

Mardi 15 octobre 2015

Menace d'accouchement prématuré et Antibiothérapie



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

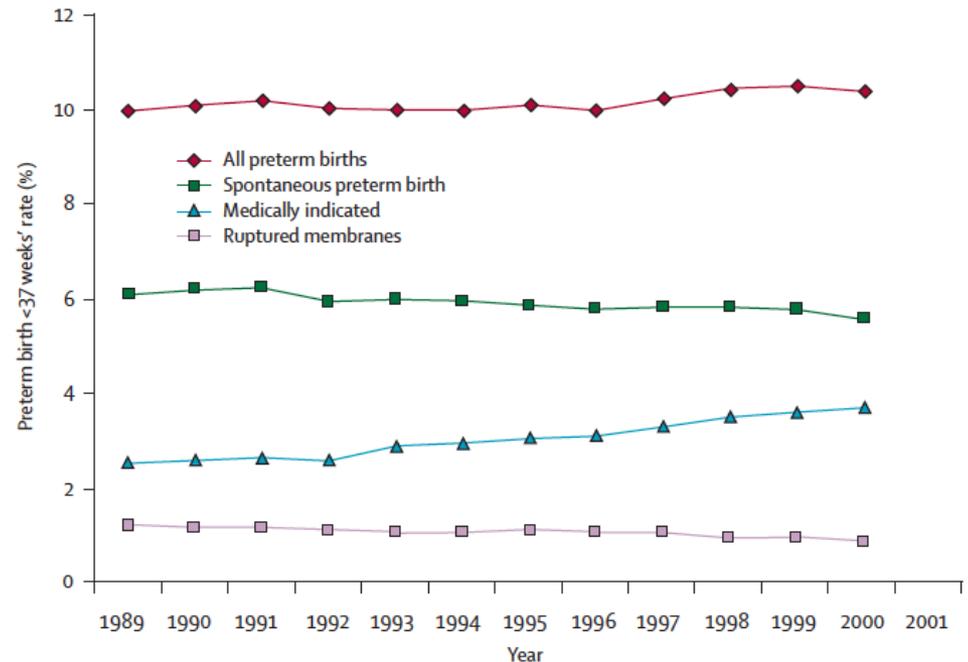
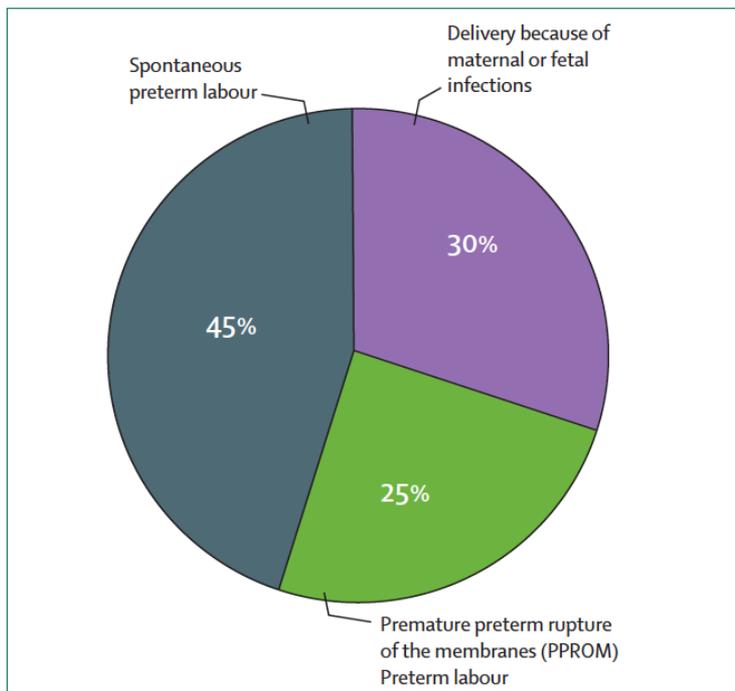


Pr. Karine Faure
Unité des Maladies Infectieuses
Service de Gestion du Risque Infectieux Vigilances et Infectiologie

EA 7366 Recherche translationnelle relations hôte-pathogènes

Accouchement prématuré

- Accouchement prématuré : < 37 SA
 - 5 à 9% des grossesses en Europe
 - dont 2/3 avec travail spontané
 - dont 30% avec RPM (PPROM: < 37 SA et > 1h avant travail, PROM)

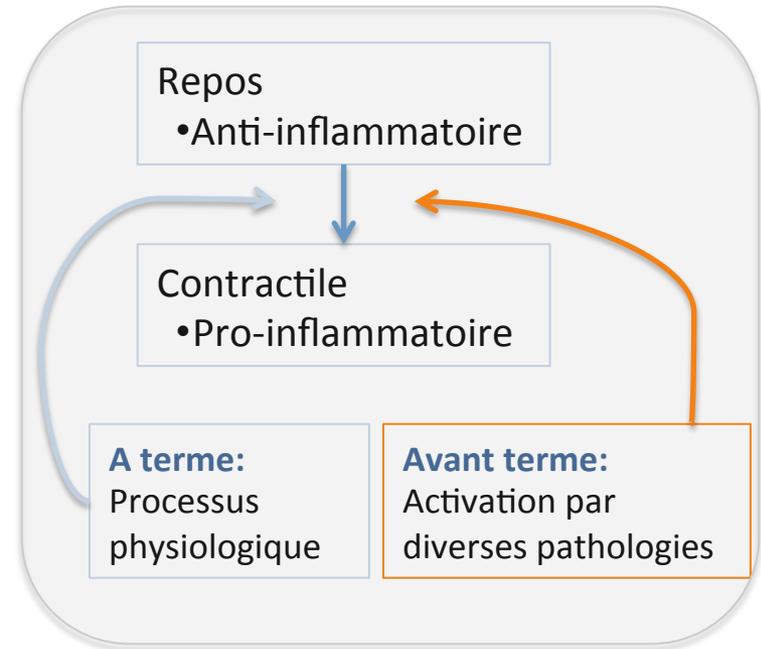
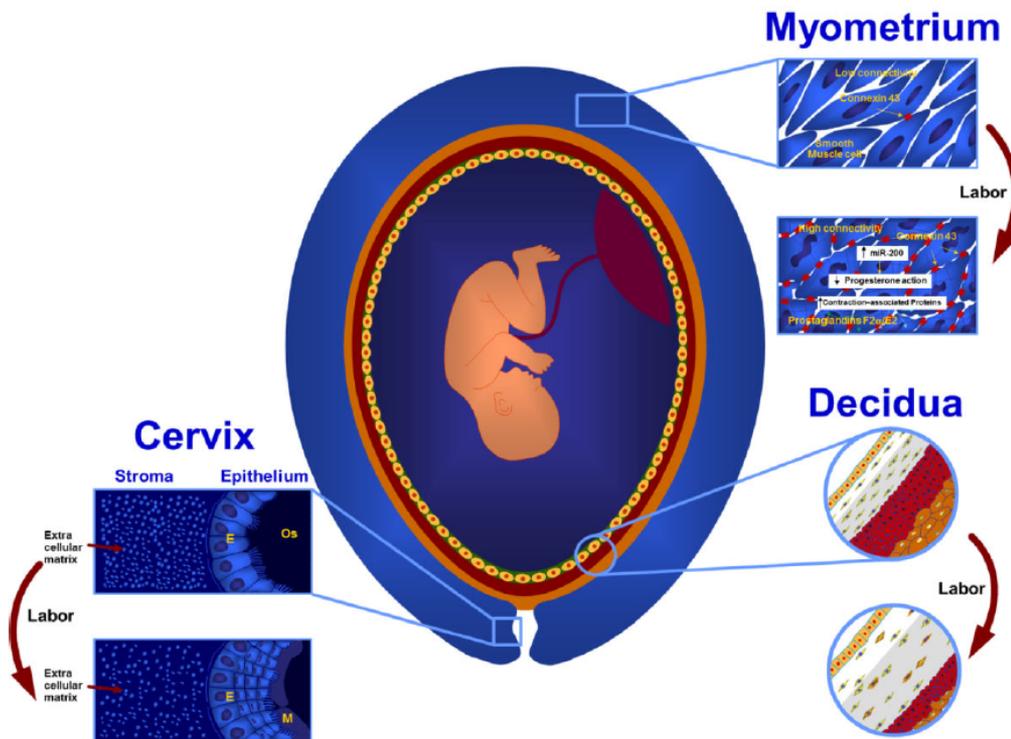


Processus conduisant à l'accouchement

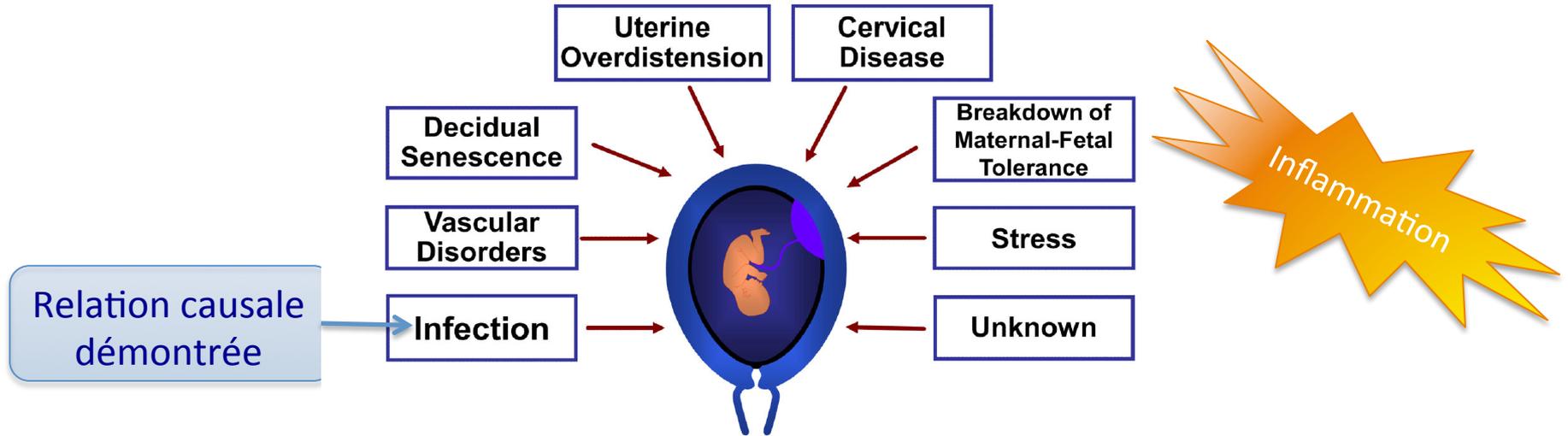
Processus de l'accouchement:

Contractilité utérine, dilatation cervicale, rupture des membranes chorio-amniotiques

- MAP ou pas, le processus est identique
- Rôle de l'activateur du processus!



Etiologies des MAP



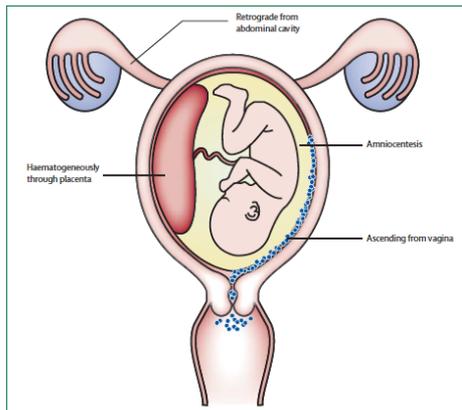
Romero R, Science 2014

- Contractions utérines = **LE** signe visible de MAP
 - ✓ Arrêter les contractions pour arrêter la MAP (tocolyse)
 - Vrai pour une durée courte
 - Permet par exemple la maturation pulmonaire et le transfert maternel en maternité de niveau 3
 - ✓ Tocolyse = traitement d'un **SYMPTOME** et non de la cause

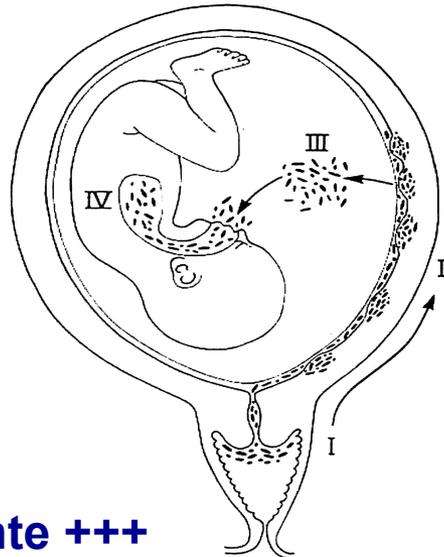
Physiopathologie de l'infection amnio-choriale

- Nouveau-né prématuré: 1/3 né de mère présentant une infection de liquide amniotique
 - Infraclinique +++
 - Micro-organismes = ceux du tractus génital

Quatre stades (Romero)



Voie ascendante +++



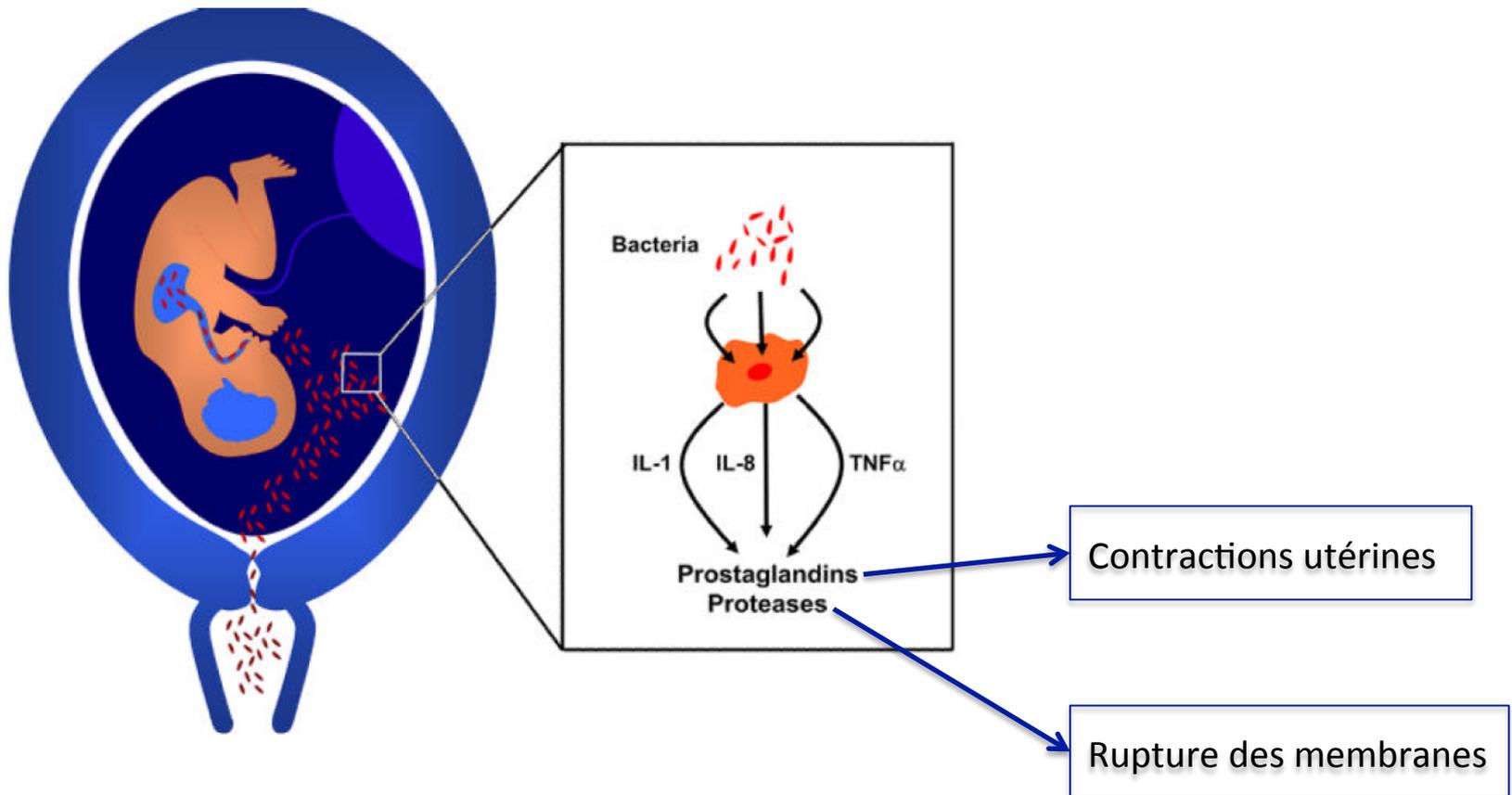
IV. Atteinte de l'enfant par plusieurs voies possibles (poumon +++)

III. Traversée du LA (sans rupture),
Multiplication dans le LA

II. Progression dans la décidue,
développement dans le chorion, l'amnios,
inflammation déciduale
et amniotique

I. Développement des micro-organismes
cervico-vaginaux – modification du microbiote
vaginal

Physiopathologie de l'infection amnio-choriale



Rupture prématurée des membranes

- 3% des grossesses – 25 à 30% des MAP
- Accouchement dans les 24-48h: 50%
- Accouchement dans les 7j: 90%
- Inflammation/infection infra-clinique dans 50% des cas
- Prématurité
 - 5% très grande prématurité (< 29 SA), 35% grande prématurité (29-33 SA)
 - 1^{ère} cause de décès néonatal (75%)
 - 2^{ème} cause de décès des enfants < 5 ans, morbidités à long terme (50%)
 - Infections materno-fœtales
 - Procidence du cordon
 - Hématome rétroplacentaire

POURQUOI?

Pourquoi certaines femmes développent une infection ascendante du liquide amniotique et d'autres non?

Microbiote vaginal, microbiote placentaire ...

Muqueuses vaginale et cervicale

Vaginose et prématurité: OUI

Traitement vaginose et prévention prématurité: NON

Antibiothérapie?

2 méta-analyses Cochrane:

- RPM
- MAP sans rupture

RESEARCH

www.AJOG.org

OBSTETRICS

Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis

Carolyn E. Hutzal, MD; Elaine M. Boyle, MD; Sara L. Kenyon, MA; Jennifer V. Nash, BHSc; Stephanie Winsor, MD; David J. Taylor, MD; Haresh Kirpalani, BM, MSc

2008

Méta-analyse Cochrane

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

- Etudes randomisées ATB versus placebo ou autre ATB
- Femmes enceintes avec rupture prématurée (< 37 SA) des membranes

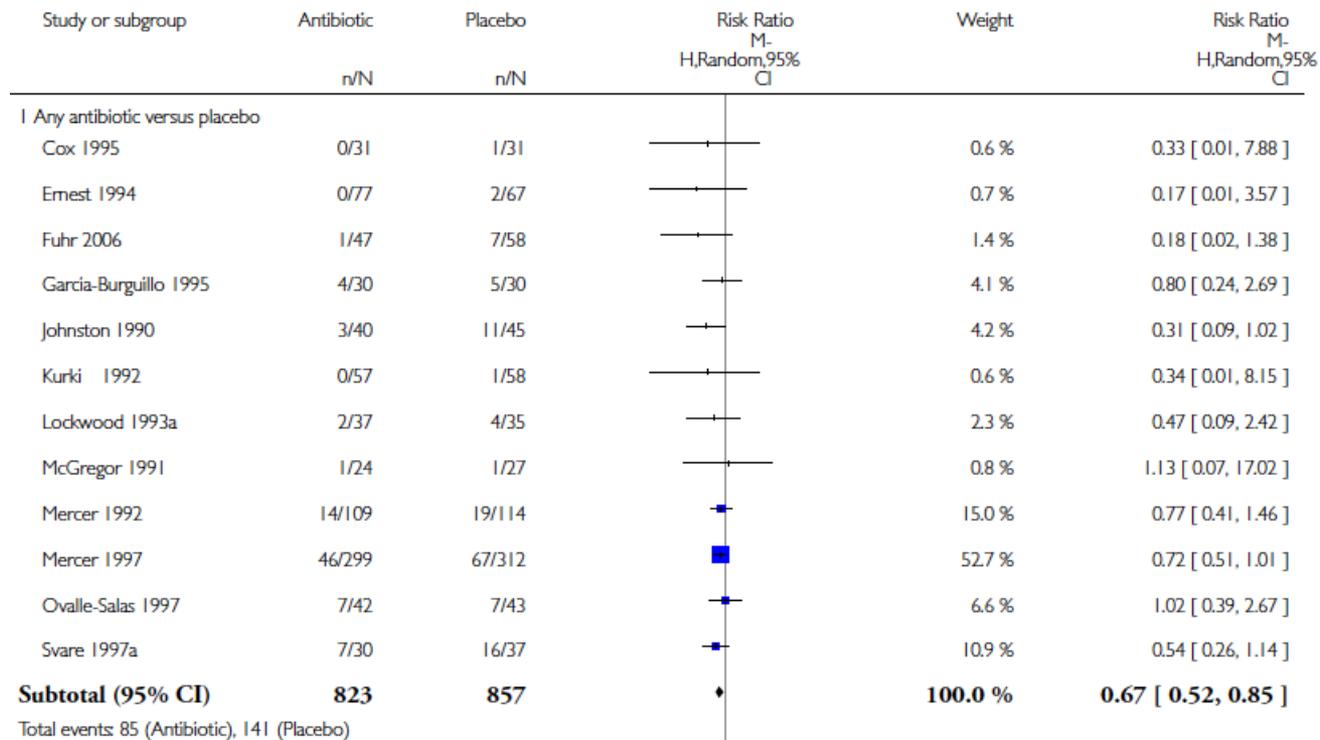


- Etudes de petite taille sauf 2: Kenyon en 2001 (Etude ORACLE 1; n = 4826) et Mercer en 1997 (n = 614)
- Majorité des patientes pas en travail (PPROM)

Méta-analyse Cochrane : Objectifs primaires

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

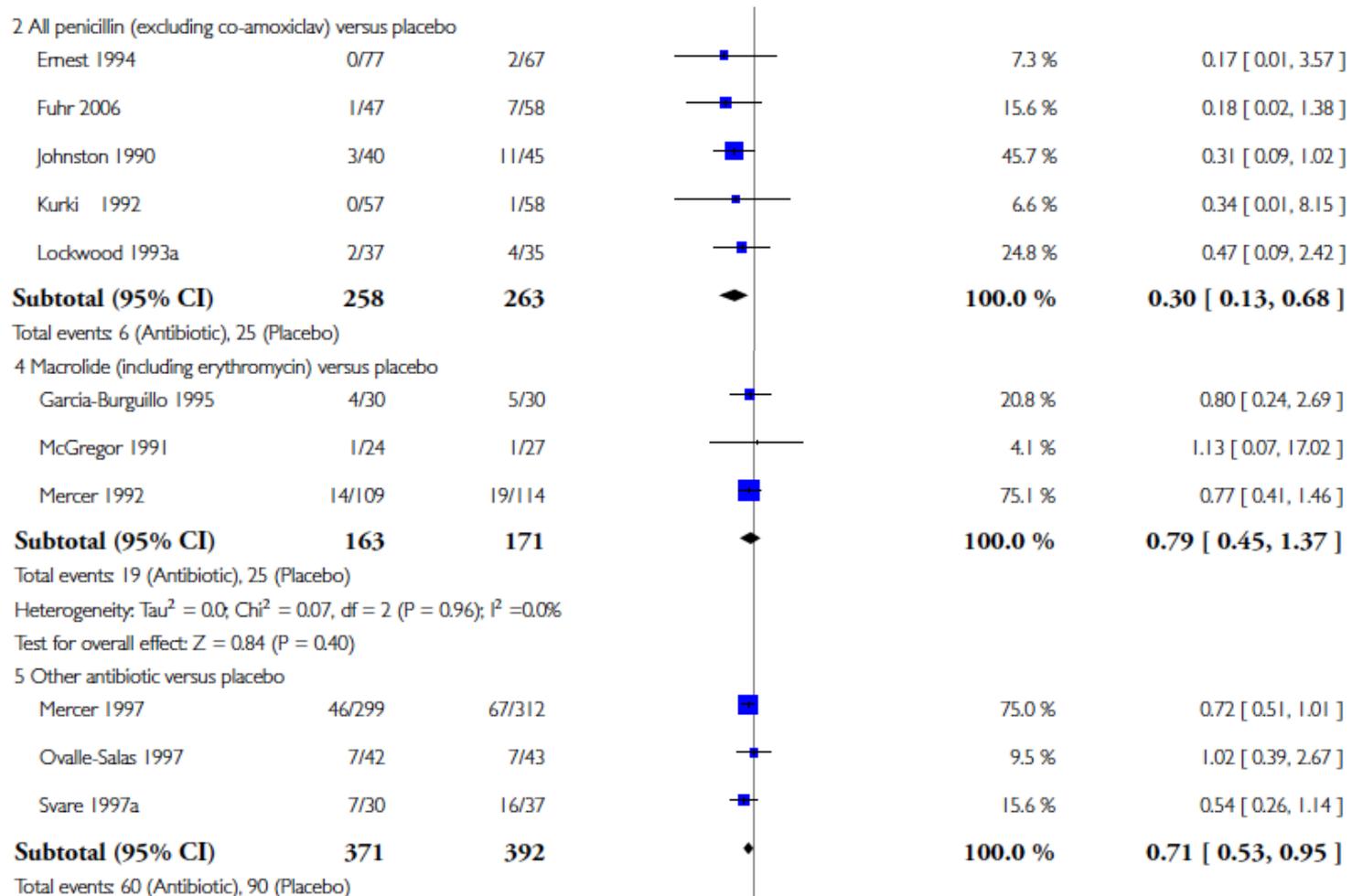
- Antibiotique(s) versus placebo
 - Mortalité ou morbidité sévère: nulle
 - Décès périnatal: pas de différence
 - Infection néonatale: réduction de 32%



Méta-analyse Cochrane

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

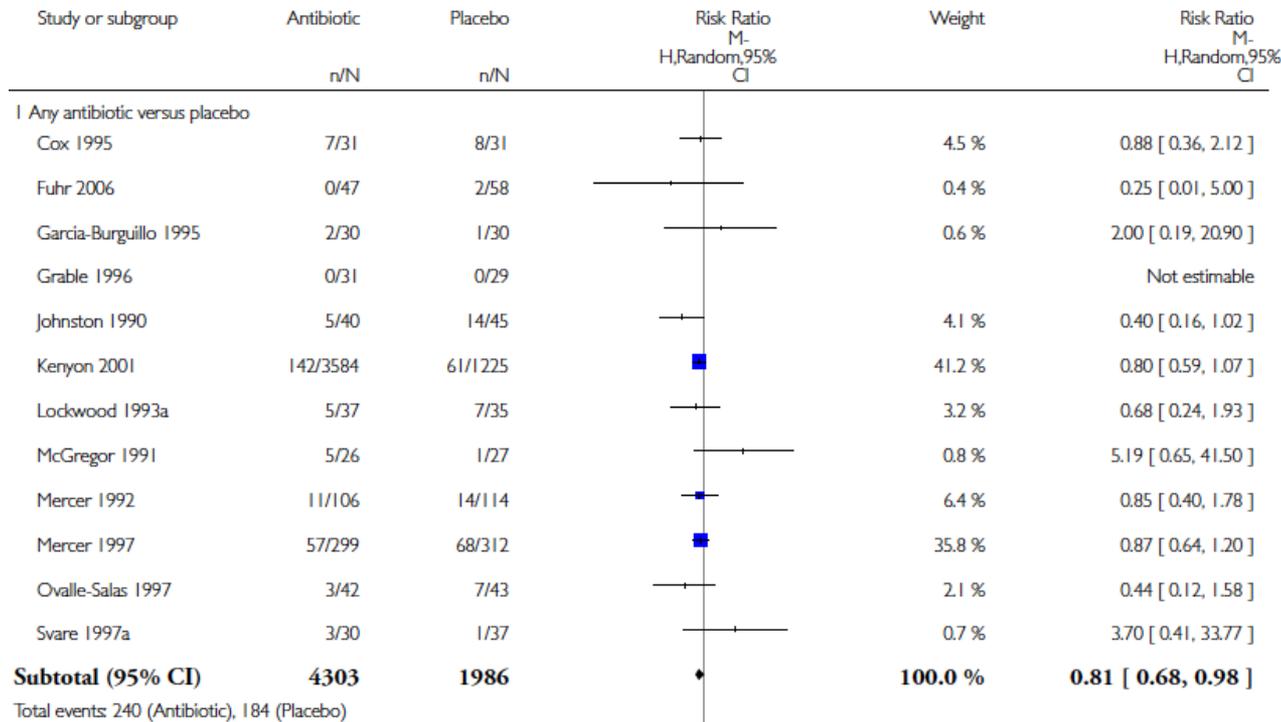
- Bénéfice selon la classe d'antibiotique sur la survenue d'une infection néonatale : pas de différence



Méta-analyse Cochrane

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

- Autres complications néonatales: pas de différence sauf réduction des anomalies cérébrales de 18% (échographie)

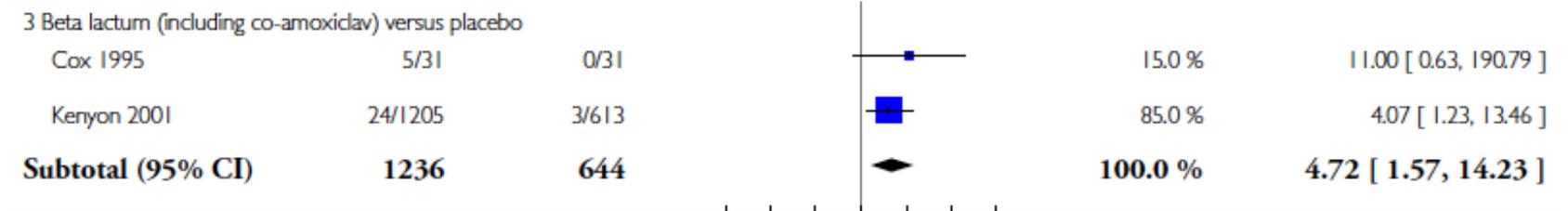


1 seule étude de suivi à 7 ans (n = 3171): peu d'effet de l'antibiothérapie
(RR = 1,01; IC 95%: 0,91-1,12) *Kenyon 2008 (ORACLE)*

Méta-analyse Cochrane

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

- Entérocolite ulcéro-nécrosante: 1 grosse étude et une petite



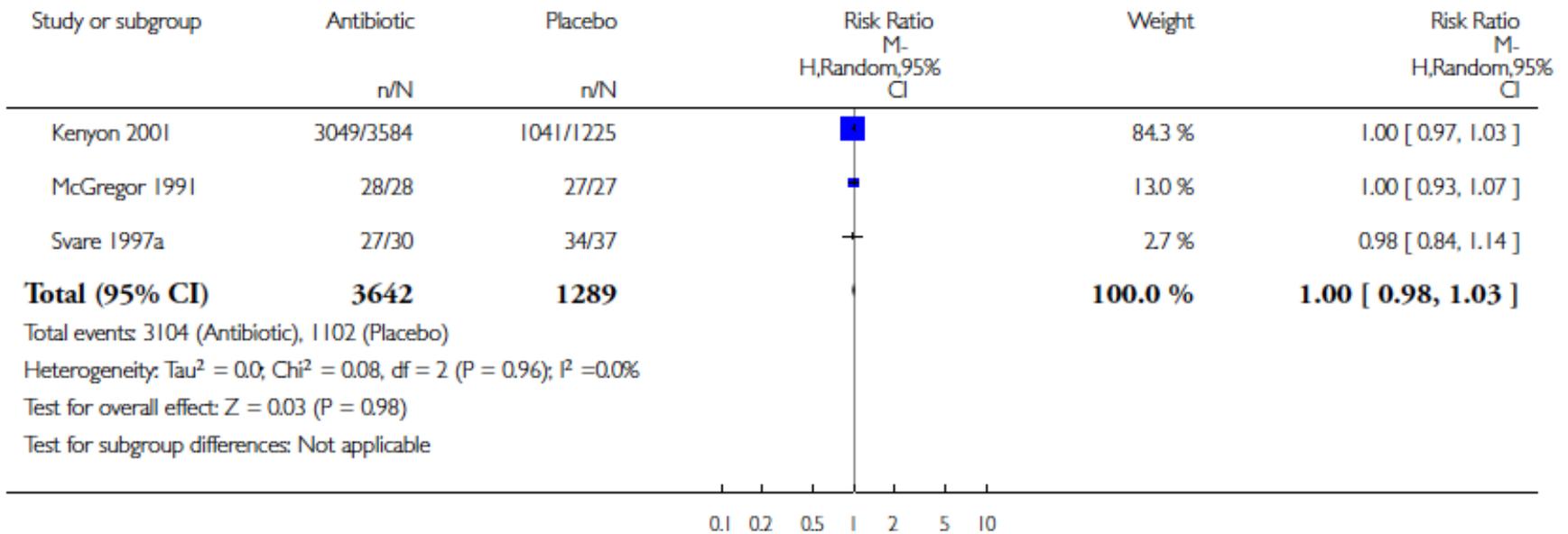
Risque X 4 dans le groupe Amox-clav (vs placebo) (p = 0,001)

Risque x 2 dans le groupe Erythromycine (p= 0,20)

Méta-analyse Cochrane : objectifs secondaires

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

- Naissance < 37 SA

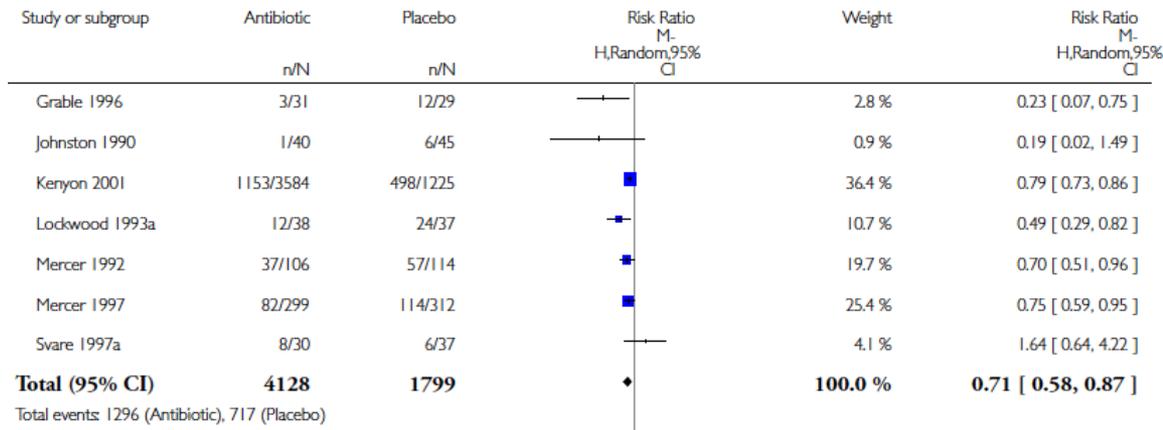


Taux de césariennes identique

Méta-analyse Cochrane

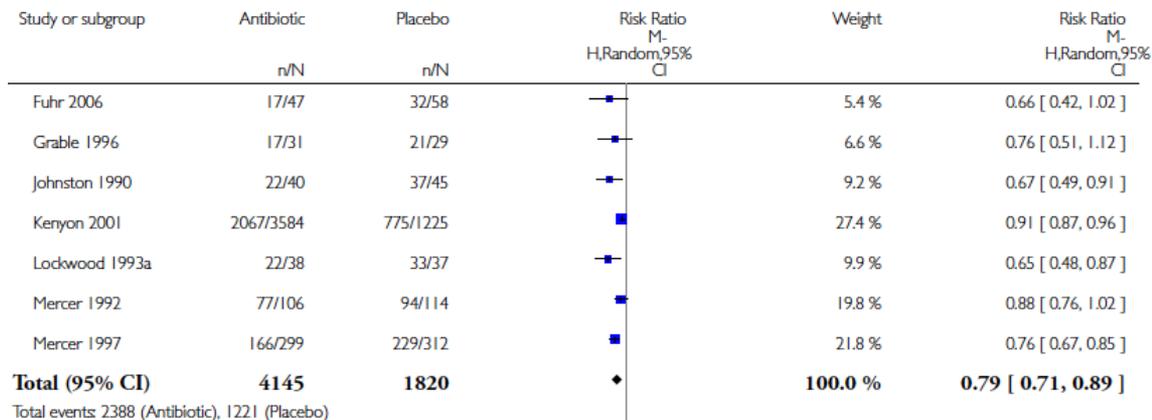
« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

- Naissance \leq 48h post RPM



Diminution du risque
d'accouchement à 48h
de 29%

- Naissance \leq 7 jours post RPM



Diminution du risque
d'accouchement à 7 j
de 20%

Méta-analyse Cochrane

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

- Durée de séjour en réa/SI néonatal

Study or subgroup	Antibiotic		Placebo		Mean Difference IV,Random,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Random,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
Johnston 1990	40	12.3 (35.9)	45	11.8 (21.9)		13.5 %	0.50 [-12.33, 13.33]
McGregor 1991	28	9.5 (10.5)	27	14.5 (18.9)		33.8 %	-5.00 [-13.12, 3.12]
Ovalle-Salas 1997	42	6.7 (9.12)	43	13.2 (19.7)		52.7 %	-6.50 [-13.00, 0.00]
Total (95% CI)	110		115			100.0 %	-5.05 [-9.77, -0.33]

- Poids de naissance

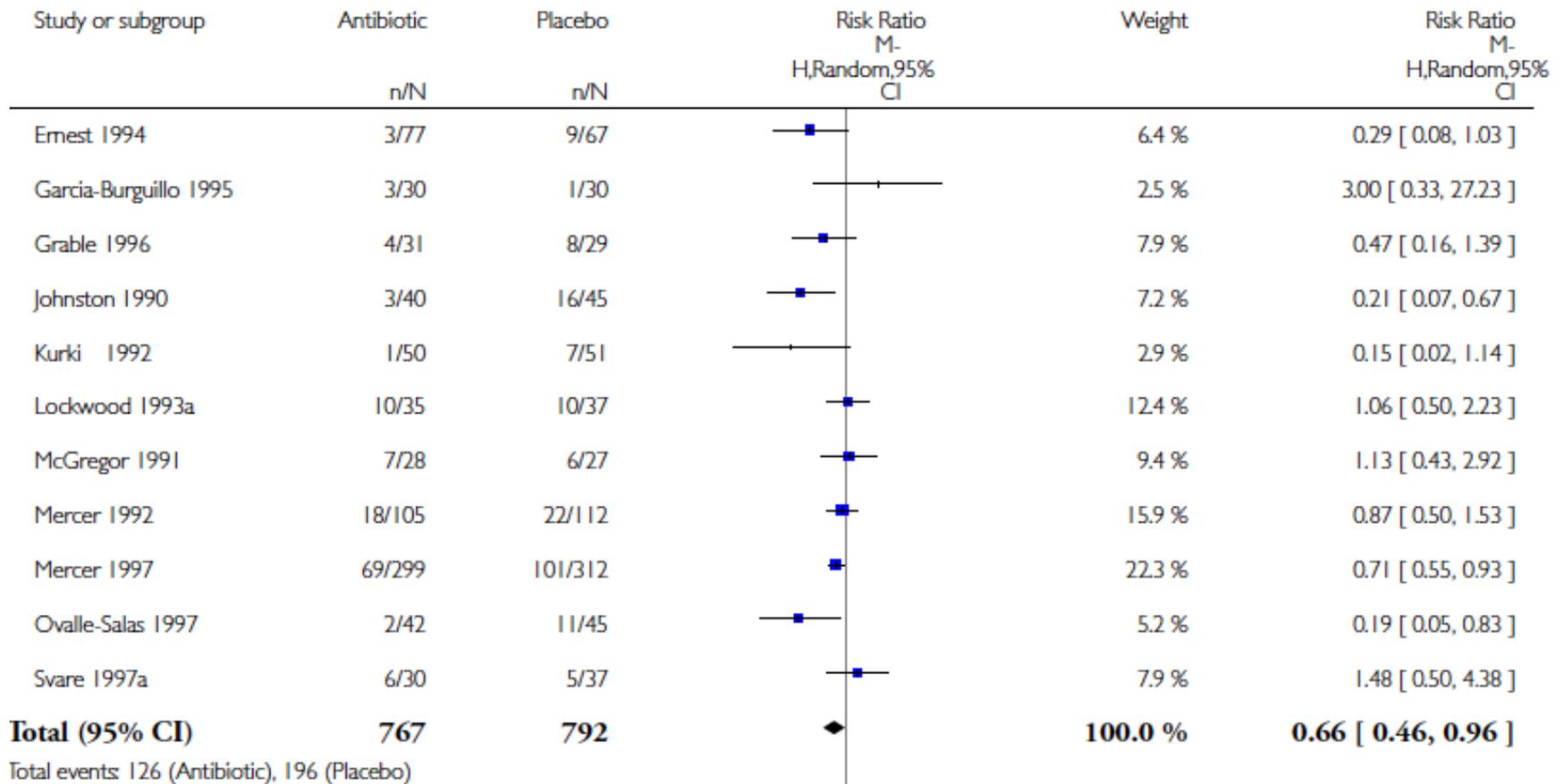
- + 54g
- Nb de naissance de poids < 2500G: pas de différence

Study or subgroup	Antibiotic		Placebo		Mean Difference IV,Random,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Random,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
Cox 1995	31	1282 (409)	31	1305 (413)		4.8 %	-23.00 [-227.61, 181.61]
Ernest 1994	77	1896 (556)	67	1808 (716)		4.6 %	88.00 [-123.70, 299.70]
Garcia-Burguillo 1995	30	2022 (607)	30	2170 (799.7)		1.7 %	-148.00 [-507.26, 211.26]
Johnston 1990	40	1897 (600)	45	1587 (592)		3.2 %	310.00 [56.05, 563.95]
Kenyon 2001	3584	2103 (764)	1225	2072 (769)		38.2 %	31.00 [-18.80, 80.80]
Kurki 1992	50	2124 (390)	51	2090 (516)		6.3 %	34.00 [-144.16, 212.16]
Lockwood 1993a	38	1837 (759)	37	1697 (581)		2.3 %	140.00 [-165.42, 445.42]
McGregor 1991	28	1638.5 (530.8)	27	1741.4 (444)		3.1 %	-102.90 [-361.17, 155.37]
Mercer 1992	106	1771 (653)	114	1817 (637)		6.8 %	-46.00 [-216.66, 124.66]
Mercer 1997	299	1549 (497)	312	1457 (508)		22.8 %	92.00 [12.31, 171.69]
Ovalle-Salas 1997	42	1849 (458.4)	43	1645 (521.4)		4.7 %	204.00 [-4.58, 412.58]
Svare 1997a	30	1962 (712)	37	1838 (785)		1.7 %	124.00 [-235.02, 483.02]
Total (95% CI)	4355		2019			100.0 %	53.83 [7.06, 100.60]

Méta-analyse Cochrane

« Antibiotics for preterm rupture of membranes » 2013

- Endométrites du post-partum: diminution de 43%

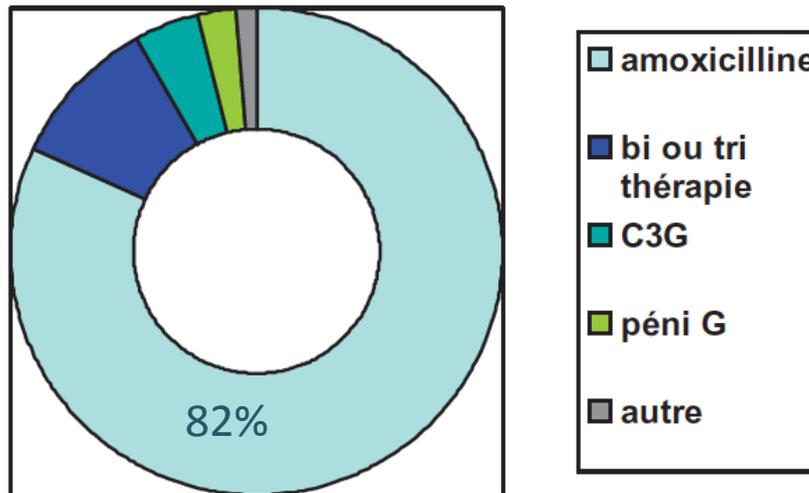
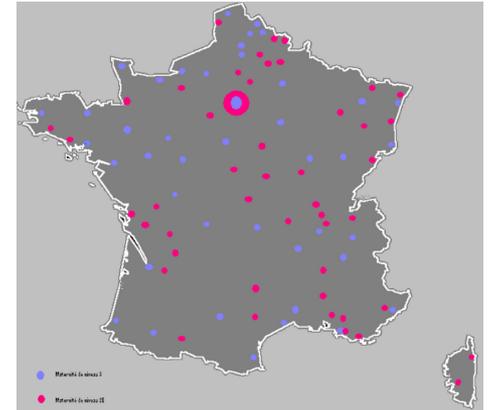


Quelle gestion du risque d'infection amnio-choriale et de ses conséquences?

- MAP à membranes intactes: pas d'antibiothérapie systématique (Etude ORACLE 2, CNGOF 2002, Cochrane 2013)
 - Pas de réduction de la prématurité
 - Pas d'amélioration du pronostic néonatal
- RPM avant 37 SA: antibiothérapie systématique (CNGOF 1999, HAS 2001, Etude ORACLE 1, Cochrane 2013)
 - Erythromycine, clindamycine
 - Amoxicilline ± acide clavulanique
 - Durées variables 3, 5, 7, ... (10 jours)
- Chorioamniotite: antibiothérapie + extraction en urgence

Pratiques en France

- Gestion des RPM < 37 SA
- 116 maternités
- ATB
 - Systématique: 100% maternité niv 3 – 86% maternité niv 2
 - Le plus souvent dès la rupture
 - Adaptation secondaire au PV dans 6 centres



Bi-ATB: blact + macrolide ou imidazolé ou aminoside
Tri-ATB: C3G + imidazolé + aminoside

Morbidité de l'antibiothérapie du nouveau-né à l'enfant

- Chez le nouveau-né prématuré:
 - Lié à la prolongation de la grossesse en milieu infecté et inflammatoire
 - Rôle des classes d'antibiotiques?
Ex: macrolides (bactériostatique et anti-toxinique) versus bêta-lactamines (bactéricide et pro-inflammatoire)
 - Lié à l'acquisition d'une flore digestive perturbée
- Chez l'enfant: ORACLE 2 (ATB et MAP à membranes intactes)
 - Déficience fonctionnelle 42% versus 38%
 - Retard mental 3,3% versus 1,7%

Conclusion

- Le taux de naissance prématurée est non négligeable et en augmentation avec une morbi-mortalité maternelle et infantile est lourde
- L'infection amnio-choriale, souvent infra-clinique, est une cause majeure de prématurité en cas de rupture des membranes qui représente 3% des grossesses et 30% des MAP
- Les micro-organismes impliqués sont ceux du microbiote vaginal, permanent ou transitoire (*Streptococcus agalactiae*, *E. coli*), mais les connaissances sont en mouvance permanente
- Une **antibiothérapie** est **systematique** en cas de **RPM**
- Une **antibiothérapie** doit être débuté **seulement** en cas de **signes d'infection** dans les **MAP à membranes intactes**
- Le meilleur choix de molécule(s) à utiliser et la durée optimale de traitement reste à déterminer