



HAL
open science

Écologie microbienne urogénitale chez des patientes présentant une rupture prématurée des membranes avant terme : à propos de 35 cas

Camille Veran

► **To cite this version:**

Camille Veran. Écologie microbienne urogénitale chez des patientes présentant une rupture prématurée des membranes avant terme : à propos de 35 cas. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00623167

HAL Id: dumas-00623167

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00623167>

Submitted on 13 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2010

N°

**Ecologie microbienne urogénitale chez des patientes présentant
une rupture prématurée des membranes avant terme : à propos de
35 cas**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

VERAN CAMILLE

Née le 23 Août 1980 à Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le 27 OCTOBRE 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

M le Professeur JEAN CLAUDE PONS

Membres :

M. le Professeur THIERRY DEBILLON

M. le Docteur FABRICE SERGENT

Me le Docteur PASCALE HOFFMANN

Je remercie Monsieur le **Professeur Jean Claude PONS**, Président de ce jury. Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. En hommage à l'enseignement que vous m'avez prodigué tout au long de mes études, je vous adresse ma plus profonde gratitude.

Je remercie Monsieur le **Professeur Thierry DEBILLON** d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je suis honorée que vous ayez accepté de l'enrichir ainsi de votre savoir et votre expérience. Votre intérêt pour la pédagogie et l'enseignement resteront pour moi un modèle.

Je remercie le **Docteur Pascale HOFFMANN**, ta participation à mon jury de thèse est un réel plaisir. Tes connaissances inépuisables et l'attachement que tu mets à transmettre ton savoir suscite chez moi une grande admiration. Je t'exprime mes plus sincères remerciements pour ta disponibilité sans limite et ta profonde gentillesse

Je remercie Le **Docteur Fabrice SERGENT** pour m'avoir offert de préparer et présenter ce travail. Je vous remercie pour la confiance que vous me portez et je suis impatience de travailler au sein de votre équipe.

A toutes les personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Au **Professeur Schaal** : votre vision de l'obstétrique restera toujours un exemple, l'art de remettre en question les dogmes, de bousculer les habitudes pour aller vers quelque chose de mieux.

Aux **Chefs de cliniques** à qui je dois tant : Virginie, c'est avec enthousiasme que je te rejoins bientôt, Céline, la rigueur dans ton travail est un exemple pour moi, Sophie, pour ta joie de vivre, Fabien, pour le flegme avec lequel tu affrontes les pires situations, Corine pour m'avoir guidée et fait confiance dès le début, Sophie, Vincent, François, Marc et Claude, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas. Aux Dr Cadi (je ne pensais pas qu'une seule personne pouvait faire autant de choses aussi bien) et Aubert.

Aux **médecins du service de gynécologie obstétrique du CHU de Grenoble**. Les gynécologues : Dr Equy, Thong Van, Rosier, Tournadre, Baudo et tous les autres (anesthésistes, pédiatres...) pour leurs conseils, leur disponibilité.

Aux **médecins du service d'Urologie du CHU de Grenoble** : Au Pr Rambaud, au Dr Boillot, au Dr Terrier, au Dr Long, ils resteront pour moi des modèles. Un service ou le mot équipe prend tout son sens.

Aux **médecins de la clinique Mutualiste** : aux Dr Eyriey, Reynaud, Coulon et tous les autres : merci pour votre sympathie et votre disponibilité, travailler avec vous m'a fait beaucoup progresser.

Aux **médecins du service de chirurgie vasculaire du CHU de Grenoble**.

Au **Dr Gabelle** pour ses précieux enseignements.

Au **Dr Amblard** : merci pour ta patience, ta rigueur chirurgicale, tes conseils, le tout dans une ambiance extraordinaire

Aux **médecins du service de gynécologie-obstétrique du CHR d'Annecy** pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas chirurgicaux.

A **mes collègues et amis** tous ceux avec qui j'ai travaillé pendant mon internat, et qui font que c'est encore plus sympa de se lever le matin pour aller bosser : Clem, Amélie, Fabien, Caro C., Helene F., Laetitia, Charles, Anne-laure, Caro D, Matthieu, Yohan, Matti, Séverine, Caro B., Marie Cécile, J.B. ... et ceux que je ne connais pas encore bien : Camille, Caro, François, Audrey, Pauline...

Aux **Sages femmes**, qui m'ont appris les bases du métier, et qui me guident encore chaque jour

Aux **infirmières, secrétaires et tout le personnel soignant** des différents services dans lesquels je suis passée, merci pour votre accueil et votre soutien.

A ceux que j'ai rencontré dans mes activités syndicales et associatives, et qui sont pour beaucoup devenus des amis : Benoit, Alice, Philippe C., Louis, Greg, Seb, Mathieu D. et B., Céline, Mehmet, Roch, Julien... et à l'équipe de l'internat Marie-Angèle, Eric...

A mes parents, sans qui rien n'aurait été possible,

A Olive, parce que tout est mieux quand il est là, et en plus c'est en chanson,

A Romain : parce ce que c'est le bonheur, il me permet d'exprimer toute ma créativité et mon affection en surnoms ridicules,

A Bastien, mon grand petit frère,

A fanny et Caroline : avec un mariage on gagne aussi une sœur et ça c'est cool,

A Odile et Michel : merci de m'avoir accueillie dans votre joyeuse tribu,

A Jean François, Lionel, Aléa, Gabriel, Luana, Paul : la joyeuse tribu,

A tous ceux, qui mettent du beurre avec leur fromage, qui se déguisent comme des gosses à chaque soirée (et qui aiment ça), qui sont à droite quand ils ont bu, qui sont à gauche quand ils ont bu, , qui ont peur des requins, qui ont fait de la phrase « je veux changer le monde » l'objectif de leur vie, qui dansent comme Mickael Jackson, qui ne mangent pas de légumes puis que des légumes, qui ont été attachés nu dans un ascenseur, qui mangent des brownies, qui veulent bien se pacser et faire un enfant mais pas se marier, qui sont raides avant la fin du pot dans les mariages, qui se battent avec des épées en plastique pendant des WE entiers, qui utilisent l'expression « trop la classe », qui disent septante neuf comme s'ils y étaient nés, qui dansent le zouk, qui ont changé 3 fois de couleur de cheveux cette année, qui ont un mec différent à chaque fois que je les ai au téléphone, qui n'ont pas eu de mec depuis 5 mois (tu te rends compte !!!!), qui font cuire des araignées au four, qui ont peur des forêts, qui supportent le GF 38, qui veulent passer à 80% juste après avoir obtenu un 100%, qui ont une radio de fracture comme profil facebook, qui louent un demi cheval, qui ont parcouru la moitié de la terre en bateau, qui pensent qu'on devrait avoir un sac assorti à chaque paire de chaussure, qui gagnent toujours au poker, qui ne gagnent jamais au poker...

Dans le désordre : Timothée, Sophie, Olive, Kams, Tom, Sat, Karine, Aurélie, Huy, Marie, Renaud, Julien, madi, Choucri, Guillaume, Isabelle, Mathieu, Estelle, Sabrina, Ibra, Nath, Jeff, Céline, Elo, Diane, Clem, Lucy, Stouf, Line, Maïko, Bernadette, Marion, Marie, Christelle, Franck ...et tous ceux que j'ai perdu de vue avec regret.

A Aude qui est partie trop tôt, j'imagine la remarque que tu aurais faite en constatant que j'ai copié sur ta thèse la forme des remerciements ; vous me manquez, toi et ton humour décapant.

SOMMAIRE

I RESUME	8
II INTRODUCTION	9
III MATERIEL ET METHODE	10
IV RESULTATS	12
V DISCUSSION	15
VI CONCLUSION	21
VII REFERENCES	23
VIII ANNEXES	29

I. RESUME

Le choix de l'antibiothérapie lors d'une rupture prématurée des membranes avant terme (RPMAT) répond à des recommandations hétérogènes. Nous avons souhaité étudier l'écologie microbienne initiale et en phase de latence du tractus uro-génital, et évaluer la sensibilité des germes à une antibiothérapie probabiliste courante. Nous avons pour cela exploité rétrospectivement 35 dossiers de patientes hospitalisées pour RPMAT à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble. Après avoir identifié la nature de la flore bactérienne présente sur différents prélèvements effectués chez ces patientes, nous nous sommes en particulier attachés à la sensibilité des germes à l'amoxicilline et à l'érythromycine. Nous avons relevé les cas de chorioamniotite histologique et d'infections materno-fœtales. Les principaux germes mis en évidence lors des prélèvements vaginaux et urinaires initiaux étaient l'E. Coli, le streptocoque B et l'uréaplasma. Le taux de résistance initial des patientes atteignait 47% pour une association amoxicilline et érythromycine. Une forte proportion d'Escherichia coli était mise en évidence lors de contrôles en phase de latence. Ce même germe, résistant dans 2 cas sur 3 à l'amoxicilline, était responsable de toutes les infections materno-fœtales. Les résultats de cette étude interpellent et soulignent l'intérêt qu'il y aurait à cibler plus spécifiquement l'Escherichia coli lors du choix d'une antibiothérapie anténatale, afin de réduire la fréquence des infections materno-fœtales. Une étude prospective sur une plus large population est nécessaire pour valider ces premières observations.

II INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes avant terme (RPMAT) concerne entre 0.47 et 3% des grossesses et représente un tiers des naissances prématurées (1,2). La sévérité des complications néonatales dépend de l'âge gestationnel lors de la RPMAT et de l'accouchement. Elle augmente en cas d'infection materno-fœtale (IMF) (3). L'antibiothérapie instaurée a deux objectifs : prévenir et traiter une éventuelle infection ; allonger la période de latence entre la RPMAT et l'accouchement. Si l'intérêt de l'antibiothérapie fait consensus (4,5), il existe une grande hétérogénéité des procédures par établissements et des recommandations à l'échelle internationale. Le collège de gynécologie-obstétrique américain propose l'utilisation d'une bithérapie amoxicilline – érythromycine(6), le collège canadien l'utilisation de ces deux antibiotiques en mono ou bithérapie(7), tandis que l'ANAES recommande l'amoxicilline seule, ou une céphalosporine en cas d'allergie (8). Au niveau régional, le réseau périnatal Alpes-Isère propose l'usage de l'amoxicilline, le réseau AURORE (Lyon), une triple antibiothérapie ceftriaxone, métronidazole, nétromycine. Nous nous sommes intéressés à l'écologie microbienne initiale et d'apparition secondaire de patientes en phase d'expectative lors d'une RPMAT, et à la sensibilité de ces germes à l'amoxicilline et à l'érythromycine, seuls ou en association.

III MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique observationnelle portant sur les patientes présentant une RPMAT, avant 34 SA, candidates à une attitude expectative, et hospitalisées dans le service de grossesse à haut risque du CHU de Grenoble (niveau 3), entre mai 2009 et avril 2010. Le critère d'exclusion concernait les patientes n'ayant pas accouché dans le service. Le diagnostic de RPMAT était confirmé par PPRM-test®, l'âge gestationnel était déterminé sur les données de l'échographie du premier trimestre. Un prélèvement bactériologique vaginal (PV) et un examen cytobactériologique urinaire (ECBU) étaient réalisés dès l'admission, avec mise en culture et antibiogramme. Un contrôle des prélèvements bactériologiques était réalisé de manière hebdomadaire jusqu'à l'accouchement, ou plus fréquemment en cas de point d'appel infectieux. Etaient considérés comme anormaux les PV avec culture positive (numération $\geq 10^3$ UFC/ml, et $\geq 10^4$ UCC/ml pour les mycoplasmes spp) et l'ECBU au-delà de 10^4 UFC/ml lors de la mise en culture. L'antibiothérapie initiale était au besoin adaptée aux germes mis en évidence lors des examens initiaux et/ou des contrôles réalisés en phase de latence. Une corticothérapie était mise en place chez toutes les patientes ayant atteint un âge gestationnel permettant une éventuelle prise en charge néonatale. Une tocolyse était proposée à certaines patientes au cours des 48 premières heures, lorsque la clinique l'indiquait, ou en cas de transfert in utéro. A l'accouchement étaient réalisés un examen anatomopathologique et une mise en culture du placenta.

L'infection materno-fœtale (IMF) précoce était définie selon les critères de l'ANAES(9). Une infection était dite certaine (présence d'un germe dans un site normalement stérile), probable (anomalie clinique et/ou biologique, documentée par un ou des prélèvements microbiologiques périphériques positifs à un seul germe pathogène), ou possible (anomalie clinique et/ou biologique non documentée). En cas de présence d'un germe dans un prélèvement périphérique sans signes cliniques ni biologiques, il était question de colonisation.

Nous avons étudié les paramètres suivants : nature de la flore bactérienne initiale et secondaire, sensibilité initiale des germes à l'amoxicilline et à l'érythromycine, sensibilité de l'Escherichia coli (E. Coli) apparu secondairement, développement d'une résistance, nature des germes impliqués en cas d'IMF documentée. Une patiente était dite résistante si l'un des germes était résistant à l'antibiothérapie, de manière naturelle ou acquise. Les patientes ayant accouché avant la réalisation de prélèvements de contrôle n'ont pas été incluses dans l'analyse des germes apparus secondairement.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel STATVIEW®. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentages pour les valeurs qualitatives, de moyennes avec écart-type ou médianes avec intervalle interquartile pour les valeurs quantitatives. Nous avons utilisé pour les variables qualitatives le test du Chi2 ou le test exact de Fischer bilatéral lorsqu'une valeur était inférieure à 5. Pour les comparaisons multiples de moyenne, nous avons utilisé une analyse de variance (Anova). Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p < 0,05$.

IV RESULTATS

- Caractéristiques générales

Trente cinq patientes étaient incluses. L'âge moyen des patientes au moment de l'accouchement était de $31, \pm 6$ ans, la parité était de $1,3 \pm 1,5$. Il y avait 29 singletons (82,9%) et 6 gémellaires (17,1%). La médiane de l'âge gestationnel à la rupture était de 30 SA (IQ 7+5 SA), celle à l'accouchement de 31+1 SA (IQ 3+1 SA), et la latence de 6 jours (IQ 19,2) avec des extrêmes de 1 à 88 jours.

L'antibiothérapie initiée était de l'amoxicilline en monothérapie (32 cas), de la ceftriaxone (1 cas), une triple antibiothérapie ceftriaxone/métronidazole/nétramycine (1 cas), de la Roxithromycine (1 cas).

L'accouchement était réalisé par voie basse dans 17 cas (48,6%), par césarienne programmée chez 12 patientes (34,3%) et par césarienne en cours de travail chez et 6 autres (17,1%).

- Résultats des prélèvements bactériologiques

Vingt patientes (57,1%) avaient des prélèvements initiaux stériles. Le PV était stérile chez 21 femmes (60%), le germe le plus fréquent était l'Escherichia Coli (E. Coli) (6 patientes), associé à un autre germe chez 3 patientes, suivis par l'Uréaplasma Uréaliticum (UU) et le Streptocoque Agalactiae (SGB). L'ECBU était positive chez 3 patientes (8,6%), 2 E. Coli et 1 Klebsiella, tous résistants à l'amoxicilline et à l'érythromycine (tableau 1). Au total, il existait une sensibilité, indépendamment du germe, à l'amoxicilline et à l'érythromycine respectivement chez 33,3 et 46,7% des patientes. En bithérapie, la sensibilité globale s'élevait à 53,3%. Des prélèvements de contrôle étaient réalisés chez 17 patientes, dont 3 (17,6%) avec des résultats stériles (tableau 1). Tous prélèvements confondus, de l'E. Coli existait chez 12 patientes. Un lien statistiquement significatif était mis en évidence entre une latence \geq à 14 jours et la présence d'un E Coli lors d'un prélèvement ($p < 0,001$). La proportion d'E. Coli sensibles à l'amoxicilline était identique, soit 33,3%, quel que soit le moment du prélèvement. Chez 2 patientes, l'éradication du germe se révélait impossible malgré un traitement adapté à

l'antibiogramme. UU était mis en évidence lors de contrôles des PV chez 5 patientes, persistant après antibiothérapie chez l'une d'entre elles.

Chez les patientes ayant bénéficié d'une antibiothérapie par amoxicilline, nous n'avons pas retenu de différence de latence que les germes soient sensibles ou non ($p=0,3$).

- Evolution

Trois patientes ($8.6\pm 0.1\%$) présentaient des signes anatomopathologiques de chorioamniotite (CA), sur 29 placentas analysés. Deux de ces patientes étaient caractérisées par une latence longue (> 14 jours) et la présence d'un E. coli secondaire. Un cas d'IMF à E. coli était observé. La troisième était caractérisée par un accouchement rapide sans aucun germe mis en évidence lors des prélèvements initiaux. Chez les 3 patientes, le placenta était stérile en culture. Aucun lien statistique n'était significatif entre la survenue d'une chorioamniotite et la latence ($p=0,7$), la survenue d'une IMF (p corrigé $> 0,9$), la présence d'un germe initial au prélèvement vaginal (p corrigé $> 0,9$), ou la présence d'UU ($p=0,7$).

Parmi les nouveaux nés, nous avons observé un cas d'IMF possible, 5 cas probables ($12,2\%$ des enfants), aucun ne répondait aux critères d'IMF prouvée. Un décès précoce des suites d'une péritonite méconiale était rapporté. Les IMF étaient diagnostiquées sur la base de l'existence d'E. Coli dans un prélèvement (4 liquides gastriques, 1 prélèvement périphérique), avec des anomalies cliniques (tous les cas) et un syndrome inflammatoire biologique néonatal (1 cas). Dans 3 cas l'E. Coli avait déjà été mis en évidence lors d'un prélèvement anténatal. Toutes ces patientes avaient bénéficié d'amoxicilline lors de la rupture des membranes. La sensibilité du germe à l'amoxicilline était chez les enfants de 40%. Aucun lien statistiquement significatif n'était mis en évidence entre la présence d'un germe au PV initial ou d'un E. Coli tous prélèvements confondus, et la survenue d'une IMF (p corrigé $= 0,3$ dans les 2 cas). Aucun lien non plus entre la sensibilité des germes initiaux à l'amoxicilline (chez les patientes traitées) et la survenue d'une IMF (p corrigé $> 0,9$). Dans 2 cas, l'accouchement était réalisé par césarienne prophylactique pour suspicion de CA, dans un autre par

césarienne en cours de travail, les 3 autres accouchements étaient réalisés par voie basse (1 travail spontané, 2 déclenchements).

V DISCUSSION

- *E. Coli, UU et flore initiale*

Le principal résultat de notre étude est la fréquence d'incrimination de l'E. Coli dans les différents prélèvements effectués chez des patientes en RPMAT. Cette richesse en E. Coli est d'ailleurs cohérente avec la flore microbienne néonatale observée, même si aucun lien statistique n'a pu être mis en évidence, du fait, vraisemblablement, du faible nombre de patientes incluses.

La flore vaginale initiale de nos patientes est atypique au regard des résultats publiés par Carroll, portant sur une population similaire, qui n'ont pas révélé de différence avec la flore usuelle au cours d'une grossesse. Il rapporte seulement 10% d'E. Coli (10).

Nous observons également une faible prévalence des UU (11,4 % de nos patientes). Ce germe est présent au niveau vaginal chez 48 à 80% des femmes d'après les données publiées par Cassel (11). C'est le germe le plus fréquent au niveau du liquide amniotique et du placenta en cas de RPMAT : 68% des cas dans la revue de Carroll (10, 12). Il nous est difficile d'expliquer la faible prévalence de l'UU lors des prélèvements initiaux dans notre série. Nous déplorons de n'avoir pu évaluer les conditions de réalisation des prélèvements compte tenu du caractère rétrospectif de ce travail.

- *E. Coli et latence*

Dans notre population, une latence longue (supérieure à 14 jours) semble être un facteur de risque de colonisation à E. Coli. Pour expliquer nos observations, nous émettons 2 hypothèses : la possibilité d'une sélection microbienne secondaire à l'antibiothérapie probabiliste ; un impact de l'alitement prolongé sur la stase urinaire. La rareté des publications sur l'écologie microbienne en phase de latence rend difficile l'interprétation de tels résultats.

- *Limite des PV*

La mise en culture du liquide amniotique n'est en général pas systématique en cas de RPMAT. Si l'on considère la physiopathologie de l'infection intra-utérine, les prélèvements vaginaux devraient être un reflet de la colonisation intra-amniotique. En effet, dans un contexte de RPMAT, celle-ci se fait par

voie ascendante, suivant 4 stades : vaginose bactérienne, infection déciduale, infection intra-amniotique, infection fœtale. Hypothèse soutenue par le fait que les germes identifiés en cas d'IMF sont présents dans le tractus génital (13). Toutefois, dans l'étude de Carroll (10) comparant les germes mis en évidence au PV, dans le liquide amniotique et à la ponction de sang de cordon, le taux de faux positifs s'élève à 56%. A l'inverse, les germes présents dans le liquide amniotique le sont aussi au niveau vaginal, dans 75% des cas. Les prélèvements vaginaux sont un reflet imparfait de l'infection intra-utérine. Que penser de la fréquence élevée d'E. Coli dans les prélèvements de notre population et du retentissement de ce germe habituellement rare dans le milieu intra-amniotique (0,6 à 7,9%) ? (14).

Les méthodes diagnostiques usuelles basées sur la mise en culture des prélèvements ont une sensibilité de détection, notamment de l'UU, faible. Dans l'étude de Yoon la mise en culture simple de liquide amniotique est même négative dans 40% des cas d'invasions microbiennes à UU authentifiées via la PCR (15). Ce manque de sensibilité pourrait en partie expliquer la faible prévalence de l'UU dans les prélèvements initiaux de notre population. En effet cette prévalence augmente si l'on considère les patientes bénéficiant de prélèvements de contrôle, et il est donc possible que cette particularité soit le fait d'un défaut de détection à l'admission. D'autant que la colonisation de l'endomètre par l'UU pourrait se faire précocement dans la grossesse, voir avant l'implantation (16, 17).

- L'antibiothérapie

L'efficacité de l'antibiothérapie a été démontrée dans les RPMAT, notamment par 2 études prospectives randomisées (18, 19). Elle permet de prolonger la latence avant accouchement, de diminuer la morbidité néonatale globale, la morbidité spécifique liée à l'âge gestationnel (syndrome de détresse respiratoire, oxygénothérapie, dysplasie broncho-pulmonaire, hyper bilirubinémie), la morbidité infectieuse néonatale et la morbidité maternelle. Plusieurs méta analyses confirment l'intérêt de l'amoxicilline et de l'érythromycine, l'association amoxicilline-acide clavulanique entraînant en revanche un sur-risque d'entérocolite nécrosante (4, 5).

Pour de nombreux auteurs, l'impact positif de cette antibioprofylaxie est lié au traitement de l'infection intra-utérine et foétale, réduisant ainsi l'inflammation intra-amniotique (1, 4, 5). Dans notre étude, le taux de prélèvements secondaires positifs est plus élevé que le taux initial. Outre le manque de sensibilité des techniques diagnostiques, on peut évoquer l'idée d'une colonisation et d'une persistance des germes malgré l'antibioprofylaxie. Cette hypothèse est corroborée par l'étude de Gomez (20), qui a mis en culture du liquide amniotique avant et après antibiothérapie, l'impact de cette dernière n'étant que très partiel sur l'éradication des germes, la prévention d'une colonisation et la survenue d'une inflammation du liquide. Dans l'étude de Gibbs, l'éradication, par une antibiothérapie, de l'E. Coli inoculé au niveau cervical chez des lapins, est inconstante (21). Le mode d'action des antibiotiques est d'autant plus obscur que la biodisponibilité de l'érythromycine au niveau intra-amniotique est très faible (3%) (22)

L'antibiothérapie probabiliste anténatale cible plus particulièrement le SGB (amoxicilline) et l'UU (érythromycine). De manière générale, l'invasion de la cavité amniotique par l'UU est associée à un pronostic de grossesse plus défavorable. Ce n'est pas le cas si le germe reste localisé au strictement au niveau du tractus génital inférieur (11). Toutefois le traitement d'un UU asymptomatique en cours de grossesse n'est pas corrélé à une réduction du risque de prématurité (23) Il est donc difficile de savoir s'il y a un intérêt à le traiter dans un contexte de RPMAT. A l'inverse, les cas de contamination des PV par E. Coli, bien que n'étant pas associés à un sur risque d'accouchement prématuré, pourraient avoir une valeur pathogène différente dans un contexte de RPMAT, et justifier un traitement spécifique (16, 24).

Nous constatons dans notre population un taux élevé de résistance des germes initiaux identifiés lors des prélèvements à l'antibiothérapie probabiliste habituellement proposée. Notre effectif de population reste trop faible pour mettre en évidence un lien statistique entre la sensibilité à l'antibiothérapie initiale et la latence. Il nous est difficile de proposer sur ces simples données un changement de classe d'antibiotique. Ce point particulier est en revanche d'importance, d'autant que le délai d'instauration de l'antibiothérapie pourrait avoir un impact sur l'évolution. Dans l'étude

de Fidel avec un model d'infection intra-utérine ascendante à E. Coli, l'administration dans les 12 heures permet de prolonger la grossesse et diminuer la morbidité néonatale, mais pas dans les 18 heures (25). Il est important à l'avenir de s'attacher à évaluer la valeur pathogène de chaque germe retrouvé dans un contexte de RPMAT et cibler ainsi l'antibiothérapie probabiliste.

- Resistance de l'E. Coli

Concernant plus particulièrement l'E. Coli, la proportion de germes sensibles à l'amoxicilline est faible par rapport aux 60% rapportés par les observatoires nationaux (ONERBA) sur les E. Coli communautaires urinaires, et ce même dans un contexte général d'augmentation des résistances de l'E. Coli à l'amoxicilline. On peut incriminer le terrain favorisant la RPMAT de ces patientes comme facteur de risque de portage de E. Coli résistant (consultations multiples, métrorragies du premier et deuxième trimestre, hématome sous membranaire, placenta praevia...).

- Chorioamniotite histologique

Une chorioamniotite histologique est présente chez 8 % de nos patientes, ce qui est faible par rapport aux 39% de lésions de CA histologique chronique observées par Kim chez des patientes après RPMAT (26). Pour Goldenberg, l'infection intra utérine est souvent chronique et la majorité des femmes ayant une chorioamniotite histologique n'ont pas d'autre symptôme que la RPMAT ou l'accouchement prématuré (13) S'il est admit que la prolongation de la période de latence est un facteur d'infection, les données de la littérature sont contradictoires sur un plan histologique : selon certains auteurs, il existe un lien entre une latence prolongée et la survenue d'une chorioamniotite histologique(27), tandis que d'autres ont publié des données inverses (28). Les lésions histologiques sont considérées comme un indicateur d'infection intra-utérine par certains auteurs, (23) bien qu'aucun lien n'ait pu être mis en évidence dans notre population. Pour d'autres, n'étant pas toujours associées à l'isolement d'un micro-organisme, elles peuvent avoir des causes non infectieuses (hypoxie fœtale, modification du pH du liquide amniotique, réponse immunologique aux tissus fœtaux (29).

- Infections materno-fœtales

Dans notre série, l'E. Coli est le seul germe incriminé dans la survenue d'IMF. En France, c'est le 2eme germe impliqué dans les IMF après le SGB, soit 36% des cas (9). Si les recommandations nationales d'une prophylaxie anténatale ont permis de diminuer les cas de sepsis néonatal à SGB, certaines études épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation de l'incrimination de l'E. Coli dans les IMF, notamment chez les enfants de petit poids de naissance (30-32). La littérature est contradictoire (33,34). Il y a peu de données sur l'écologie microbienne des IMF chez les enfants nés prématurément dans un contexte de RPMAT mais il semble que ce contexte soit un facteur favorisant la survenue d'une IMF à E. Coli.

La sensibilité de l'E. Coli à l'amoxicilline dans 40% des cas correspond peu ou prou aux données de la littérature (30, 31, 33). Pour certains auteurs, l'augmentation des résistances de l'E. Coli est une conséquence directe de la prophylaxie antépartum à l'amoxicilline, notamment lorsqu'elle est prolongée chez les enfants prématurés dans un contexte de RPMAT (30, 32, 33).

En cas de présence de micro-organismes à la culture du liquide amniotique, une bactériémie positive est mise en évidence chez 33% des enfants, contre 4 % le cas contraire (23). De manière générale, les sepsis néonataux sont une complication fréquente des RPMAT (6%) malgré l'antibiothérapie et aggravent le pronostic néonatal (3, 4).

Dans notre série, 5 nouveau-nés ont eu des prélèvements positifs à E. Coli et aucune infection prouvée n'a été constatée. Si ces cas répondent à la définition ANAES d'infection probable, il n'est pas possible d'exclure une simple colonisation dans ce contexte de prématurité, où la sensibilité des signes cliniques pour déterminer la présence d'une infection est faible(9).

Ces résultats restent alarmants, car il semblerait que la prophylaxie ait permis de prévenir les IMF à SGB, mais pas celles à E. Coli. Or la pathogénicité de l'E. Coli chez le nouveau né est importante : 38% de décès en cas de sepsis ou méningite (35).

Proposer une antibiothérapie anténatale plus active sur l'E. Coli aurait pour corollaire l'émergence de nouvelles résistances. Des données manquantes dans cette étude sont donc indispensables avant

d'aller plus loin dans cette direction. Il faut comparer le pronostic néonatal et la latence chez les populations de patientes porteuses d'E. Coli, selon sa sensibilité à l'amoxicilline instauré à l'admission. D'autre part, il faut réaliser une étude épidémiologique plus générale sur la prévalence des IMF dans le contexte particulier des RMPAT, tenant compte du spectre des germes mis en évidence. La problématique est d'autant plus délicate que le choix de l'antibiotique se porterait vers les céphalosporines, qui n'ont pas encore fait leur preuve dans les RMPAT, et que l'éradication de l'E. Coli en période prénatale n'est pas toujours possible.

VI CONCLUSION

Notre étude, en dressant le constat d'une faible sensibilité des germes aux antibiotiques probabilistes, n'a pas vocation à remettre en cause l'intérêt d'une telle prophylaxie. Elle insiste en revanche sur la problématique de l'évolution de l'écologie microbienne et des résistances, rendant indispensable une veille épidémiologique et l'évaluation de nouvelles classes d'antibiotiques. Peu d'études s'intéressent aux germes mis en évidence lors de la surveillance des patientes en phase de latence et à leur valeur pathogène dans ce contexte. Les attitudes thérapeutiques sont hétérogènes selon les praticiens, allant de la surveillance, à l'adaptation de l'antibiothérapie, voir à l'extraction fœtale ou déclenchement devant la présence de certains germes. Préciser les risques maternels et fœtaux liés à la présence au PV de tel ou tel germe permettrait d'homogénéiser les pratiques.

THESE SOUTENUE PAR : CAMILLE VERAN

TITRE : Ecologie microbienne urogénitale chez des patientes présentant une rupture prématurée des membranes avant terme : à propos de 35 cas

CONCLUSION

Le choix de l'antibiothérapie lors d'une rupture prématurée des membranes avant terme répond à des recommandations hétérogènes. Nous avons souhaité étudier l'écologie microbienne initiale et en phase de latence du tractus uro génital, et évaluer la sensibilité des germes à une antibiothérapie probabiliste courante. Nous avons pour cela exploité rétrospectivement 35 dossiers de patientes hospitalisées pour RPMAT à la maternité du CHU de Grenoble. Après avoir identifié la nature de la flore bactérienne présente sur différents prélèvements effectués chez ces patientes, nous nous sommes en particulier attachés à la sensibilité des germes à l'amoxicilline et à l'érythromycine. Nous avons relevé les cas de chorioamniotite histologique et d'infections materno-fœtales. Les principaux germes mis en évidence lors des prélèvements vaginaux et urinaires initiaux étaient l'E. Coli, le streptocoque B et l'uréaplasma. Le taux de résistance initial des patientes atteignait 47% pour une association amoxicilline et érythromycine. Une forte proportion d'Escherichia coli était mise en évidence lors de contrôles en phase de latence. Ce même germe, résistant dans 2 cas sur 3 à l'amoxicilline, était responsable de toutes les infections materno-fœtales. Les résultats de cette étude interpellent et soulignent l'intérêt qu'il y aurait à cibler plus spécifiquement l'Escherichia coli lors du choix d'une antibiothérapie anténatale, afin de réduire la fréquence des infections materno-fœtales. Une étude prospective sur une plus large population est nécessaire pour valider ces premières observations.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 27 Octobre 2010

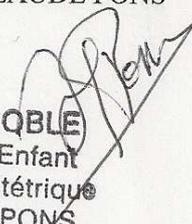
LE DOYEN

B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE

JEAN CLAUDE PONS



CHU de GRENOBLE
Hôpital Couple Enfant
Gynécologie-Obstétrique
Pr Jean-Claude PONS
Chirurgien des Hôpitaux

VII REFERENCES

- [1] Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):178-93.
- [2] Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC, Ecochard R, Claris O, Gaucherand P, et al. A prospective population-based study of 598 cases of PPRM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 1;121(2):164-70
- [3] Kayem G, Maillard F. Rupture prématurée des membranes avant terme : attitude interventionniste ou expectative ? *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;37(4):334-41.
- [4] Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001058.
- [5] Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1051-7.
- [6] ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):1007-19.
- [7] Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N, Boucher M, Castillo E, Cormier B, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):863-7, 868-74.

[8] Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce

ANAES. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante.

J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2003;32(1):68-74

[9] Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né.

Anaes. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante.

Arch Pediatr. 2003;10(5):489-96.

[10] Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaidis KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes.

Br J Obstet Gynaecol. 1996;103(1):54-9.

[11] Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns.

Clin Microbiol Rev. 1993;6(1):69-87.

[12] Witt A, Berger A, Gruber CJ, Petricevic L, Apfalter P, Worda C, et al. Increased intrauterine frequency of *Ureaplasma urealyticum* in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*.

2005;193(5):1663-9

[13] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J*

Med. 2000;18;342(20):1500-7.

[14] Pasquier JC, Doret M. Les complications et la surveillance pendant la période de latence après une rupture prématurée des membranes avant terme : mise au point. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37(6):568-78.

[15] Yoon BH, Romero R, Kim M, Kim EC, Kim T, Park JS, et al. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1130-7.

[16] Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(4):589-600.

[17] Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Conner M, Goepfert AR. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):739-45.

[18] Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA.* 1997 Sep 24;278(12):989-95.

[19] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001;357(9261):979-88

- [20] Gomez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(2):167-73.
- [21] Gibbs RS, Davies JK, McDuffie RS Jr, Leslie KK, Sherman MP, Centretto CA, et al. Chronic intrauterine infection and inflammation in the preterm rabbit, despite antibiotic therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):234-9.
- [22] Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG.* 2000;107(6):770-5.
- [23] Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(1):3-13.
- [24] Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med.* 1995;28;333(26):1737-42.
- [25] Fidel P, Ghezzi F, Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Cutright J, Wolf N, et al. The effect of antibiotic therapy on intrauterine infection-induced preterm parturition in rabbits. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14(1):57-64.
- [26] Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol.* 2010 ;23(7):1000-11.

[27] McElrath TF, Allred EN, Leviton A; Development Epidemiology Network Investigators. Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at <28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):794-8.

[28] Ghidini A, Salafia CM, Minior VK. Lack of relationship between histologic chorioamnionitis and duration of the latency period in preterm rupture of membranes. *J Matern Fetal Med.* 1998;7(5):238-42

[29] Miyazaki K, Furuhashi M, Matsuo K, Minami K, Yoshida K, Kuno N, et al .Impact of subclinical chorioamnionitis on maternal and neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(2):191-7

[30] Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics.* 2008;121(4):689-96.

[31] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;25;347(4):240-7.

[32] Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(4):201-13.

[33] Kuhn P, Dheu C, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):479-87

[34] Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics.* 2001;108(5):1094-8

[35] Blond MH, Gold F, Pierre F, Quentin R, Aujard Y. Infection bactérienne néonatale par contamination materno-foetale : pour un changement de paradigme ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2001;30(6):533-5

Tableau 1 : répartition des germes aux prélèvements vaginaux(PV) et examen cytobactériologique urinaires (ECBU) initiaux et secondaires.

	PV initial		ECBU initiale		PV secondaire		ECBU secondaire	
	n=35 patientes		n= 35 patientes		n=17 patientes		n=17 patientes	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Stérile	21	60	32	91.4	4	23.5	7	41.2
Escherichia Coli	6	17.4	2	5.8	4	23.5	8	47.1
Ureaplasma urealyticum	4	11.4	0	0	6	35,3	0	0
Streptocoque agalactie	4	11.4	0	0	0	0	1	5.9
Staphylocoque aureus	1	2.9	0	0	1	5.9	0	0
Entérocoque faecalis	1	2.9	0	0	3	17.6	0	0
Mycoplasme	1	2.9	0	0	0	0	0	0
Klebsielle	0	0	1	2.9	4	23.5	2	11.8
Streptocoque autre stéréotype que B	0	0	0	0	2	11.8	0	0



SERMENT D'HIPPOCRATE

Qui diis memorem laudes, repetamque fideles
 Ingenij dotes, Hippocraticisque decus.
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,
 Certius an quis te tradidit artis opes?

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.