

**Portage vaginal d'entérobactéries chez les patientes
ayant une rupture prématurée des membranes entre
24SA et 34SA et risque infectieux chez le nouveau-né**

Marion Merello

► **To cite this version:**

Marion Merello. Portage vaginal d'entérobactéries chez les patientes ayant une rupture prématurée des membranes entre 24SA et 34SA et risque infectieux chez le nouveau-né. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01634212>

HAL Id: dumas-01634212

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01634212>

Submitted on 13 Nov 2017

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.

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline Gynécologie Obstétrique**

Présentée et soutenue publiquement
le 03 mars 2017 à Nice

Par MERELLO MARION
Née le 09 septembre 1988

**PORTAGE VAGINAL D'ENTEROBACTERIES CHEZ LES PATIENTES
AYANT UNE RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES
ENTRE 24SA ET 34SA
ET RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE NOUVEAU NE**

JURY

<u>Président</u> :	Pr André BONGAIN	PU-PH Université Nice-Sophia Antipolis
<u>Directeur de thèse</u> :	Pr Raymond RUIMY	PU-PH Université Nice-Sophia Antipolis
<u>Membres</u> :	Pr Etienne BERARD	PU-PH Université Nice-Sophia Antipolis
	Dr Sergio ELENI DIT TROLLI	PH Université Nice-Sophia Antipolis

Remerciements

Au Jury :

A Monsieur le Professeur Bongain,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour ces années de formation à vos côtés pendant mon internat. Je vous prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Ruimy.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir accompagnée tout au long de ces trois années de préparation et de toujours avoir été disponible pour répondre à mes questions et préoccupations. J'espère que ce travail répond à vos attentes.

A Monsieur le Professeur Berard.

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Dr Eleni dit Trolli.

Merci d'avoir été disponible pour la réalisation de la partie pédiatrie de cette thèse, d'avoir répondu à mes nombreuses questions et de votre gentillesse.

A ma famille :

Mes parents, merci d'avoir été là pour moi en toutes circonstances, merci pour votre soutien infaillible durant ces longues années d'études pas toujours évidentes. Vous avez toujours soutenu et respecté mes choix. J'espère que vous êtes fiers de moi.

Patrice et Sandrine, vous avez toujours été d'un très grand soutien pour moi tout au long de mon parcours, que ce soit dans les bons moments comme les moins bons, je sais que je pourrai toujours compter sur vous et que vous êtes fiers de moi car maintenant je serai le Dr House de la famille. Ça vaut bien une bonne bouteille de Montrachet à mettre de côté pour re-fêter ça mi mai ;))

Marraine et Gaby, c'est chez vous que je me réfugie pour manger un bon carry poulet et prendre une bonne dose de rigolade. Vous êtes toujours de bon conseil. Vous êtes ma famille d'adoption.

Tata Maryse et Tonton Fernand, merci à vous d'avoir été là et de m'avoir préparé des bons petits plats pendant mes années de P1 et de toujours aussi bien prendre soin de moi maintenant.

Mes grands-parents, qui ne seront pas avec nous ce soir pour célébrer cet événement. Je pense fort à vous.

Mes frères et sœurs, Clara, Charlotte, Anton et Morgan. Je serais toujours là pour vous. Croyez en vos rêves ... infirmière, avocate, footballeur... allez jusqu'au bout et rendez nous fiers ☺

A Lisel, ma belle maman, qui est toujours de bon conseil quand on a besoin d'elle. J'espère que l'arrivée du petit nouveau dans la famille nous permettra de nous voir plus souvent.

A Patrick, quoi qu'il se passe je sais que je suis ta « fille de cœur ».

Ma belle famille, Claire, Dominique et Anne Laure. Merci de m'avoir accueillie aussi facilement chez vous. C'est toujours un plaisir. Bientôt une petite plongée en famille pour fêter ça !

David Emmanuel, ma moitié. Il n'y a pas meilleur mot pour te définir. Tu es celui qui a tout chamboulé dans ma vie et je t'en remercie. Merci de partager ma vie chaque jour, d'être là pour moi, pour nous et bientôt pour notre fils. Tu seras un papa merveilleux. Je t'aime plus que tout.

A mes amis :

Alexia, Faustine, Jenny, Julie, PJ, Romain, Valerian

Mesdemoiselles et (futures) mesdames ...quelle histoire !!! Cela fait maintenant 7 ans que vous faites partie de ma vie. On ne s'ennuie jamais avec vous : fous rires, joie, larmes, parfois disputes ... on ne fait pas les choses à moitié nous ! Une chose est sûre, quel que soit ce qui nous attend dans les années futures, vous êtes irremplaçables dans mon cœur. Et vous messieurs, vous méritez toute notre gratitude et notre respect pour nous supporter (ce qui n'est pas une mince affaire soyons sincères !). Cette belle amitié de groupe, qui se façonne au fil du temps, est un vrai cadeau dont on doit prendre soin. Et surtout n'oubliez jamais que « le vendredi c'est martini » .

Marie M, depuis 7 ans que nous sommes amies, nous en avons partagé des choses ! Un nombre considérable de bols de thé pendant nos après-midi révision pour l'ECN, ne parlons pas du nombre de martinis ça ferait désordre, en passant par nos petites journées plages et bien d'autres moments... Tu es bien loin maintenant (oui Strasbourg c'est limite le pôle Nord ;)) mais la distance ne change en rien notre amitié. Reste comme tu es avec ce grain de folie qui me plaît tant.

Géraldine et Alex, que de chemin parcouru pour nous tous depuis ce fameux stage au CAP à Marseille ! C'est toujours un plaisir de vous voir. Je vous souhaite plein de bonheur avec votre poupette qui va beaucoup vous occuper dans les prochains mois !

Toute la folle équipe de nos jeunes années médecine : **César**, le seul et unique roux de mon cœur, **Laura, Poubie, Delphine, Arty, Philou et JV**, merci pour ces belles années passées à faire la fête, à bosser à Humanice et à se serrer les coudes pendant les quelques semaines de révisions acharnées. On est toujours là !!! Je suis très heureuse que l'on soit amis.

A mes amis de faluche : **john**, mon parrain, **adri et kro**. Les années passent et c'est toujours un plaisir de se retrouver. Maintenant on est des gens sérieux ☹ Prochaine étape mariage, naissance... on a bien vieilli quoi ! Mais on s'en fout.

Olivier, mon petit Bambino. J'aurais aimé te voir ce soir mais la distance nous en empêche. Malgré tout, toi et moi, c'est une belle amitié qui s'est liée pendant notre P2. Tellement forte qu'on a même fini par habiter ensemble ! Je ne sais pas qui a dû supporter l'autre pendant un an (sûrement les deux ☹) mais cela nous fait de beaux souvenirs. Merci pour les vacances en Guadeloupe, à refaire dès que possible.

Amélie, une amitié récente mais solide. Nous partageons beaucoup de points communs et tu es une fille que j'apprécie énormément. Je te souhaite de réussir ton beau projet professionnel, je ne me fais pas d'inquiétude pour le reste, et qui sait peut-être un jour nous travaillerons côte à côte.

Laurène, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci d'avoir bossé avec moi sur ce travail, de m'avoir conseillée et soutenue. Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite.

A toute l'équipe de **l'internat de Fréjus pour le semestre de novembre 2015 à mai 2016**. Six mois passés avec vous, 6 mois de soirées, de rigolade, de pancakes, de cinémas, de tisanes comme des mamies le soir (spéciale dédédé, amélie et anissa). Une soirée Noël haute en rebondissements et un nouvel an super sympa. Une peinture de départ « culottée ». Ce semestre avec vous fut le début d'une nouvelle vie... gros bisous à tous de « maman ».

Aux personnes avec qui j'ai pu travailler :

Dr Blandine Courbière qui m'a donné envie de faire cette belle spécialité pendant mon externat à Marseille.

Magali, Merci pour ce semestre au GRE que j'ai beaucoup apprécié, pour ta disponibilité que ce soit pour le travail ou pour le suivi de ma grossesse et pour ta gentillesse.

Dr Casagrande ainsi que toute l'équipe médicale de la réanimation néonatale de l'Archet. Merci de votre disponibilité et de votre aide pour la réalisation de la partie pédiatrie de cette thèse.

Dr Cagnat , Merci à vous d'avoir relu mon travail et de m'avoir donné des pistes pour l'améliorer.

A l'équipe du CHU de l'Archet, pour ces folles nuits de garde où l'on ne s'ennuie jamais. Aux sages femmes et infirmières avec qui j'ai pu travailler.

A l'équipe de Draguignan qui m'a chouchoutée pendant mon stage. A **Pauline, Vanessa et au Dr JY Diquelou**, je vous suis très reconnaissante pour ce compagnonnage, j'ai tellement appris à vos côtés.

A l'équipe d'Antibes, médecins, sages femmes et secrétaires. Mention spéciale pour **Sandrine et Françoise**.

A l'équipe de chirurgie viscérale de Fréjus et surtout à **Mme Miossec**... vous êtes une femme formidable. Je vous remercie de votre soutien durant mon semestre dans votre service.

A l'équipe de Grasse : Marie, Nicolas, Mme Achor, Mme Vergnet, Mr et Mme Azuar, Mr Tiberghien, Mr Reboul. Aux sages femmes, puer et aides soignantes de la salle de naissance, aux infirmières du bloc vous n'allez pas vous débarrasser de moi comme ça ! Je reviens bientôt

A l'équipe de la PMA du CHU, Véronique, Imene, Samir, Mauricette, Mr Lizan, Valérie, Marine, Solenne, Clélia, Charlotte, Jelila, Fifi, Cathy, Coco, Emeline, les secrétaires, les biologistes et les techniciens du labo. Merci pour votre bonne humeur, c'est un plaisir de travailler vous. J'apprends beaucoup à vos côtés pour cette nouvelle facette de la gynécologie qui m'était encore inconnue.

Prof dédé, pour toutes ces journées et soirées passées ensemble pendant 6 mois à l'internat, pour ton soutien dans les moments difficiles, pour les bonnes parties de rigolade pendant nos astreintes et tout le reste...

Inès, ma petite louloute, pour ta bonne humeur permanente quelle que soit la situation.
« Maman » sera toujours là si tu as besoin

Sarah, pour ce semestre de PMA. Pour me faire découvrir (ou pour me torturer ?) le matin dans la voiture ta musique préférée, pour ta franchise et ta bonne humeur. Je te souhaite plein de bonnes choses pour ta future vie de maman. J'espère avoir pu t'apporter un peu de ma « zénitude ».

Sam, pour nos longues discussions extra professionnelles et pour ton investissement dans notre internat; **Louise et Fanny**, pour votre gentillesse et votre bonne humeur, **Chris, Elodie, Emilie, Justine, MT, Vincent** et les plus jeunes avec qui je n'ai pas encore eu l'occasion de travailler.

A mon grand père René, je pense à toi souvent, je sais que de la haut tu es fier de moi..... Je n'ai pas lâché, même si cela n'a pas toujours été évident et comme à chaque étape importante, je sais que tu es près de moi....cette thèse est pour toi.

TABLE DES MATIERES

Introduction	page 8
Matériels et Méthodes	page 10
Résultats	page 16
Discussion	page 19
Conclusion	page 22
Tableaux	page 23
Bibliographie	page 25

PORTAGE VAGINAL D'ENTEROBACTERIES CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES ENTRE 24SA ET 34SA ET RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE NOUVEAU NE

Authors : Marion Merello¹, Laurène Lotte ^{2,5}, Gonfrier Sébastien^{4,5}, Sergio Eleni dit Trolli^{4,5}, Florence Casagrande^{4,5}, André Bongain^{1,5}, Ruimy Raymond^{2,5}

¹*Department of Obstetrics and Gynecology at Nice Academic Hospital, France*

²*Department of Bacteriology at Nice Academic Hospital, France*

³*Department of Geriatrics at Nice Academic Hospital, France*

⁴*Department of Pediatrics at Nice Academic Hospital, France*

⁵*Nice Côte d'Azur University, Nice, France*

#Corresponding author : Pr Raymond RUIMY

Laboratoire de Bactériologie

Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice,

Hôpital de l'Archet II,

151 route de Saint Antoine de Ginestière CS 23079 06202 Nice Cedex 3, France

Tel: 33 (0) 4 92 03 62 14,

Fax: 33 (0) 4 92 03 59 52

E-mail: ruimy.r@chu-nice.fr

Mots clés : rupture prématurée des membranes, bilan infectieux néonatal, prélèvement vaginal, entérobactéries

Introduction

La rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) survient dans 2 à 3% des grossesses. Elle représente environ un tiers des naissances prématurées et explique 20% de la mortalité périnatale¹. Ses causes apparaissent multifactorielles. L'infection semble avoir un rôle important, tant comme conséquence que comme cause. D'une part, certains germes, producteurs de collagénases, mucinases et protéases pourraient affaiblir l'amnios et le chorion et provoquer leurs ruptures. D'autre part, l'infection, qui a souvent lieu par voie ascendante, pourrait se produire secondairement à la rupture des membranes et conduire notamment à une chorio-amnionite². En effet, en cas de RPM avant 37 SA, il existe dans environ 50% des cas une inflammation infra-clinique du liquide amniotique³. La prématurité est une conséquence quasi constante et le principal risque, qui peut alourdir le pronostic, est le risque infectieux⁴. Concernant les RPM entre 24 et 34 SA, la prise en charge repose sur la mise en place d'une antibiothérapie associée à une tocolyse et une corticothérapie comme le recommande l'Agence française Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)⁵, de même que l'American Congress of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)⁶ aux Etats Unis et le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)⁷ au Royaume-Uni. La corticothérapie favorise la maturation pulmonaire fœtale pour réduire le taux de détresse respiratoire. L'antibiothérapie a pour but de diminuer la mortalité infectieuse néonatale. En l'absence d'allergie à la pénicilline, l'amoxicilline est l'antibiotique préconisé en première intention et ce jusqu'au résultat du prélèvement vaginal. Le traitement antibiotique devra selon les résultats bactériologiques et les signes cliniques d'infection maternelle ou fœtale être interrompu ou adapté aux bactéries isolées⁵. En cas d'allergie, une céphalosporine ou un macrolide seront prescrits, Cependant, les recommandations de l'ANAES, anciennes de 15 ans, apparaissent obsolètes et incomplètes quant à l'antibiothérapie. En effet, l'utilisation de l'amoxicilline en première intention est dirigée contre *Streptococcus agalactiae* ou du groupe B (SGB) qui est systématiquement sensible mais s'avère le plus souvent inadaptée notamment en cas de présence d'entérobactérie comme *Escherichia coli* dont la résistance à l'amoxicilline concerne 35 à 65% des souches. De même, pour d'autres entérobactéries plus rarement retrouvées dans le prélèvement vaginal comme *Klebsiella pneumoniae* ou *Enterobacter cloacae*, l'amoxicilline est inefficace car ces espèces y sont naturellement résistantes. De plus, l'adaptation de l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques du prélèvement vaginal est conditionnée à la présence de signes cliniques d'infection maternelle ou fœtale. Or, il existe un portage vaginal asymptomatique d'*E. coli* chez la femme enceinte atteignant 24 à 31%⁸ des cas, proche de celui du SGB⁹. De plus, *E. coli* est

responsable à lui seul de 80% des infections néonatales chez les prématurés¹⁰. En conséquence, les recommandations de l'ANAES laissent plusieurs possibilités de protocoles d'antibiothérapie comme il a été récemment montré dans les différentes maternités en France¹³. Devant ce constat, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques microbiologiques des PV réalisés dans le contexte de RPM entre 24 et 34 SA afin d'évaluer si la présence d'entérobactéries résistante à l'amoxicilline au sein du microbiote vaginal est prédictive d'un risque infectieux néonatal précoce.

Matériels et Méthodes

Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice (maternité de niveau 3) entre le 16 mars 2014 et le 03 mai 2015. L'inclusion a été réalisée en salle de naissance, soit lors d'une consultation inopinée de la patiente pour suspicion de RPM, soit lors de l'admission de la patiente suite à un transfert in utero organisé dans le cadre du réseau régional de soins périnataux en cas de RPM avérée. Le recueil des données a été réalisé par analyse des dossiers médicaux papiers et informatiques pour les accouchements effectués au CHU de Nice et par enquête téléphonique pour ceux effectués dans les maternités du réseau régional de soins périnataux.

Inclusion des patientes et collection de données :

Les patientes majeures, présentant une RPM entre 24 et 34 SA, que leur grossesse soit singleton ou multiple ont été incluses. La RPM avant 24 SA et après 34 SA constituait un critère de non inclusion car la prise en charge à ces termes diffère sur de nombreux points.

Les données concernant la mère étaient recueillies à l'admission et à l'accouchement.

Il s'agissait de la gestité, la parité, les antécédents de prématurité (et à quel terme), le type de grossesse (singleton ou gémellaire) et le terme lors du diagnostic de la RPM et lors de l'accouchement en SA, de la durée de latence (délai entre le diagnostic de RPM et l'accouchement) en jours, de la voie d'accouchement, de la maternité de naissance et du bilan infectieux maternel le plus proche de l'accouchement (Protéine C-Réactive (CRP) et numération leucocytaire).

Bilan infectieux néonatal :

Les données concernant le nouveau-né étaient recueillies de la naissance aux 72 premières heures de vie. Il s'agissait du terme de naissance et du sexe du nouveau-né, de la nécessité ou non de transfert en médecine néonatale, de la suspicion ou non de la présence d'une infection materno-fœtale en fonction de la symptomatologie de l'enfant et du bilan infectieux précoce (liquide gastrique, CRP à 12 heures de vie et hémocultures), et enfin de la viabilité de l'enfant à 72h de vie. Le diagnostic d'infection néonatale s'établit sur un ensemble de critères anamnestiques, cliniques et biologiques.

Critères anamnestiques :

Ces critères ont été rapportés dans les recommandations de septembre 2001. L'existence d'un de ces critères nécessite une surveillance clinique rapprochée pendant les 24 premières heures.

Ils se divisent en deux catégories :

→ **Critères majeurs** : fortement liés à une infection néonatale, peu fréquents (<5%) à l'exception du portage vaginal (10 à 15%) (grade A)

- Tableau évocateur de chorio-amnionite
- Jumeau atteint d'une infection materno-fœtale
- Température maternelle avant ou en début de travail > 38°C
- Prématurité spontanée < 35 SA
- Durée d'ouverture de la poche des eaux > 18h
- Rupture prématurée des membranes < 37SA
- En dehors d'une antibioprofylaxie maternelle complète : un antécédent d'infection materno-fœtale à SGB, un portage vaginal de SGB chez la mère, une bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse

→ **Critères mineurs** : peu liés à une infection néonatale mais relativement fréquents (grade B)

- Durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux > 12h mais < 18h
- Prématurité spontanée < 37SA mais > 35 SA
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal ou asphyxie fœtale non expliquée
- Liquide amniotique teinté ou méconial

Critères cliniques d'infection néonatale précoce :

Les signes cliniques d'infection sont peu spécifiques au cours de la période néonatale précoce. Néanmoins, une infection doit être évoquée chez le nouveau-né qui va mal, sans raison apparente ou qui présente les signes suivants :

- Une instabilité thermique : fièvre supérieure à 37.8°C ou hypothermie inférieure à 35°C ou, en cas de réglage automatique d'un incubateur, modification de la température de régulation
- Des anomalies hémodynamiques : teint gris, tachycardie supérieure à 180 battements par minute ou au contraire bradycardie inférieure à 180 battements par minute, hypotension artérielle inférieure à moins de 2 dérivations standards, allongement du temps de recoloration

- Des signes respiratoires : tachypnée, geignements, dyspnée, apnée, détresse respiratoire inexpliquée
- Des signes neurologiques : hypotonie, somnolence, troubles de conscience, convulsion, fontanelle tendue
- Des signes cutanés : purpura, éruption

Bilan biologique d'infection néonatal précoce :

La protéine C réactive (CRP)

Du fait de sa cinétique tardive, le dosage de la CRP est essentiellement contributif après la 12^{ème} heure de vie (grade A). En fonction du contexte clinique, si le taux de CRP est normal ou modérément élevé (inférieur à 30), la répétition du dosage permet de différencier les faux négatifs (nouveau-nés infectés avec culture négative) des vrais négatifs (grade A). En l'absence d'argument clinico-bactériologique, une élévation modérée isolée de la CRP n'est pas un critère suffisant pour débiter une antibiothérapie mais impose une surveillance de l'enfant.

Liquide gastrique

L'analyse du liquide gastrique comprend l'examen direct et la culture. L'examen direct est réalisé sur un frottis du liquide gastrique et la lecture des cultures se fait après une incubation de 24 à 48 heures.

Les examens directs du liquide gastrique sont considérés comme positifs dès lors que l'on observe un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques (grade A).

La culture des prélèvements de liquide gastrique permet de mettre en évidence une colonisation du nouveau-né. Sa positivité n'implique pas une infection mais constitue un facteur de risque d'infection.

C'est pour cette raison que la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive de cet examen sont modestes mais en revanche sa valeur prédictive négative est bonne (grade A).

Les hémocultures

L'hémoculture est l'examen de référence pour confirmer l'infection néonatale. Elle est réalisée sur une veine périphérique ou par l'intermédiaire d'un cathéter ombilical. Elle est incubée au moins 5 jours mais la majorité des bactéries causes de sepsis néonatal est détectée en moins de 48 heures.

Classification ANAES de l'infection bactérienne materno-fœtale :

L'ANAES a défini selon certains critères les termes d'infection bactérienne materno-fœtale certaine, probable, possible et de colonisation.

Infection certaine :

Infection prouvée par au moins un prélèvement d'un germe dans un site normalement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien, poumon, urines), en pratique hémoculture ou culture du liquide céphalo-rachidien positive.

Infection probable :

Infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, et documentée par un ou des prélèvements microbiologiques périphériques positifs à un seul germe pathogène.

Infection possible :

Infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique mais non documentée par un ou des prélèvements microbiologiques.

Colonisation :

Présence d'un germe dans un prélèvement périphérique sans signe clinique ni biologique.

Constitution des groupes de nouveau-nés selon la suspicion d'infection bactérienne materno-fœtale (IMF) :

Nous avons choisi de réaliser notre étude en intention de traiter. Nous avons donc constitué deux groupes de nouveau-nés selon les critères ANAES :

- Un premier groupe de nouveau-nés avec une suspicion forte d'IMF regroupant les infections certaines et probables et qui, par conséquent, ont tous été traités par antibiothérapie.
- Un second groupe de nouveau-nés avec une suspicion faible d'IMF regroupant les infections possibles et contaminations.

Dans notre étude, la CRP est considérée comme positive quand elle est supérieure ou égale à 30 mg/L.

Analyses bactériologiques des prélèvements vaginaux, endocervicaux et amniotiques :

La notion de RPM était précisée sur le dossier des patientes ainsi que sur les bons de prescription des prélèvements vaginaux (PV) envoyés en bactériologie au moyen d'une étiquette dédiée. Dans notre service d'Obstétrique, le PV est réalisé à l'admission au moment de la RPM (PVa) afin de rechercher des bactéries à haut risque d'infections materno-fœtales (IMF) que sont SGB, *E. coli*, *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*⁵. Puis durant toute la durée de l'hospitalisation, un prélèvement bactériologique (endocol ou liquide amniotique) est réalisé chaque semaine selon le protocole du service (PLa). En effet, au cours de l'hospitalisation il n'est pas réalisé de prélèvement vaginal, mais un prélèvement d'endocol ou de liquide amniotique. En pratique, le prélèvement de liquide amniotique est réalisé pendant l'examen au spéculum par la sage-femme, s'il s'écoule du col elle le prélève directement dans le vagin, sinon elle effectue un prélèvement d'endocol. Selon les résultats du PVa et des PLa, les patientes sont réparties en deux groupes. Le premier groupe (G1) comprend les patientes dont le PVa et les PLa n'ont jamais été positifs à entérobactérie et les patientes dont le PVa était positif à entérobactérie sensible à l'amoxicilline. Le second groupe (G2) comprend les patientes avec un PVa positif à entérobactérie résistante à l'amoxicilline et les patientes dont les PVa étaient négatifs à entérobactérie mais dont les PLa étaient positifs à entérobactérie. Lors de l'hospitalisation, un traitement antibiotique par amoxicilline (1 gramme, 3 fois par jour per os) était instauré jusqu'au résultat bactériologique du PV (soit 48 à 72h après le prélèvement). Selon le résultat du PVa, le traitement par amoxicilline est poursuivi ou arrêté. Si le PVa était positif à SGB ou à une entérobactérie sensible à l'amoxicilline, l'amoxicilline était poursuivie pour une durée totale de 7 jours. Dans tous les autres cas, l'amoxicilline était arrêtée définitivement, sans aucune adaptation thérapeutique quel que soit le résultat de l'antibiogramme.

Analyses bactériologiques et techniques :

Un état frais et une coloration de Gram sont réalisés sur tous les prélèvements vaginaux, endocervicaux et de liquide amniotique reçus au laboratoire. L'état frais permet une estimation semi-quantitative des leucocytes, des hématies et des cellules épithéliales et la recherche de levures et de *Trichomonas vaginalis*. La coloration de Gram permet de semi-quantifier les bactéries du prélèvement et, pour les prélèvements vaginaux d'estimer le score de Nugent qui établit un profil de flore vaginale (de "normale" à "vaginose") en fonction de la quantité relative des lactobacilles et de *Gardnerella vaginalis* et *Mobiluncus sp.* La mise en culture du prélèvement vaginal est réalisée sur trois milieux différents : sur gélose enrichie au sang de

mouton (Oxoid, Dardilly, France), incubée 48 h à 37°C en atmosphère aérobie, sur gélose chocolat Polyvitex (Oxoid), permettant la croissance de germes exigeants en culture type *H. influenzae*, incubée 48h à 37°C en atmosphère enrichie en CO₂ et sur gélose Drigalski (Oxoid), sélective des bacilles à Gram négatif, incubée 24h à 37°C en atmosphère aérobie, afin d'identifier facilement les différentes entérobactéries. Les bactéries isolées en culture sont identifiées par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ionization-Time of flight), grâce à un automate MicroFlex LT utilisant la base de données Biotyper v2.3 (Brüker Daltonics). Sur ces prélèvements, identifiés au préalable par l'étiquette "RPM", des antibiogrammes sont réalisés systématiquement pour le SGB et les entérobactéries. Ils sont effectués sur milieu Mueller-Hinton (MH) pour les entérobactéries et sur MH au sang pour le SGB, par diffusion en milieux gélosés et les diamètres critiques d'inhibition sont définis selon les recommandations 2014 du CASFM-EUCAST¹¹.

Analyse statistique :

Les données ont été recueillies sur Excel et analysées à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistics 21. Les tests du Chi² et de Student ont été utilisés. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque $p < 0,05$.

Résultats

Caractéristiques cliniques des patientes :

Pendant la période d'étude, 76 patientes ont été recrutées dont 9 exclues secondairement (8 par absence de PV à l'entrée et une pour suspicion d'infection materno-fœtale herpétique). Les 67 patientes incluses ont un âge moyen de 32,4 ans (+/- 6,1 ans) et 31 (46%) sont primipares. Selon les résultats du PVa et PLa, elles sont réparties pour 29 d'entre-elles dans le groupe G1 (patientes dont le PVa et les PLa sont négatives à entérobactérie et les patientes dont le PVa était positif à entérobactérie sensible à l'amoxicilline) et 38 dans le groupe G2 (patientes avec un PVa positif à entérobactérie résistante à l'amoxicilline et les patientes dont les PVa étaient négatifs à entérobactérie mais dont les PLa étaient positifs à entérobactérie). Les deux groupes de patientes sont comparables sur l'âge, la parité, le terme de la RPM, les antécédents de prématurité, le terme médian au moment de l'accouchement et sur la durée de la latence entre rupture et accouchement. Nous observons seulement une plus grande proportion de grossesses gémellaires dans le groupe 1 (27.6% versus 5.3%, $p = 0.01$) (Tableau I).

Résultats bactériologiques des PVa et PLa :

A l'admission, les PVa effectués chez les 67 patientes incluses mettent en évidence la présence de germes susceptibles d'entraîner une infection materno-fœtale dans 31(46.3%) cas. Il s'agissait de 22(71%) entérobactéries seules, 4(12.9%) SGB seuls, 1(3,2%) *Staphylococcus aureus* et 4(12,9%) SGB associés à une entérobactérie.

Chez les patientes du groupe 1 (n=29), 10 patientes (34.5%) sont colonisées par une bactérie à risque. Les entérobactéries, uniquement des *E.coli*, sont les principales bactéries retrouvées (7/29, 24.1%) devant SGB retrouvé chez 2 (6.9%) des patientes et *S. aureus* retrouvé chez 1 seule patiente (Tableau II)

Chez les patientes du groupe 2 (n=38), 21 patientes (55.3%) ont un PVa positif à au moins une bactérie à risque dont 44.7% des patientes par une seule catégorie de bactérie à risque et 10.6% par deux catégories de bactéries à risques. Comme dans le groupe 1, les entérobactéries occupent la première place et sont retrouvées chez 50% des patientes (19/38) devant SGB qui n'est présent que chez 15.8% des patientes (Tableau II). Comme dans le groupe 1, *E. coli* est la première entérobactérie retrouvée (12/15) puis *K. pneumoniae* (3/15).

Parmi les patientes porteuses d'entérobactéries, 18/22 (81.8%) sont résistantes à l'amoxicilline : 14 *E.coli*, 3 *K. pneumoniae* et 1 *E. cloacae*. Ces patientes font parties du groupe 2 par définition.

Au cours de l'hospitalisation, les patientes du groupe 1 qui sont au départ colonisées à SGB, *S. aureus* ou entérobactérie sensible à l'amoxicilline perdent leur colonisation après traitement par amoxicilline. De même, les patientes du groupe 2 initialement porteuses de SGB ne sont plus colonisées par la suite. A contrario, les patientes initialement colonisées par une entérobactérie résistante à l'amoxicilline restent porteuses au cours de l'hospitalisation. Chez les patientes du groupe 2, l'acquisition au cours de l'hospitalisation d'une entérobactérie résistante est retrouvée chez 20/22 (90.9%) patientes et d'une entérobactérie sensible chez 2/22 (9.1%) patientes. A noter qu'une patiente a eu un PVa positif à *E. coli* sensible à l'amoxicilline traité efficacement mais a ensuite eu un PLa positif à *K. pneumoniae* au cours de l'hospitalisation. De plus, dans les PV polymicrobiens, toutes les entérobactéries (n=4) retrouvées sont résistantes à l'amoxicilline.

Concernant les prélèvements positifs (endocol ou liquide amniotique), chez les patientes du groupe 2 l'entérobactérie la plus souvent retrouvée est *K. pneumoniae* (9/22 soit 41%) puis *E. coli* (7/22 soit 32%), dont 2 sensibles à l'amoxicilline, un prélèvement est positif à *Morganella morganii* (1/22 soit 4%). Dans 23% des cas (5/22), il y a présence concomitante d'*E. coli* et *K. pneumoniae* (Tableau II). L'étude de la résistance aux antibiotiques par diffusion en milieu gélosé montre que sur 35 prélèvements génitaux positifs à *E. coli*, 77% (27/35) présentent une résistance à l'amoxicilline, la quasi-totalité par production de pénicillinases (96% (26/27)) et une seule (4% (1/27)) par production de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE).

Résultats bilan infectieux des nouveau-nés :

Le bilan infectieux a été réalisé chez 64 nouveau-nés. Deux nouveau-nés n'ont pas eu de bilan infectieux car nés à terme (37SA+3 et 39SA+3) et sans symptomatologie évoquant une infection materno-fœtale ils sont donc considérés comme négatifs. Le troisième est mort-né à un terme de 25 SA+1 dans un contexte de suspicion de chorio-amniotite et a été considéré positif.

Dans notre première analyse en intention de traiter, 17.9% (12/67) nouveau-nés ont une forte suspicion d'IMF, la culture du liquide gastrique est positive dans 7 cas dont la majorité à entérobactéries (6/7) et une à SGB. Le liquide gastrique est revenu stérile dans 2 cas et n'a pas été réalisé dans 3 cas. Sur les 12 hémocultures réalisées seules 2 sont positives, une à *S. aureus* et une à SGB. La quantification de la CRP à 12 heures de vie est supérieure à 30 mg/L chez 4 nouveau-nés. Dans le groupe 1, 2 nouveau-nés (2/12 soit 16.6%) présentent une forte suspicion d'IMF avec présence d'un liquide gastrique positif à entérobactérie pour l'un et une CRP élevée pour l'autre. Dans le groupe 2, 10 nouveau-nés (10/12 soit 83.4%) présentent

une forte suspicion d'IMF.

6 nouveau-nés ont un liquide gastrique positif : 4 prélèvements à entérobactérie et 2 prélèvements (1 entérobactérie et 1 SGB) associés à une CRP positive. 2 nouveau-nés présentent une hémoculture positive : 1 à *S. aureus* seule et une à SGB associée à une CRP positive. Le nouveau-né de 25 SA décédé à la naissance a été inclus dans ce groupe aux vues du contexte de chorio-amnionite. L'analyse des PVa, PLa et des bilans infectieux des nouveau-nés, montre que le risque infectieux chez le nouveau-né à la naissance est plus élevé dans le groupe 2 (26.3%) que dans le groupe 1 (6.9%) $p=0.04$ (test du khi 2)

En régression logistique OR 4.821 [0.96 – 24.06] $p=0.055$ (Tableau III)

L'analyse finale des dossiers montre que seulement 4 nouveau-nés avaient une IMF probable et 2 une IMF certaine soit 50% (6/12) des enfants traités par antibiothérapie adaptée. Un seul nouveau-né appartient au groupe 1 soit 16.7% (1/6) et 5 nouveau-nés appartiennent au groupe 2 soit 83.3%.

Discussion

Cette étude a permis de décrire la composition en entérobactéries et bactéries à risque d'infection materno-fœtale du microbiote retrouvé dans les prélèvements vaginaux, endocervicaux et de liquide amniotique des femmes présentant une RPM entre 24 et 34 SA et hospitalisées dans notre département. L'étude de la répartition des différentes entérobactéries a mis en évidence une large prédominance d'*E. coli* puisque, tous prélèvements confondus, *E. coli* représentait 58,6% (34/58) des entérobactéries isolées en culture. La répartition des résistances d'*E. coli* à l'amoxicilline observée a également été mise en évidence en Espagne⁸. La littérature décrit une augmentation des résistances des entérobactéries aux bêta-lactamines ces 15 dernières années et la répartition des résistances observées dans notre étude rejoint l'épidémiologie française actuelle. D'après l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), les souches d'*E. coli* résistants à l'amoxicilline responsables de bactériémies sont passées de 48% à 57% entre 2000 et 2013, avec notamment une augmentation majeure de production de BLSE, de 0.6% en 2000 à 8.5% en 2013¹². Cependant, l'amoxicilline, à visée anti-streptocoque du groupe B, et inefficace sur la majorité des entérobactéries, occupe toujours la première place dans les protocoles d'antibioprophylaxie en cas de RPM en France. En effet, dans une revue des pratiques de prise en charge des ruptures prématurées des membranes réalisée par Couteau en 2012, l'amoxicilline est prescrite en première intention dans 82% des maternités. Les bi- ou tri-thérapies représentent 10% des prescriptions, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) 4% et la pénicilline G 2,5%. Un autre antibiotique était administré dans 1.5% des cas¹³. Les bithérapies prescrites associent une pénicilline ou une C3G à un macrolide, un imidazolé ou un aminoside. Les trithérapies prescrites associent une C3G, un imidazolé et un aminoside. Cette prophylaxie anti-Streptocoque du groupe B chez la femme en fin de grossesse fait suite aux recommandations relatives à la prise en charge des infections materno-fœtales établies en France par les RPC de 1999¹⁴ et les recommandations de l'ANAES de 2001⁵. Elle est justifiée par la fréquence du portage vaginal de ce germe (10% en France^{5,9}) et par sa place majeure dans les sepsis néonataux, accompagnés d'une morbi-mortalité fréquente^{5,15,16}. Cependant, depuis ces recommandations, l'épidémiologie des infections materno fœtales a été modifiée, et même si cela reste controversé, l'augmentation de la fréquence des infections materno fœtale, à *E. coli* notamment, pourrait être favorisée par la pression de sélection associée à l'antibiothérapie probabiliste par amoxicilline. En effet, Towers *et al.* montrent, dans deux études, que le taux de sepsis néo-natal à germes résistants à l'amoxicilline est associé à une antibiothérapie par amoxicilline administrée chez la mère^{17,18}. La problématique d'instaurer un traitement antibiotique par

amoxicilline prend donc toute son importance devant l'augmentation de l'incidence de germes résistants à l'amoxicilline, notamment les entérobactéries, dont *E coli*^{9,17,18}. En effet, des données récentes de la littérature soulèvent des préoccupations à ce sujet. Blond *et al.* et Towers *et al.* préconisent l'utilisation de la pénicilline G en priorité, à spectre plus étroit que l'amoxicilline, afin de diminuer la pression de sélection¹⁷⁻¹⁹. Cependant, l'étude statistique des données que nous avons obtenues a mis en évidence que le portage vaginal d'entérobactéries résistantes à l'amoxicilline lors de la RPM ou l'acquisition d'une entérobactérie au cours de l'hospitalisation expose le nouveau-né à un risque majoré d'infection néonatale précoce. Il paraît donc raisonnable de vouloir couvrir ces germes. En effet, nous constatons sur notre analyse en intention de traiter, que sur les 12 bilans néonataux infectieux positifs, les entérobactéries seules représentent 75% (9/12) des germes incriminés, le SGB en association avec une entérobactérie représente 16,6% (2/12) et le SGB seul seulement 8,4% (1/12). Il est important de relever que sur les 2 nouveau-nés non viables à 72h, un présentait un liquide gastrique positif à *E. coli*, l'autre n'ayant pas eu de prélèvement bactériologique car mort-né tandis que les trois enfants infectés par le SGB ont été traités et guéris. L'association entre portage vaginal d'*E.coli* et risque accru de prématurité et d'IMF reste controversée dans la littérature. Cependant, Krohn *et al.* montrent que le portage vaginal de *E. coli* est statistiquement plus souvent associé à une prématurité inférieure à 34 SA (RR = 1.7 IC 95% 1.3-2.3) à une hypotrophie (RR = 1.9 IC 95% 1.3-2.7) et que le risque est proportionnel à la densité de la colonisation²⁰. Il a également été rapporté que les sepsis néonataux à entérobactéries et notamment à *E. coli* sont associés à un taux plus important de mortalité et de morbidité que les sepsis à SGB¹⁶. Ces données nous poussent à remettre en question notre protocole actuel et à envisager une éventuelle adaptation du spectre antibiotique en fonction du germe isolé en culture dans le prélèvement vaginal. S'il semble nécessaire qu'une couverture du SGB soit instaurée en cas de RPM, la durée de l'antibiothérapie et la définition de sous-populations qui pourraient bénéficier d'une antibiothérapie plus large reste à déterminer²¹. Il faut mettre en balance l'apport d'une antibiothérapie adaptée chez la mère lors de la RPM afin de diminuer l'incidence des sepsis néonataux avec le risque de voir apparaître une nouvelle modification de la flore avec des bactéries multi-résistantes d'autant plus difficile à traiter.

Une des limites de notre étude réside dans sa faible puissance. En effet, l'incidence du sepsis chez le nouveau-né est de 1 à 4 pour 1000 naissances vivantes et celle des sepsis et des infections probables est de 3 à 8 pour 1000 naissances⁵. Du fait de cette faible incidence de l'IMF précoce, la réalisation d'une étude clinique de forte puissance est difficile car il est nécessaire d'avoir des effectifs considérables pour d'une part mettre en évidence la présence d'une réelle IMF et d'autre part démontrer la supériorité ou non d'une

stratégie de prévention de l'IMF par l'antibiothérapie des patientes présentant une RPM avant 34SA. Il sera donc nécessaire de réaliser une étude multicentrique par la suite.

Une seconde limite réside dans le changement récent des outils de diagnostic de l'IMF avec l'utilisation de moins en moins systématique du liquide gastrique et l'apparition de la PCT au cordon.

En effet, la prise en compte de l'analyse du liquide gastrique chez le nouveau-né dans le diagnostic d'IMF, comme recommandé par l'ANAES, est très controversé dans le reste du monde. Par exemple aux Etats Unis depuis 2012, l'Académie Américaine de Pédiatrie ne recommande plus la réalisation du liquide gastrique²². Leurs arbres décisionnels étant basés sur le dosage de la CRP entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure de vie et les hémocultures.

Depuis quelques années, certains centres hospitaliers utilisent le dosage de la procalcitonine (PCT) au sang du cordon comme marqueur discriminant de l'IMF précoce.

Joram *et al*, dans leurs études de 2005 et 2011, ont montré que le dosage de la PCT au sang de cordon dans le diagnostic d'IMF avait une sensibilité de 87.5%, une spécificité de 98.7%, une valeur prédictive négative de 87.5% et une valeur prédictive positive de 98.7%²³. Elle permettait de distinguer les enfants infectés des enfants sains avec une valeur seuil de 0.6ng/mL²⁴. Mais compte tenu de sa demi-vie, elle ne permet de dépister que les infections évoluant depuis au moins 4 heures²⁵.

L'étude de l'équipe nantaise de Lencot en 2013 mettait en évidence une valeur prédictive négative à 99.9% de la PCT au sang de cordon, permettant selon eux, de réduire le nombre d'antibiothérapie du nouveau-né ainsi que le nombre d'examens biologiques²⁶.

Il sera donc nécessaire dans notre prochaine étude de tenir compte de ces changements d'outils pour affiner au mieux notre diagnostic d'IMF et la prise en charge thérapeutique des nouveau-nés qui en découle.

Conclusion

Cette étude, menée de manière monocentrique sur une courte période a permis d'inclure au total 67 patientes, la RPM étant un événement rare. Pour confirmer les tendances observées, nous envisageons de mener une étude multicentrique, sur une période prolongée. Cependant, ces premiers résultats, mettant en évidence que le portage vaginal d'entérobactéries résistantes à l'amoxicilline est un facteur de risque d'infection néonatale nous poussent déjà à rediscuter les recommandations actuelles de l'ANAES. Aux vues de ces résultats, il apparaît nécessaire d'évaluer la balance bénéfique/risque sur l'infection néonatale et la diffusion des résistances des entérobactéries et à proposer une éventuelle adaptation thérapeutique en fonction du germe isolé dans le PV et de son antibiogramme.

Tableau I - Caractéristiques des deux groupes de patientes

	Groupe 1 (n=29)	Groupe 2 (n=38)	p
Age maternel (années)	32,9 +- 6,3	31,9 +- 5,9	0,88
Primipare	13 (44,8%)	18 (47,4%)	0,836
Terme de la RPM (SA + j)	30,1 +- 2,8	29,1 +- 2,5	0,39
Grossesse simple	21 (72,4%)	36 (94,7%)	0,01
Antécédents de prématurité	5 (17,2%)	3 (7,9%)	0,242

Tableau II : Identification des bactéries à risque d'infection materno-fœtale (IMF) isolées dans les PV à l'admission dans les deux groupes de patientes et des entérobactéries isolées dans les prélèvements (endocols, liquides amniotiques) réalisés au cours de l'hospitalisation pour le groupe 2 (n = 22).

	Groupe 1 (n = 29)	Groupe 2 (n = 38)	Total (%)
PV à l'admission (n = 67)			
Entérobactéries	7 (24.1%)	15 (39.5%)	22 (71%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (6.9%)	2 (5.2%)	4 (12.9%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.5%)	0	1 (3.2%)
≥ 2 germes *	0	4 (10.5%)	4 (12.9%)
PLa au cours de l'hospitalisation			
Entérobactéries (n=22)		22 (57.8%)	
<i>Escherichia coli</i>		7 (18.4%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		9 (23.7%)	
<i>E.coli</i> + <i>K.pneumoniae</i>		5 (13.1%)	
<i>Morganella morganii</i>		1 (2.6%)	

* Un PV associait *Streptococcus agalactiae* et *Klebsiella pneumoniae* et 3 PV associaient *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli*.

Tableau III : Comparaison du nombre d'infection probable chez les nouveau-nés en fonction du groupe de patiente. Analyse en intention de traiter.

	Groupe 1	Groupe 2	p
	n = 29	n = 38	
Nombre de nouveau-nés viables à 72h	29	36	p = NS
Nombre d'infection probable	2 (6.9%)	10 (26.3%)	p = 0.04
Nombre d'infection probable à entérobactérie	1 (3.4%)	5 (13.1%)	p = NS

*NS : non significatif

Bibliographie

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan;101(1):178–193.
2. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001058.
3. Romero R, Shamma F, Avila C, Jimenez C, Callahan R, Nores J, et al. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Sep;163(3):757–61.
4. Kayem G, Girard G. Gestion anténatale du risque d'infection amnio-choriale en cas de rupture prématurée des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée. *Arch Pédiatrie.* 2015;22(10):1056–1063.
5. [Diagnosis and treatment of early bacterial infection in newborns]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2003 May;10(5):489–96.
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 Apr;109(4):1007–19.
7. Ratha C, Gupta J. Labour and Delivery: Answers and Explanations. In: SBAs and EMQs for MRCOG II [Internet]. Springer; 2016 [cited 2017 Jan 7]. p. 245–269. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-2689-5_18/fulltext.html
8. Sáez-López E, Guiral E, Fernández-Orth D, Villanueva S, Goncé A, López M, et al. Vaginal versus Obstetric Infection Escherichia coli Isolates among Pregnant Women: Antimicrobial Resistance and Genetic Virulence Profile. Consolaro MEL, editor. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0146531.
9. K. Morcel, V. Lavoué, L. Vandenbroucke et al. Infection bactérienne materno-fœtale. *EMC Obstétrique Gynécologie* 2013. Vol 8 n°3.pdf.
10. Watt S, Lanotte P, Mereghetti L, Moulin-Schouleur M, Picard B, Quentin R. Escherichia coli Strains from Pregnant Women and Neonates: Intraspecies Genetic Distribution and Prevalence of Virulence Factors. *J Clin Microbiol.* 2003 May;41(5):1929–35.
11. Bonnet, R. et al. Recommandations CASFM-EUCAST 2014.
12. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. (ONERBA) : rapport d'activité 2013-14 / Annual Report 2013-14. www.onerba.org.
13. Couteau, C., Haumonté, J.-B., Bretelle, F., Capelle, M. & D'Ercole, C. [Management of preterm and prelabour rupture of membranes in France]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2013 Feb;42(1):21-8
14. Goffinet, F. [Antenatal and peripartum antibiotic therapy in the case of premature rupture of the membranes]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 1999; 28: 650–659
15. Bizzarro, M. J., Dembry, L.-M., Baltimore, R. S. & Gallagher, P. G. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 121,2008: 689–696

16. Mayor-Lynn, K. et al. Comparison of early-onset neonatal sepsis caused by *Escherichia coli* and group B *Streptococcus*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192 :1437–1439
17. Towers CV, Briggs GG. Antepartum use of antibiotics and early-onset neonatal sepsis: The next 4 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):495–500.
18. Towers, C. V., Carr, M. H., Padilla, G. & Asrat, T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998 Oct;179(4):879-83.
19. Blond, M. H., Gold, F., Pierre, F., Quentin, R. & Aujard, Y. [Neonatal bacterial infection by maternal-fetal contamination: for a change in approach? 2. Uncertainties and proposals]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2001; 30: 533–551
20. Krohn, M. A., Thwin, S. 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. *J. Infect. Dis.* 1997 ;175 : 606–610
21. Pasquier, J., Audra, B., Boog, G., Martin, X. & Mellier, G. Rupture prématurée des membranes avant 34 semaines d'aménorrhée. *Encycl Méd Chir Ed. Sci. Médicales Elsevier SAS Obstétrique* 13 p. (2002).
22. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):1006–15.
23. Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Jan;91(1):F65-66.
24. Joram N, Muller J-B, Denizot S, Orsonneau J-L, Caillon J, Roze J-C, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2011 Aug;30(8):1005–13.
25. Cottineau M, Launay E, Branger B, Caillon J, Muller J-B, Boscher C, et al. [Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2014 Feb;21(2):187–93.
26. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. 2014 Jul;33(7):1229-38.