Gynecol 1994; 83: 483-94.
3. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ et al. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in pregnant woman. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 1062-5.
4. Siegel JD, Cushion NB. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. Obstet Gynecol 1996; 87: 692-8.
5. Pyaty S, Pildes RS, Jacobs NM et al. Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset streptococcal disease. N Engl J Med 1983; 308: 1383-8.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infection in pregnancy. Washington, 1992; Technical Bulletin no 170.
7. Committee on Infectious Diseases and Committee on the Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 1992; 90: 775-8.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease : a public health perspective. MMWR 1996; 45: 1-24.

ANTIBIOTHÉRAPIE PER PARTUM : CONSÉQUENCES NÉONATALES

M. Vial-Courmont

Service de Médecine Néonatale, Hôpital Antoine Béclère, Clamart

L'antibiothérapie maternelle per partum pose au pédiatre deux ordres de questions:

- Doit-elle inciter à modifier l'attitude vis à vis du nouveau-né en terme d'indication et de choix d'une antibiothérapie néonatale ?
- Quelles sont ses conséquences pour le nouveau-né, bénéfiques ou inconvénients ?

1. L'ANTIBIOTHÉRAPIE NÉONATALE

1.1. Les indications

Elles vont être portées sur les critères habituels d'infection néonatale, qui ne sont en règle pas modifiés par l'antibiothérapie maternelle:

1.1.1. Les anomalies cliniques

Elles sont peu sensibles et encore moins spécifiques, même si elles doivent toujours être recherchées par un examen soigneux. La présence d'anomalies cliniques, quelles qu'elles soient, respiratoires, hémodynamiques, neurologiques, même mineures, est toujours considérée comme un signe d'appel d'infection et constitue en principe, en l'absence d'autre étiologie évidente, une indication à une antibiothérapie dans l'attente des résultats du bilan infectieux. Mais un examen clinique strictement normal, surtout s'il est précoce, ne constitue pas un élément définitivement rassurant permettant d'éliminer le diagnostic.

1.1.2. Les examens biologiques

Ils sont eux aussi peu contributifs, même s'ils sont plus spécifiques, en raison de leur cinétique lente qui en fait plutôt des éléments de diagnostic à posteriori que de décision initiale.

• Parmi les **signes hématologiques**, seule une neutropénie profonde est fortement évocatrice d'infection mais elle s'associe le plus souvent à un tableau grave, d'emblée symptomatique et ne fait que confirmer alors un diagnostic évident.

• Parmi les **protéines de l'inflammation**, la **C-réactive protéine** est la plus spécifique (85 à 100 %), mais son élévation est relativement tardive, 12 à 24 heures après le début de l'infection, de sorte que sa sensibilité n'est que de 60 % dans les premières heures, pour atteindre 80 % après la 24ème heure. Ce critère n'a donc lui aussi de valeur que pour confirmer secondairement l'infection et vérifier ensuite sur sa décroissance l'efficacité du traitement.

Les autres protéines de l'inflammation, fibrinogène et orosomucoïde, sont encore moins sensibles et spécifiques et utilisées seulement en complément.

La pro-calcitonine, encore en évaluation, semble s'avérer d'une sensibilité supérieure dans des délais plus courts et serait beaucoup plus contributive à un diagnostic précoce.

1.1.3. La bactériologie

Quelle est la valeur des prélèvements bactériologiques chez le nouveau-né après une antibiothérapie maternelle ?

L'examen direct du liquide gastrique est le meilleur élément d'orientation diagnostique précoce, à condition de disposer d'un résultat rapide et fiable. Lorsqu'il montre la présence d'un seul germe probablement pathogène en quantité importante, il prend une valeur significative et permet en outre d'orienter le choix de l'antibiotique.

Son interprétation peut malheureusement être rendue difficile en cas d'antibiothérapie maternelle susceptible d'avoir négativé les prélèvements voire « décapité » une véritable infection. Ce risque dépend de la durée du traitement: court, inférieur à 12 heures, il est susceptible de négativer les hémocultures mais probablement pas les prélèvements périphériques, donc pas le direct gastrique. Au delà de ce délai, l'interprétation sera plus difficile, c'est dire l'importance alors des prélèvements maternels, vagin et liquide amniotique voire hémocultures, qui devraient toujours précéder l'administration d'antibiotiques à la mère.

1.1.4. Les critères anamnestiques

En l'absence de critère formel, et devant la nécessité d'un traitement le plus précoce possible, la décision va donc surtout s'appuyer sur les données anamnestiques, en particulier l'indication de l'antibiothérapie maternelle. Celles-ci peuvent être schématiquement séparées en trois groupes:

- **Les indications «curatives»**, c'est à dire motivées par une infection maternelle ou materno-fœtale prouvée, cliniquement, biologiquement et bactériologiquement: par exemple une chorioamniotite survenant après rupture prématurée des membranes. Dans ces cas, il paraît logique de poursuivre le traitement chez le nouveau-né, au moins jusqu'au résultat des examens biologiques et bactériologiques, disponibles dans les 48 heures suivantes.
- A l'opposé **les indications «préventive»**, qui ont seulement pour but d'éviter la contamination de l'enfant pendant l'accouchement: par exemple en cas de portage maternel de streptocoque B, ou pour certains en cas d'ouverture prolongée de la poche des eaux. Il n'y a, dans ces cas, aucune justification à une antibiothérapie systématique, en l'absence des critères précédemment décrits, en particulier l'examen direct du liquide gastrique.
- Entre ces deux extrêmes **les indications «probabilistes»**, lorsque l'infection est seulement possible ou probable: par exemple un accouchement fébrile, ou la présence de germes à l'examen du liquide amniotique après rupture des membranes. Ce sont les situations les plus difficiles où la décision d'antibiothérapie néonatale sera elle aussi le plus souvent «probabiliste», en prenant en compte toutes les autres anomalies réputées évocatrices d'infection: liquide amniotique teinté (LAT), ouverture prolongée de la poche des eaux (OPDE), tachycardie fœtale, souffrance fœtale aiguë (SFA) inexplicée...

La situation la plus fréquente est **l'accouchement fébrile**: dans notre expérience (1), une infection est retrouvée chez le nouveau-né dans 23 % des cas, ce qui est un taux relativement élevé. Cependant une antibiothérapie systématique, préconisée par certains, conduirait à traiter inutilement les trois-quarts des nouveau-nés de mère fébrile. Une analyse plus discriminante de l'anamnèse obstétricale permettrait de moduler l'indication puisque l'absence totale de toute autre anomalie abaisse ce taux à 2,2 %, alors que la présence d'un seul d'entre eux, l'augmente à 35 % pour le LAT, l'OPDE, la SFA, et à 76 % en cas d'accouchement prématuré !

1.2. Le choix des antibiotiques

Une fois portée l'indication, le choix initial des antibiotiques va lui aussi dépendre de la durée de l'antibiothérapie maternelle et surtout des données anamnestiques.

1.2.1. La durée du traitement maternel

S'il a été bref, inférieur à 24 heures, il a peu de raisons d'avoir déjà sélectionné un germe résistant et l'antibiothérapie initiale peut raisonnablement être poursuivie. S'il a été plus prolongé, et surtout si l'infection semble ne pas avoir été maîtrisée voire s'aggraver, il paraît prudent d'envisager une éventuelle résistance, notamment à l'ampicilline.

1.2.2. L'anamnèse

Dans notre expérience, à partir d'une étude portant sur 118 cas d'infection néonatale précoce survenus à la maternité Antoine Béchère, entre 1995 et 1997 (résultats présentés aux Journées Parisiennes de Pédiatrie en octobre 1998), le taux de résistance à l'ampicilline est de l'ordre de 16 %. Les germes résistants sont essentiellement constitués par des *Escherichia Coli* (E Coli) (75 %) et des entérobactéries (21 %), bacilles à gram négatif facilement identifiables par l'examen direct du liquide gastrique. Ils représentent les deux tiers des germes retrouvés en réanimation et un tiers seulement en maternité. Les facteurs anamnestiques significativement retrouvés dans ces cas sont une ouverture prolongée de la poche des eaux ($p=0,005$) et une antibiothérapie ($p=0,007$) ou une hospitalisation ($p=0,02$) maternelle dans les trois mois précédant l'accouchement.

1.2.3. Les antibiotiques utilisés

En maternité une bithérapie est habituelle: elle associe un aminoside pendant les 48 premières heures jusqu'au résultat des cultures, et soit l'ampicilline ou l'amoxicilline soit une céphalosporine de troisième génération en cas de bacille Gram négatif à l'examen direct ou d'anamnèse évocatrice d'un germe résistant. Une triple antibiothérapie est souvent conseillée associant aminoside-ampicilline-céphalosporine: probablement justifiée en réanimation, compte tenu de la fréquence des germes résistants, elle paraît, à beaucoup de pédiatres de maternité, excessive en routine, en l'absence d'argument anamnestique en faveur d'une sélection de germes (4).

Quant à la listériose, sa fréquence est actuellement très faible (environ 1 % des infections) et elle entraîne généralement un tableau évocateur, de sorte que l'association systématique de l'ampicilline aux céphalosporines, en raison de la résistance de la listéria à ces derniers semble très discutable.

2. LES BÉNÉFICES

L'antibiothérapie maternelle per partum a un double objectif :

- Maternel: parfois traiter une infection déjà déclarée, le plus souvent éviter une endométrite du post partum.
- Néonatal: plus que traiter une infection déjà déclarée, surtout prévenir la contamination du nouveau-né au cours du travail.

L'objectif néonatal est-il atteint dans ces différentes circonstances ?

2.1. La rupture prématurée des membranes avant terme

Cette situation, dans laquelle le bénéfice d'une antibiothérapie initiale brève (48 heures) paraît désormais démontré, ne correspond pas stricto-sensu à la définition du << per partum >> et ne sera donc pas abordée.

2.2. Les facteurs de risque infectieux

Dans les circonstances classiquement évocatrices d'un risque infectieux materno-fœtal (LAT, OPDE, accouchement fébrile), même s'il est probable, le bénéfice d'une antibiothérapie maternelle pendant l'accouchement n'a pu être clairement démontré, sans doute parce qu'elles correspondent à un risque relativement faible, sauf lorsqu'elles sont associées (1).

2.3. Le portage maternel à streptocoque B

Bien qu'encore très discutée et faisant l'objet de consensus différents selon les équipes et les pays, la prophylaxie per partum semble efficace, avec des protocoles variables.

- Breart (2), dans une méta-analyse, réalisée pour les Journées Parisiennes Obstétrico-Pédiatriques de 1994 et portant sur 5 études, démontrait une diminution moyenne du taux d'infection de 3,6 à 0,3 % (OR = 0,07) et de colonisation de 36 à 3 % (OR = 0,04).
- T. A. Lieu (3), dans une enquête multicentrique publiée récemment, portant sur 80 000 naissances dans quatre hôpitaux californiens entre 1989 et 1995, trouve un taux de septicémie à streptocoque B de 0,9 ‰ chez les enfants à terme et 3,1 ‰ chez les prématurés. La mise en place d'une prophylaxie dans deux hôpitaux en a diminué la fréquence de 1,3 ‰ à 0,8 ‰.
- Dans notre expérience (4), après la mise en place d'un protocole de dépistage du portage maternel et de traitement per partum systématique, le taux d'infection à streptocoque B, selon une définition plus large, est passé de 1,4 % en 1991-93 (7037 naissances vivantes) à 0,9 % en 1994-97 (9496 naissances vivantes), soit 1,2 % à 0,8 % à terme et 2,9 à 1,6 % avant terme.

L'inconvénient principal de cette prophylaxie, outre son coût, serait le risque, soulevé récemment par Joseph (5), d'une recrudescence des infections à E Coli éventuellement résistants. Notre expérience des infections néonatales précoces observées entre 1993 et 1997 (sur approximativement 2500 naissances annuelles) ne semble pas confirmer ce risque puisque la proportion relative des E Coli ne s'est pas statistiquement modifiée depuis l'introduction de ce protocole en 1994 (figure 1).

Les autres inconvénients de l'antibiothérapie per partum seront abordés par Claude Lejeune dans l'exposé suivant.

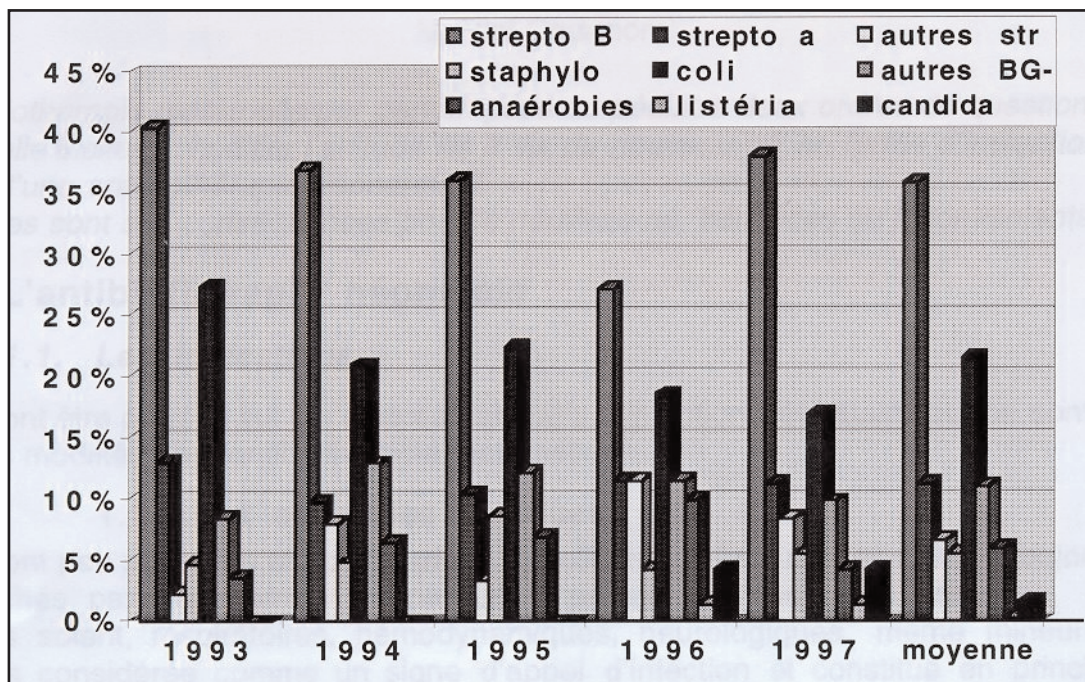
En conclusion l'antibiothérapie maternelle pendant l'accouchement, quelles qu'en soient les indications curatives ou préventives, à condition qu'elles soient portées avec discrimination, ne devrait en principe pas modifier les décisions pédiatriques, essentiellement basées sur les données de l'anamnèse. Elle peut cependant rendre difficile l'interprétation des résultats bactériologiques et, à ce titre, entraîner la poursuite inutile chez le nouveau-né d'une antibiothérapie prescrite initialement.

Si le bénéfice en reste encore à démontrer dans la plupart des situations, elle ne nous semble pas présenter d'inconvénient majeur, en dehors de son coût économique, en particulier de sélection de germes résistants, à condition que soit respecté le principe de la « prophylaxie », en particulier une durée brève de l'ordre de 48 heures.

Bibliographie

- 1- Vial M. Prise en charge d'un nouveau-né de mère fébrile. *Med Mal Infect.* 1994, 24, spécial: 1064-72.
- 2- Bréart G, Francoual C. Antibiothérapie en cours de travail chez les femmes porteuses de Streptocoques du groupe B: un traitement prophylactique de l'infection néonatale précoce ? In rapport de la 2ème Journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique. Doin. Paris, 1994: 129-34.
- 3- Lieu TA, Mohie-Boetani JC, Ray GT, Ackerson L.M, Walton DL. Neonatal Group B Streptococcal Infection in a Managed Care Population. *Obstet Gynecol.* 1998, 92: 21-7.
- 4- Vial-Courmont M, Arnaud F, Guibert M, Lacaze-Masmonteil T. Epidémiologie bactérienne de l'infection materno-fœtale: expérience d'un centre périnatal. In Journées Parisiennes de Pédiatrie. Flammarion Médecine-Sciences. Paris, 1998: 163-71.
- 5- Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998, 152: 35-40.

Figure 1: répartition des germes dans les infections néonatales
Hôpital Antoine béclère - 1993-1997



PRÉVENTION ET CONSÉQUENCES DES INFECTIONS NÉONATALES à STREPTOCOQUES DU GROUPE B (SGB).

C. Lejeune

Service de Néonatalogie, Hôpital Louis Mourier, COLOMBES.

CONSEQUENCES

Le SGB est responsable de 30 à 50% des infections bactériennes néonatales materno-foetales.

La fréquence de la colonisation du NN est en moyenne de 5 à 20%, essentiellement par transmission verticale (50 à 75% des NN de mère colonisée) ; par contre, la contamination post natale semble rare. Globalement, l'incidence des infections néonatales à SGB est estimée à 1-5/1000 grossesses, 1 à 2 pour 100 mères colonisées.

- Les infections précoces (< J7), essentiellement septicémies et/ou infections pulmonaires, sont le plus souvent symptomatiques avant H48 ; leur incidence est de 1,5 à 3/1000 naissances vivantes (NV). Elles sont surtout secondaires à une chorio-amnionite. Le taux de mortalité est en nette diminution, de l'ordre de 5 à 7% dans les publications les plus récentes. Les formes fulminantes débutent le plus souvent avant H24 et leur incidence était, dans une étude multicentrique en Ile de France (J.POP 94) de 0,14 %0 NV.

- Les formes tardives (J7 à 3 mois et jusqu'à 9 mois) sont des méningites, des septicémies et d'autres localisations diverses. Leur incidence est de 0,4 à 1,7/1000 NV. La mortalité est faible (0-5%) mais une localisation méningée peut être responsable de séquelles. Une grande étude prospective (DILLON) a montré qu'une transmission verticale semblait en cause dans 1 cas sur 2.

STRATEGIES PREVENTIVES

* Certaines sont clairement inefficaces : traitement antibiotique en cas de portage recto-vaginal pendant la grossesse, traitement systématique à la naissance par pénicilline de tous les NN ou de catégories ciblées (prématurés). D'autres sont à l'étude : désinfection vaginale per partum par la chlorhexidine et traitement immunologique (vaccin et IgG spécifiques).

* Par contre, une antibiothérapie en cas de rupture préterme des membranes chez les mères colonisées par le SGB augmente le délai rupture-accouchement, sans diminution significative de l'incidence des infections néonatales.

* Surtout, beaucoup de discussions tournent autour de l'efficacité préventive prouvée et surtout des indications de l'antibiothérapie per partum (atbpP) depuis les travaux de l'équipe de KM BOYER publiés pendant les années 80. De très nombreux protocoles et plusieurs " consensus " ont été publiés, plus ou moins évalués et plus ou moins respectés (cf enquêtes faites auprès des Obstétriciens et Néonatalogistes US). La stratégie initialement proposée consistait à dépister la colonisation maternelle par un prélèvement recto-vaginal (PRV) systématique à 26-28 SA (mais sa valeur prédictive du résultat à l'accouchement est imparfaite) et à faire une atbpP par ampicilline IV si le PVR de 26-28 SA était positif et si il existait des facteurs de risque (FDR) à l'accouchement (AG < 37 SA et/ou rupture > 18H et/ou fièvre > 38°). De nombreux autres protocoles et méta-analyses contradictoires ont été publiés depuis, dont certaines concluent que la prévention la plus efficace et la moins coûteuse consiste à faire une atbpP pour tous les accouchements ! Des études d'observance du consensus obstétrico-pédiatrique de 1992 ont montré qu'il était en fait très mal respecté.

Le dernier consensus (American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists and Center of Diseases Control), paru en 1997 propose deux attitudes possibles :

- soit PRV systématique à 35-37 SA et atbpP si le PRV est positif (avec ou sans FDR), si l'accouchement survient prématurément avant le PRV, ou si le résultat n'est pas disponible et qu'il existe des FDR ;
- soit atbpP, sans PRV systématique, en cas de FDR.

Ce protocole aboutit à faire une atbpP dans respectivement 25 et 20% des accouchements. Il donne lieu à de vives polémiques, en particulier de l'équipe de KM BOYER.

Les principaux problèmes induits par l'atbpP sont :

- un PRV + pendant la grossesse induit une forte angoisse familiale (et médicale) ;
- l'efficacité préventive de l'atbpP n'est pas totale et plusieurs publications font état de la survenue, malgré le traitement préventif, d'infections néonatales, dont certaines mortelles et/ou avec méningite ;
- l'atbpP peut être inefficace si le délai est trop court entre l'injection et l'accouchement (< 2 ou 4 heures selon les auteurs) ;
- des effets adverses de l'atbpP ont été décrits : risque de choc anaphylactique mortel (1/105) et surtout risque de sélection de germes résistants ;
- enfin, l'atbpP rend difficile l'interprétation des prélèvements bactériologiques du NN (surtout de l'hémoculture) et entraîne, dans plusieurs séries, une augmentation de la fréquence et de la durée de l'antibiothérapie chez le NN.

L'attitude pratique vis à vis des NN asymptomatiques (cliniquement et biologiquement) mais colonisés reste très variable d'une équipe à l'autre. Il ressort de l'analyse de la littérature qu'il n'est pas justifié de traiter ces NN par des antibiotiques. En effet, l'antibiothérapie à la réception des résultats des prélèvements périphériques ne prévient pas les formes fulminantes qui débutent quasi exclusivement avant H24 ; elle est peu efficace pour éradiquer le SGB des prélèvements périphériques et du tube digestif ; elle ne prévient pas les formes tardives.

L'attitude à avoir vis à vis des NN de mères ayant eu une atbpP donne lieu à de vives discussions, à de nombreux "avis d'experts", sans aucune étude contrôlée. Le "Consensus 1997" propose une attitude pragmatique nuancée : antibiothérapie probabiliste s'il existe des signes cliniques et/ou biologiques ; bilans biologiques et surveillance clinique sans traitement si le terme est < 35 SA ou si l'atbpP a été < 2 doses ; surveillance clinique seule si le terme est > 35 SA et si l'atbpP a été > 2 doses.

CONCLUSION

Il est donc clair qu'il n'existe actuellement aucun consensus sur le traitement préventif des infections néonatales graves à SGB. Il importe de mettre en balance les risques induits par des indications larges d'antibiothérapie pendant la grossesse et l'accouchement, et ce que l'on veut réellement prévenir, c'est à dire les formes fulminantes d'infection néonatale à SGB qui, pour une incidence de portage vaginal du SGB de 10 %, sont objectivement rares : 0.14 ‰ naissances vivantes, soit 1/7 143.

La solution actuelle nous semble être un travail d'équipe très intégré des obstétriciens et des pédiatres, permettant une prise en compte immédiate, dès la naissance, des données d'anamnèse infectieuse obstétricale, induisant une antibiothérapie très précoce chez le NN et/ou une surveillance clinique renforcée. Un consensus local doit être établi entre obstétriciens et pédiatres sur les indications d'antibiothérapie per-partum ; il doit être respecté, périodiquement évalué, et éventuellement remis en cause, mais pas en urgence dans l'émotion du décès d'une forme fulminante ; il semble souhaitable d'éviter, dans la mesure du possible, les antibiothérapies faites moins de 4 h avant la naissance, qui sont peu efficaces pour la prévention vraie de l'infection néonatale mais qui peuvent perturber l'interprétation des données bactériologiques, et surtout empêcher d'affirmer l'absence d'infection néonatale, et donc prolonger l'angoisse de la mère et la séparation.

L'explication de cette absence prolongée de vrai consensus est que, compte tenu de l'incidence faible des infections néonatales par rapport aux colonisations, il faudrait de nombreuses études randomisées, avec des effectifs très élevés, pour évaluer valablement et comparer les nombreuses attitudes différentes proposées.

Bibliographie

Une bibliographie est disponible sur demande ou dans un article sous presse :

LEJEUNE C, FLOCH-TUDAL C, MONTAMAT S, JABY-SERGENT MP. Attitude pratique au cours d'une colonisation materno-infantile à SGB. Revue de la littérature. Médecine et Thérapeutique en Pédiatrie 1998, sous presse.