



**A** g e n c e   **N** a t i o n a l e  
d' **A** c c r é d i t a t i o n   e t  
d' **É** v a l u a t i o n   e n   **S** a n t é

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

**Prévention anténatale  
du risque infectieux bactérien néonatal précoce**

**Argumentaire**

**SEPTEMBRE 2001**

**Service recommandations et références professionnelles**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en septembre 2001. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :  
**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)** - Service Communication et Diffusion - 159, rue Nationale  
- 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73  
© 2000. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)  
I.B.S.N. : 2-910653-00-0

---

## AVANT-PROPOS

---

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général de l'ANAES

Les recommandations relatives à la prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce ont été faites à la demande de la Société française de pédiatrie (Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique).

Elles ont été établies dans le cadre d'un partenariat entre l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et :

- la Société française de pédiatrie ;
- la Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes ;
- la Société française de médecine périnatale ;
- le Collège national des gynécologues-obstétriciens de France ;
- la Société française de gynécologie ;
- le Regroupement national des sages-femmes occupant un poste d'encadrement ;
- l'Association nationale des sages-femmes libérales ;
- le Collège national des généralistes enseignants ;
- la Société française de médecine générale ;
- la Société de formation thérapeutique du généraliste ;
- la Société de pathologie infectieuse de langue française ;
- la Société française de biologie clinique ;
- la Société française de microbiologie.

La méthode utilisée est celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la pratique clinique – Bases méthodologiques pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'Anaes.

L'ensemble du travail a été coordonné par le Dr Nafissa ABDELMOUMENE, chef de projet, sous la responsabilité du Dr Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations et références professionnelles de l'Anaes.

La recherche documentaire a été réalisée par Mme Nathalie DUNIA, documentaliste, avec l'aide de Mme Nathalie HASLIN, sous la responsabilité de Mme Rabia BAZI, responsable du service de documentation de l'Anaes.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Catherine SOLOMON-ALEXANDER.

L'Anaes tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

---

## COMITÉ D'ORGANISATION

---

M<sup>me</sup> Marie-Josèphe BEHELLE, sage-femme, Regroupement national des sages-femmes ayant un poste d'encadrement, CAEN  
D<sup>r</sup> Najoua ELHELALI, microbiologiste, Société française de biologie clinique, PARIS  
P<sup>r</sup> Jean-Bernard GOUYON, pédiatre, Société française de pédiatrie, DIJON

M<sup>me</sup> PIROIT Gisèle, sage-femme, Association nationale des sages-femmes libérales, CROLLES  
P<sup>r</sup> Philippe JUDLIN, gynécologue-obstétricien, Collège national des gynécologues-obstétriciens, NANCY

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>r</sup> Philippe JUDLIN, gynécologue-obstétricien, NANCY - président du groupe de travail  
D<sup>r</sup> Véronique LEJEUNE, gynécologue-obstétricien, PARIS - chargée de projet  
D<sup>r</sup> Roland QUENTIN, microbiologiste, gynécologue-obstétricien, TOURS, chargé de projet  
D<sup>r</sup> Nafissa ABDELMOUMENE, chef de projet, Anaes, PARIS

P<sup>r</sup> Yannick AUJARD, pédiatre, PARIS  
D<sup>r</sup> François FRÉTÉ, médecin généraliste, CHAULNES  
M<sup>lle</sup> Valérie GIGLIO, sage-femme, NICE  
D<sup>r</sup> Nadine KACET, néonatalogiste, LILLE  
M<sup>lle</sup> Denise LEDARE, sage-femme, BREST  
D<sup>r</sup> Laurence LUCAS-COUTURIER, médecin généraliste, ASNIÈRES

D<sup>r</sup> Christian MINGUET, gynécologue-obstétricien, SALLANCHES  
P<sup>r</sup> Patrice POULAIN, gynécologue-obstétricien, RENNES  
D<sup>r</sup> Alain WOLLNER, pédiatre, NOGENT-SUR-MARNE

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D<sup>r</sup> Christophe ANQUETIL, gynécologue-obstétricien, AVIGNON  
D<sup>r</sup> Dominique AUSSEL, gynécologue-obstétricien, RENNES  
P<sup>r</sup> Christiane BEBEAR, bactériologiste, BORDEAUX  
M<sup>me</sup> Marie-Josèphe BEHELLE, sage-femme, CAEN  
P<sup>r</sup> Edouard BINGEN, biologiste, PARIS  
D<sup>r</sup> Philippe BOISSELIER, obstétricien, CHÂTELLERAULT  
D<sup>r</sup> Suzanne BRAIG, gynécologue-obstétricien, ANNECY  
D<sup>r</sup> Hélène CHAPOULART, gynécologue-obstétricien, BORDEAUX

D<sup>r</sup> Philippe CORNET, médecin généraliste, PARIS  
M<sup>me</sup> Marie-Pascale DESPRES, sage-femme, CAEN  
D<sup>r</sup> Jacqueline DIETSCH, gynécologue-obstétricien, BRIEY  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre DUBOS, pédiatre-néonatalogiste, LILLE  
D<sup>r</sup> Najoua ELHELALI, microbiologiste, PARIS  
P<sup>r</sup> Hervé FERNANDEZ, gynécologue-obstétricien, CLAMART  
P<sup>r</sup> Alain FOURNIE, gynécologue-obstétricien, ANGERS  
D<sup>r</sup> Christine FRANCOUAL, pédiatre, PARIS

M<sup>me</sup> Valérie GAGNERAUD, sage-femme,  
LIMOGES  
P<sup>f</sup> Bernard GAY, Conseil scientifique ANAES,  
PARIS  
P<sup>f</sup> Francis GOLD, pédiatre, PARIS  
P<sup>f</sup> Jean-Bernard GOUYON, pédiatre, DIJON  
D<sup>r</sup> Jean-Paul GRAZZINI, médecin généraliste,  
MARTIGUES  
D<sup>r</sup> Corinne GREMILLET, pédiatre, ROUBAIX  
M<sup>me</sup> Rolande GRENTE, Conseil scientifique  
ANAES, PARIS  
P<sup>f</sup> Jean-Michel HASCOËT, néonatalogiste,  
NANCY  
D<sup>r</sup> Eric LACHASSINNE, pédiatre, BONDY  
M<sup>me</sup> Bénédicte LAJENTES, sage-femme, BRIEC  
D<sup>r</sup> Philippe LEFEVRE, gynécologue accoucheur,  
FOUGÈRES

D<sup>r</sup> Michel LEGAGNEUR, pédiatre  
néonatalogiste, FORBACH  
P<sup>f</sup> Catherine LEPORT, infectiologue, PARIS  
M<sup>me</sup> Pierrette LHEZ, Conseil scientifique  
ANAES, PARIS  
D<sup>r</sup> Alain MITON, gynécologue-obstétricien,  
NANCY  
D<sup>r</sup> Marc PILLIOT, pédiatre, WATTRELOS  
M<sup>me</sup> Gisèle PIROIT, sage-femme, CROLLES  
D<sup>r</sup> Patrick PLADYS, néonatalogiste, RENNES  
M<sup>me</sup> Michèle RIVIERE, sage-femme, PARIS  
P<sup>f</sup> René-Charles RUDIGOZ, gynécologue-  
obstétricien, LYON  
D<sup>r</sup> Jacques SALVAT, gynécologue-obstétricien,  
THONON-LES-BAINS  
D<sup>r</sup> Jean SARLANGUE, néonatalogiste,  
BORDEAUX

---

## SOMMAIRE

---

<b>MÉTHODE GÉNÉRALE</b> .....	<b>9</b>
<b>STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>11</b>
<b>ARGUMENTAIRE</b> .....	<b>17</b>
<b>I. DANS QUELLES CIRCONSTANCES FAUT-IL RECHERCHER UNE INFECTION CERVICO-VAGINALE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ?</b> .....	<b>19</b>
<b>I.1. Épidémiologie des infections cervico-vaginales</b> .....	<b>19</b>
<b>I.2. Dépistage et diagnostic des infections cervico-vaginales chez la femme enceinte</b> .....	<b>20</b>
I.2.1. Indications du prélèvement vaginal.....	21
I.2.2. Indications du prélèvement endocervical .....	26
<b>II. QUELS PRÉLÈVEMENTS MICROBIOLOGIQUES FAUT-IL RÉALISER CHEZ UNE FEMME ENCEINTE POUR RECHERCHER UNE INFECTION CERVICO-VAGINALE ET COMMENT INTERPRÉTER LES RÉSULTATS (FLORE NORMALE ET PATHOLOGIQUE) ?</b> .....	<b>28</b>
<b>II.1. Bactéries cervico-vaginales</b> .....	<b>28</b>
<b>II.2. Microbiologie des infections génitales basses</b> .....	<b>29</b>
<b>II.3. Diagnostic de vulvo-vaginites et vaginoses bactériennes</b> .....	<b>30</b>
II.3.1. Le prélèvement.....	30
II.3.2. Le diagnostic positif de vaginose bactérienne .....	30
II.3.3. Diagnostic biologique des vaginites bactériennes .....	31
<b>II.4. Diagnostic des endocervicites</b> .....	<b>32</b>
II.4.1. Le prélèvement.....	32
II.4.2. Diagnostic biologique des endocervicites à <i>Chlamydia trachomatis</i> .....	32
II.4.3. Diagnostic biologique des endocervicites à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	34
<b>III. CONDUITE À TENIR EN CAS D'INFECTION BACTÉRIENNE CERVICO-VAGINALE AU COURS D'UNE GROSSESSE NORMALE OU PATHOLOGIQUE</b> .....	<b>36</b>
<b>III.1. Vaginose bactérienne</b> .....	<b>36</b>
<b>III.2. Portage vaginal du streptocoque du groupe B et de bactéries intestinales ou oropharyngées</b> .....	<b>37</b>
<b>III.3. Cervicites à <i>Chlamydia trachomatis</i></b> .....	<b>37</b>
<b>III.4. Infections à mycoplasmes</b> .....	<b>39</b>
<b>III.5. Infections à gonocoques</b> .....	<b>40</b>
<b>IV. Y A-T-IL INTÉRÊT À FAIRE UNE RECHERCHE SYSTÉMATIQUE DU PORTAGE DU STREPTOCOQUE DU GROUPE B AU COURS DE LA GROSSESSE ET DU TRAVAIL ? SELON QUELLES MODALITÉS, QUAND ET COMMENT ?</b> .....	<b>41</b>
<b>IV.1. La maladie qui fait l'objet du dépistage est fréquente et pose un problème de santé publique</b> .....	<b>41</b>

<b>IV.2. Le dépistage de la maladie à un stade précoce doit apporter un bénéfice pour les sujets atteints .....</b>	<b>45</b>
<b>IV.3. La société peut assurer une prise en charge du dépistage et du traitement des sujets dépistés.....</b>	<b>45</b>
<b>IV.4. Les autres méthodes diagnostiques que celles proposées ne sont pas applicables ou entraînent un retard diagnostique préjudiciable .....</b>	<b>46</b>
<b>IV.5. On dispose d'un test de dépistage fiable, peu coûteux, sensible, spécifique, non traumatisant et applicable à la population que l'on souhaite soumettre au dépistage .....</b>	<b>50</b>
<b>V. ANTIBIOPROPHYLAXIE <i>PER-PARTUM</i> DE L'INFECTION NÉONATALE À STREPTOCOQUE B .....</b>	<b>56</b>
<b>V.1. Choix du protocole antibiotique .....</b>	<b>58</b>
<b>V.2. Effets indésirables du traitement antibiotique.....</b>	<b>59</b>
<b>VI. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES FAUT-IL RÉALISER EN CAS DE RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES ? .....</b>	<b>60</b>
<b>VI.1. Rechercher dans la flore vaginale une bactérie à haut risque infectieux materno-fœtal et néonatal.....</b>	<b>60</b>
<b>VI.2. Examens biologiques permettant d'identifier une cause infectieuse à la rupture prématurée des membranes .....</b>	<b>61</b>
<b>VI.3. Examens biologiques ayant comme objectif d'aider au diagnostic de chorioamniotite dans le cadre des RPM 61</b>	
VI.3.1.La culture de liquide amniotique prélevé par amniocentèse.....	62
VI.3.2.Le prélèvement vaginal .....	64
VI.3.3.Le prélèvement endocervical pour aider au diagnostic de colonisation ou d'infection ovulaire .....	65
VI.3.4.Tests réalisés sur le sang maternel.....	65
VI.3.5.Examens biologiques sur le liquide amniotique .....	67
VI.3.6.Dosage de l'interleukine-6 dans les sécrétions cervicales.....	69
<b>VII. CONDUITE À TENIR SUR LE PLAN INFECTIEUX DEVANT UNE RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES .....</b>	<b>69</b>
<b>VII.1. Conduite à tenir sur le plan infectieux lors d'une rupture des membranes avant l'entrée en travail à partir de 37 SA 71</b>	
VII.1.1. Comparaison déclenchement <i>versus</i> expectative sans antibiothérapie .....	71
VII.1.2. Comparaison déclenchement immédiat <i>versus</i> déclenchement différé de quelques heures sans antibiothérapie systématique.....	76
VII.1.3. Intérêt de l'antibiothérapie en cas de RPM à terme .....	79
<b>VII.2. Conduite à tenir sur le plan infectieux devant une rupture prématurée des membranes entre 34 et 37 SA... 80</b>	
VII.2.1. Comparaison déclenchement <i>versus</i> expectative sans antibiothérapie systématique.....	80
VII.2.2. Comparaison effet du déclenchement <i>versus</i> expectative avec antibiotiques sur la morbidité infectieuse néonatale et maternelle .....	82
<b>VII.3. Conduite à tenir sur le plan infectieux devant une rupture prématurée des membranes avant 34 SA .....</b>	<b>82</b>
VII.3.1. Efficacité de l'antibiothérapie en cas de RPM avant 34 SA .....	82
VII.3.2. Effets de la corticothérapie en cas de RPM avant 34 SA.....	100
VII.3.3. Choix du protocole antibiotique .....	102
VII.3.4. Intérêt de la tocolyse.....	103



VII.3.5. En cas de cerclage du col.....	104
<b>PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES .....</b>	<b>105</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>106</b>

## MÉTHODE GÉNÉRALE

---

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langue française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de la recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

**Tableau.** Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p><b>Niveau 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	<p><b>A</b></p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p><b>Niveau 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>- Études comparatives non randomisées bien menées</li> <li>- Études de cohorte</li> </ul>	<p><b>B</b></p> <p>Présomption scientifique</p>
<p><b>Niveau 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études cas-témoins</li> </ul>	<p><b>C</b></p>
<p><b>Niveau 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études comparatives comportant des biais importants</li> <li>- Études rétrospectives</li> <li>- Séries de cas</li> </ul>	<p>Faible niveau de preuve</p>

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

---

## STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### Recherche automatisée

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE et PASCAL. Elle a été limitée aux publications de langue anglaise ou française.

Dans un premier temps, ont été recherchés :

➔ Les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus

Les mots clés :

*Guideline(s) OU Practice Guideline(s) OU Health Planning Guidelines OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conferences, NIH*

ont été croisés à :

- **Infections materno-fœtales (1990-2000)**

*Pregnancy Trimester, Third OU Third Trimester Pregnancy OU Pregnancy Complication OU Pregnancy Complications, Infectious OU Intrauterine Infection OU Prenatal Care OU Fetus OU Fetal Diseases OU Fetus Disease OU Fetal Death Ou Fetus Death OU Mother Fetus Relationship OU Perinatal Care OU Perinatology OU Perinatal Infection OU Perinatal Death OU Materno-Foetal Infection(s) (dans le titre) OU Materno-Fœtal Transmission (dans le titre)*

ET

*Bacterial Infection(s) OU Bacteria OU Bacterium.*

36 références ont été obtenues sur MEDLINE, 7 sur HealthSTAR et 34 sur EMBASE.

- **Infections bactériennes chez le nouveau-né (1995-2000)**

*Infant, Newborn OU Newborn OU Neonatology OU Newborn Disease OU Newborn Infection OU Congenital Infection OU Infant, Newborn, Diseases OU Newborn Death*

ET

*Bacterial Infection(s) OU Bacteria OU Bacterium.*

50 références ont été obtenues sur MEDLINE, 5 sur HealthSTAR et 40 sur EMBASE.

- **Rupture prématurée des membranes (1990-2000)**

*Premature Fetus Membrane Rupture OU Fetal Membranes, Premature Rupture OU Premature Rupture Of Membrane (en texte libre) OU PROM (en texte libre).*

13 références ont été obtenues sur MEDLINE et 25 sur EMBASE.

➔ L'épidémiologie des infections materno-fœtales (1990-2000)

*Pregnancy* OU *Pregnancy Complications*, *Infectious* OU *Perinatal Infection* OU *Congenital Infection* OU *Puerperal Infection* OU *Newborn Infection* OU *Newborn Disease* OU *Infant, Newborn, Diseases* OU *Infant Mortality*

ET

*France* OU *French* OU *Europe*

ET

*Epidemiology*.

123 références ont été obtenues sur MEDLINE, 25 sur EMBASE et 42 sur Pascal.

Dans un deuxième temps, les recherches documentaires ont été axées sur les infections cervico-vaginales bactériennes de la femme enceinte et sur la rupture prématurée des membranes.

Les mots clés de base sont :

- **Infections cervico-vaginales de la femme enceinte**

*Pregnancy* (en texte libre) OU *Obstetrics* OU *Prenatal Care* OU *Diseases Complicating Pregnancy* OU *Pregnancy Complication* OU *Pregnancy Complications, Infectious*

ET

*Vaginosis, Bacterial* OU *Intrauterine Infection* OU *Pregnancy Complications, Infectious* OU *Cervico Vaginal Infection(s)* (en texte libre) OU *Vagina(l) Disease(s)* OU *Vagina* OU *Cervix Uteri* OU *Uterine Cervix* OU *Uterine Cervix Disease* OU *Cervix Diseases* OU *Uterine Diseases* OU *Genital Tract Infection(s)* (en texte libre) OU *Uterine Coloni(s/z)ation(s)* (en texte libre) OU *Vaginal Infection(s)* (en texte libre) OU *Uterine Infection* (en texte libre) OU *Bacterial Vaginosis* (en texte libre)

ET

*Bacterial Infection(s)* OU *Bacterial Infections* OU *Bacteria* OU *Bacterium* OU *Bacterial Colonization* OU *Bacterium Carrier* (en texte libre) OU *Streptococcus* (en texte libre) OU *Streptococc(al/us) Infection(s)* (en texte libre) OU *Streptococcus Carrier(s)*.

- **Rupture prématurée des membranes**

*Premature Fetus Membrane Rupture* OU *Fetal Membranes, Premature Rupture* OU *Premature Rupture of Membrane* (en texte libre) OU *PROM* (en texte libre).

Les recherches ont porté sur :

➔ Les articles d'analyse de décision médicale, les revues de littérature et méta-analyses

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Medical Decision Making* OU *Decision Support Techniques* OU *Decision Trees* OU *Decision Analysis* (dans le titre) OU *Meta-Analysis* OU *Review Literature*.

➔ Le diagnostic, les symptômes

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Diagnosis* OU *Clinical Examination* OU *Clinical Diagnosis* OU *Clinical Feature* OU *Clinical Diagnostic* (en texte libre) OU *Clinical Sign* (en texte libre) OU *Symptomatology* OU *Symptom* (en texte libre) OU *Leukorrhoea* OU *Vaginal Discharge* OU *Pruritus Vulvae* OU *Vulva Pruritus*.

➔ Les examens microbiologiques

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Microbiological Techniques* OU *Microbiological Examination* OU *Bacterium Culture* OU *Microbiological Parameters* OU *Laboratory Test* OU *Bacterium Examination* OU *Vagina Smear* OU *Vaginal Smears* OU *Vagina Flora* OU *Normal Flora* (en texte libre) OU *Normal Flora* OU *Vaginal Flora* (en texte libre) OU *Bacteriuria* OU *Bacterial Smear* (en texte libre) OU *Specimen Handling* (en texte libre) OU *Sampling* (en texte libre).

➔ Les traitements

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Drug Therapy* OU *Therapy*.

**Résultats quantitatifs**

	Infections maternelles bactériennes non SGB			Infections maternelles à SGB			Rupture prématurée des membranes		
	M <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	E <sup>3</sup>	M	H	E	M	H	E
Revue de littérature, analyses de la décision médicale (1990-2000)	36	5	0	14	0	4	43	0	24
Diagnostic, symptômes (1995-2000)	225	136	48	71	82	42	48	4	87
Examens microbiologiques (1990-2000)	231	0	35	35	0	31	90	0	0
Traitements (1995-2000)	229	30	25	69	1	26	130	17	43

1 = MEDLINE, 2 = HealthSTAR, 3 = EMBASE

➔ La littérature française (1990-2000)

La recherche documentaire sur la banque de données PASCAL a permis d'identifier 59 publications sur les infections cervico-vaginales de la femme enceinte et 43 publications sur la rupture prématurée des membranes.

Par ailleurs, des recherches complémentaires ont été demandées :

➔ La flore génitale normale

*Pregnancy* OU *Obstetrics*

ET

*Normal Flora* OU *Indigenous Flora*.

8 références ont été obtenues sur MEDLINE et 7 sur EMBASE.

➔ Certaines bactéries des infections cervico-vaginales maternelles (1990-2000)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

– *Escherichia coli* OU *Escherichia coli Infections*.

16 références ont été obtenues sur MEDLINE et 12 sur EMBASE.

– *Haemophilus influenzae* OU *Haemophilus influenzae infections* OU *Haemophilus infections*.

4 références ont été obtenues sur MEDLINE et 3 sur EMBASE.

– *Gardnerella vaginalis*.

20 références ont été obtenues sur MEDLINE et 20 sur EMBASE.

– *Streptococcus pneumoniae*.

1 référence a été obtenue sur MEDLINE.

– *Chlamydia trachomatis* : diagnostic microbiologique

20 références ont été obtenues sur MEDLINE et 2 sur EMBASE.

– *Mycoplasma* OU *Ureaplasma*

24 références ont été obtenues sur MEDLINE et 11 sur EMBASE.

➔ Les infections maternelles à streptocoque B

Les mots clés sont :

*Pregnancy* (en texte libre) OU *Obstetrics* OU *Prenatal Care* OU *Diseases Complicating Pregnancy*  
OU *Pregnancy Complication* OU *Pregnancy Complications, Infectious*

ET

*Streptoc* (en texte libre) OU *Streptococc(al/us) Infection(s)* (en texte libre) OU *Streptococcus Carrier(s)*.

– Le dépistage des infections maternelles à streptocoque B.

Les mots clés de base ont été associés à :

*Screening* OU *Mass Screening* OU *Screening Technique* (en texte libre) OU *Prenatal Screening* (en  
texte libre) OU *Screening Test* (en texte libre).

29 références ont été obtenues sur MEDLINE et 15 sur EMBASE.

– Bactériurie associée au SGB (1990-2000)

Les mots clés de base ont été associés à :

*Urinary Tract Infection(s)* OU *Bacteriuria* OU *Asymptomatic Bacteriuria*.

8 références ont été obtenues sur MEDLINE et 13 sur EMBASE.

– SGB et résistance aux antibiotiques (1990-2000)

Les mots clés de base ont été associés à :

*Drug Resistance, Microbial* OU *Antibiotic Resistance* OU *Beta Lactamase(s)*

ET

*Randomized Controlled Trial(s)* (descripteur ou type de publication) OU *Controlled Clinical Trial(s)* (descripteur ou type de publication) OU *Double-Blind Method* OU *Double Blind Procedure* OU *Random Allocation* OU *Comparative Study* OU *Randomization* OU *Comparison* OU *Random\** (en texte libre) OU *Compar\** (dans le titre) OU *Versus* (dans le titre) OU *Cross-Over studies*.

5 références ont été obtenues sur MEDLINE et 33 sur EMBASE.

– SGB et pénicilline G (1990-2000)

11 références ont été obtenues sur MEDLINE et 41 sur EMBASE.

➔ La menace d'accouchement prématuré

Les mots clés déterminés sont :

*Labor, Premature* OU *Premature Labor* OU *Uterine Contraction* OU *Uterus Contraction*.

Ont été recherchés :

– Les examens microbiologiques (spécificité et sensibilité des tests) (1995-2000)

Les mots clés de base ont été croisés à :

*Microbiological Techniques* OU *Microbiological Examination* OU *Bacterium Culture* OU *Microbiological Parameters* OU *Laboratory Test* OU *Bacterium Examination* OU *Vagina Smear* OU *Vaginal Smears* OU *Vagina Flora* OU *Normal Flora* (en texte libre) OU *Vaginal Flora* (en texte libre) OU *Bacteriuria* OU *Bacterial Smear* (en texte libre) OU *Specimen Handling* (en texte libre) OU *Sampling* (en texte libre)

ET

*Sensitivity and Specificity* OU *Reference Standards* OU *Standard* OU *Reproducibility of Results* OU *Reproducibility* OU *Reliability* OU *Diagnostic Accuracy* OU *Diagnostic Value* OU *Predictive Value of Tests* OU *Evaluation*

22 références ont été obtenues sur MEDLINE, 22 sur HealthSTAR et 19 sur EMBASE.

– L'incidence du streptocoque B sur la menace d'accouchement prématuré (1995-2000)

Les mots clés de base ont été croisés à :

*Streptoc?* (en texte libre) OU *Streptococc(al/us) Infection(s)* (en texte libre) OU *Streptococcus Carrier(s)*.

28 références ont été obtenues sur MEDLINE et 40 sur EMBASE.



➔ Les chorioamniotites (1990-2000)

- Chorioamniotite et infections cervico-vaginales

21 références ont été obtenues sur MEDLINE et 18 sur EMBASE.

- Chorioamniotite et *C Reactive Protein*

22 références ont été obtenues sur MEDLINE et 17 sur EMBASE.

- Chorioamniotite et interleukine-6, Procalcitonine, Orosomucoide

18 références ont été obtenues sur MEDLINE et 41 sur EMBASE.

**Recherche manuelle**

Les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés

- Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction ;
- European Journal of Obstetrics and Gynecology ;
- British Journal of Obstetrics and Gynecology ;
- American Journal of Obstetrics and Gynecology (American Gynecological and Obstetrical Society) ;
- Obstetrics and Gynecology (American College of Obstetricians and Gynecologists).

## ARGUMENTAIRE

---

Les recommandations pour la pratique clinique sur le thème « Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce » ont été élaborées à la demande de la Société Française de Pédiatrie (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique). Elles sont destinées aux gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, médecins généralistes, bactériologistes, pédiatres néonatalogues et réanimateurs pédiatriques.

### INTRODUCTION

#### 1. Définitions

**L'infection bactérienne materno-fœtale** se définit comme une infection néonatale transmise par la mère, qu'elle présente ou non elle-même des signes d'infection. Dans la plupart des études, l'infection néonatale est ainsi définie (1) :

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

**La chorioamniotite** correspond à une infection placentaire et des membranes. Elle concerne donc la mère et le fœtus. Sa définition repose dans la plupart des études sur l'existence d'une fièvre maternelle, d'une tachycardie fœtale, d'un syndrome inflammatoire maternel et la présence de germes pathogènes dans le liquide amniotique. Ce tableau est rarement complet et le diagnostic de chorioamniotite est rarement fait en anténatal.

**L'infection cervico-vaginale** maternelle correspond à la présence au niveau de l'endocol et/ou du vagin de germes pathogènes. Sa définition bactériologique est difficile en raison de la frontière imprécise entre flore vaginale normale et pathologique. Elle sera discutée dans la question II. Ses signes cliniques seront étudiés dans la question I.

#### 2. Physiopathologie

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

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

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

### 3. Épidémiologie

En France, une infection materno-fœtale complique environ 1 % des accouchements à terme. Sa fréquence est inversement corrélée à l'âge gestationnel, atteignant 2,2 à 6 % chez les nouveau-nés de moins de 1 000 g (2). Les effets de la prévention et de l'antibioprophylaxie seront donc très différents selon le terme des enfants auxquels elles s'adressent.

La lutte contre les infections materno-fœtales est un enjeu majeur de santé publique en raison des séquelles, notamment neurologiques et pulmonaires, qu'elles peuvent engendrer, comme le montrent de récentes études (3-5).

Une étude française portant sur les 11 730 enfants nés vivants dans une maternité de niveau 3 entre 1993 et 1997, appliquant les définitions citées plus haut, a retrouvé un taux d'infections néonatales (certaines, probables ou douteuses) de 3,6 %, relativement constant au cours des 5 ans (1). Ce taux était 5 fois plus élevé chez les nouveau-nés prématurés que chez les nouveau-nés à terme (10,9 % *versus* 2,2 %).

Un germe a pu être identifié dans 76,7 % des cas, avec la répartition suivante :

**Tableau 1.** Répartition de la fréquence des germes responsables d'infections néonatales (1).

Germes	N	%
Streptocoques B	124	35,9
<i>Escherichia coli</i>	74	21,4
Streptocoques $\alpha$ -hémolytiques	39	11,3
Autres bacilles Gram négatif	37	10,7
Autres streptocoques	23	6,7
Anaérobies	21	6,1
Staphylocoques	19	5,5
Levures	6	1,7
Listeria	2	0,7
Total germes retrouvés	315	100
<b>Total streptocoques hémolytiques</b>	<b>196</b>	<b>47,2</b>
<b>Total bacilles Gram négatif</b>	<b>111</b>	<b>32,2</b>

Concernant les méningites survenant chez des enfants de moins de 2 mois répertoriées dans le réseau de surveillance français (6), le streptocoque B reste, en 1997, le germe le plus souvent isolé (84 %).

### 4. Limites du sujet

L'objet de ces recommandations étant la prévention des infections bactériennes néonatales, les candidoses et les infections à *Trichomonas*, qui sont les germes le plus souvent en cause dans les vaginites, ne sont pas envisagées dans ce rapport. De même, les infections virales, et notamment l'herpès, ne sont pas abordées.

Les indications de prélèvements bactériologiques et d'antibiothérapie chez le nouveau-né feront l'objet de recommandations ultérieures.

## I. DANS QUELLES CIRCONSTANCES FAUT-IL RECHERCHER UNE INFECTION CERVICO-VAGINALE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ?

La recherche d'une infection cervico-vaginale fait partie de l'examen obstétrical réalisé lors de chaque consultation d'une femme enceinte. Elle repose :

- sur l'interrogatoire de la patiente à la recherche de signes fonctionnels (tels que le prurit vulvaire, les pertes vaginales anormales) ;
- sur une inspection vulvaire à la recherche d'un œdème, de rougeurs ou de lésions de grattage ;
- et enfin en cas de suspicion d'infection, sur un examen sous spéculum qui permet d'apprécier l'état du vagin et du col, l'aspect des sécrétions cervicales et vaginales, et de réaliser les prélèvements bactériologiques.

La principale difficulté du dépistage des infections cervico-vaginales est qu'elles sont asymptomatiques dans près de la moitié des cas (7, 8) et qu'elles pourraient favoriser la survenue de complications obstétricales telles qu'une menace d'accouchement prématuré (MAP), une rupture des membranes (RPM) et un retard de croissance intra-utérin (9).

De plus, la majorité des infections bactériennes néonatales sont liées à des germes qui ne provoquent ni vulvo-vaginite, ni cervicite, mais qui peuvent faire l'objet d'un portage vaginal asymptomatique.

### I.1. Épidémiologie des infections cervico-vaginales

Nous traiterons ici des bactéries responsables à la fois d'infections cervico-vaginales et de complications obstétricales ou néonatales. L'épidémiologie des infections néonatales à streptocoques du groupe B sera abordée dans la question IV.

- Les infections à *Chlamydia trachomatis* ont une prévalence très variable en fonction des pays et des populations étudiées. Aux États-Unis, plusieurs études réalisées sur des femmes jeunes consultant dans des centres de santé ont retrouvé une prévalence de 7 à 20 % (10). Les facteurs de risque reconnus de cervicite à *C. trachomatis* sont l'âge inférieur à 20 ans, la non-utilisation de préservatif et la multiplicité des partenaires sexuels. En Europe, les principales données viennent des campagnes de dépistage systématique réalisées chez les femmes candidates à l'interruption volontaire de grossesse, ce qui représente un biais de sélection certain. Ainsi, en Islande (11), la prévalence a été évaluée chez ces femmes à 8,0 % en 1992-1995, avec une tendance à la régression puisqu'elle était de 13,5 % en 1982-1985 ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs, il existe en France un réseau de surveillance des infections uro-génitales à *C. trachomatis* regroupant, en 1997, 97 laboratoires publics et privés de la France entière (12). Ces laboratoires fournissent les caractéristiques de tous les patients ayant un prélèvement positif à *C. trachomatis* par culture, immunofluorescence, biologie moléculaire ou ELISA. Entre 1990 et 1997, ce réseau RENACHLA a enregistré une diminution du nombre annuel moyen de prélèvements positifs par laboratoire chez les femmes (14 en 1997 contre 27 en 1990).

Les infections cervico-vaginales à *Chlamydia trachomatis* pourraient être transmises au nouveau-né au moment de l'accouchement et provoquer des conjonctivites néonatales dans 15-25 % des cas et des pneumopathies dans 5 à 15 % des cas (13).

- Les infections à gonocoques sont rares en France, mais leur prévalence reste élevée dans les populations à bas niveau socio-économique et sanitaire. Le réseau RENAGO (REseau NATIONAL des GONocoques), regroupant, en 1996, 203 laboratoires publics et privés de la France entière, a enregistré une diminution régulière de la fréquence des infections ano-rectales (moins 80 % de 1986 à 1990) (12).

Il existe un risque de transmission de 30 à 45 % (14) de *Neisseria gonorrhoeae*, de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement, et plus rarement en anténatal après RPM.

La principale manifestation de l'infection néonatale est une conjonctivite purulente, plus rarement une infection articulaire voire généralisée.

- Les infections génitales à mycoplasmes sont très rarement bruyantes cliniquement. Au cours de la grossesse, le portage vaginal de mycoplasmes est très fréquent, estimé respectivement dans la majorité des séries américaines et israéliennes à 72 % et 81 % pour *Ureaplasma urealyticum* et à 23 % et 50 % pour *Mycoplasma hominis* (15). Une étude française réalisée à Annecy retrouve au 9<sup>e</sup> mois de grossesse un portage (prélèvement de l'orifice cervical externe ou fond vaginal) respectif d'*U. urealyticum* et de *M. hominis* chez 29 % et 2,3 % des femmes (16). À Paris, une étude prospective en 1985-1987 a retrouvé un portage vaginal de mycoplasmes (cultures sur milieux spéciaux) chez 66 % des femmes enceintes (17). Au Brésil, la prévalence au 3<sup>e</sup> trimestre a été estimée à 9,5 % (8). En Europe, une étude espagnole récente sur une population non ciblée retrouve une prévalence en début de grossesse de 4,5 % par coloration de Gram (18) et une étude italienne 4,9 % au 9<sup>e</sup> mois (19). Le taux de transmissions materno-fœtales d'*U. urealyticum* est inversement corrélé au terme de la grossesse et très variable selon les études et le site étudié. Dans une étude canadienne, le taux de colonisation endotrachéale était de 8,5 % chez les prématurés contre 0,9 % chez les enfants à terme (20). Dans une étude allemande, le taux de colonisation périphérique (nez, gorge, trachée) était de 38 % chez les enfants à terme et 95 % chez les enfants de moins de 1 500 g (21). La relation entre colonisation trachéale à la naissance chez le prématuré et risque de survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire ou maladie pulmonaire chronique a été évoquée, mais fait encore l'objet de controverses (22-28).
- La vaginose bactérienne est définie par une modification de répartition de la flore vaginale dont les lactobacilles normalement prédominants sont remplacés par diverses bactéries comme *Gardnerella vaginalis*, Bactéroides, *Mobiluncus* et *Mycoplasma hominis* (29, 30). Elle est retrouvée chez 15 à 20 % des femmes enceintes (7).

## I.2. Dépistage et diagnostic des infections cervico-vaginales chez la femme enceinte

Deux types de prélèvements génitaux bien distincts, dont la technique et l'interprétation seront détaillées dans la question II, permettent le diagnostic positif d'infection cervico-vaginale : le prélèvement vaginal et le prélèvement endocervical. Aucune étude permettant d'évaluer la sensibilité et la spécificité des différents signes cliniques pour le diagnostic d'infection cervico-vaginale n'a été identifiée. Nous avons choisi pour des raisons pratiques de cibler nos recommandations sur les indications respectives de ces deux types de prélèvements au cours de la grossesse.

### I.2.1. Indications du prélèvement vaginal

Son but est de rechercher une vaginose bactérienne et le portage de bactéries potentiellement pathogènes pour le nouveau-né (cf. question II).

#### — *Signes cliniques évoquant une vulvo-vaginite*

Les signes cliniques classiques d'infection vaginale sont le prurit vulvaire ou les sensations de brûlures cervico-vaginales, les leucorrhées colorées ou nauséabondes, ou une modification brutale des sécrétions vaginales. Toutefois, dans la majorité des cas, ces signes correspondent à une infection mycosique qui sort du cadre de ces recommandations.

La vaginose bactérienne est asymptomatique dans près de la moitié des cas (7, 18). Du fait de l'absence d'inflammation associée, les dysuries, dyspareunies et vulvite clinique sont rares. Selon Harstall (29), le signe clinique le plus typique est l'écoulement vaginal blanc-grisâtre, fétide. On peut retrouver également un prurit vulvaire, des sensations de brûlures cervico-vaginales ou une modification brutale des sécrétions vaginales (15).

Peu d'études ont évalué la fréquence de ces signes, et leurs résultats sont discordants (tableau 2).

**Tableau 2.** Performance des leucorrhées pour le diagnostic de vaginose bactérienne (examen direct après coloration de Gram) pendant la grossesse.

Étude	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %
Simoes, 1998 (8) Brésil, N = 328 3 <sup>e</sup> trimestre Prévalence vaginose = 9,5 %	64,5	59,8	14,4	94,1
Gratacos, 1999 (18) Espagne, N = 492 2 premiers trimestres Prévalence vaginose = 4,5 %	14	97	16	97

**Au total, la majorité des vaginoses bactériennes sont asymptomatiques.**

#### — *Circonstances obstétricales justifiant la réalisation d'un prélèvement vaginal*

La relation entre la survenue d'une rupture prématurée des membranes ou d'une menace d'accouchement prématuré et l'isolement au niveau vaginal de certaines bactéries est démontrée dans de nombreuses études (tableaux 3 et 4).

**Tableau 3.** Relation entre infection vaginale et accouchement prématuré.

Auteur, étude, année	Méthode diagnostique	Résultats
McGregor, 1990 (31) États-Unis N = 202 Prévalence VB = 18,7 %	Prélèvement vaginal et endocervical à 20-28 SA	Augmentation du taux d'accouchements prématurés en cas de vaginose bactérienne ou d'infection à <i>Staphylococcus aureus</i>
Krohn, 1991 (32) États-Unis N = 211 MAP à 22-34 SA	Prélèvement vaginal à l'admission et mise en culture	Association entre diminution des lactobacilles vaginaux ( $< 10^7/ml$ ) et survenue d'un accouchement avant 34 SA
McDonald, 1991 (33) Australie N = 428 AP < 37 SA et 568 femmes à terme	Prélèvement vaginal à l'entrée en travail	Association entre vaginose bactérienne et MAP et entre bactéries entérophyngées ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Haemophilus</i> ) et MAP
McDonald, 1992 (34) Australie N = 135 AP < 37 SA et 651 femmes à terme	Prélèvement vaginal à 22-28 SA avec recherche de mycoplasmes	Association au 2 <sup>e</sup> trimestre de la présence de <i>Gardnerella vaginalis</i> et <i>Ureaplasma urealyticum</i> et survenue d'un accouchement prématuré. Pas de relation entre portage en milieu de grossesse de bactéries entérophyngées et AP
Holst, 1994 (35) Suède N = 49 AP 23-35 SA et 38 femmes à terme	Prélèvement vaginal à l'entrée en travail	Association entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré
Hay, 1994 (36) Grande-Bretagne N = 783 Prévalence VB = 12,1 %	Prélèvement vaginal au 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse	Augmentation du risque d'accouchement prématuré en cas de vaginose bactérienne au 1 <sup>er</sup> trimestre (RR = 2,8 [1,1-7,4])
McGregor, 1995 (37) États-Unis N = 1 260 Prévalence VB = 32,5 %	Prélèvement vaginal au 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse	Augmentation du risque d'accouchement prématuré en cas de vaginose bactérienne au 1 <sup>er</sup> trimestre (RR = 1,9 [1,2-3,0])
Hillier, 1995 (38) États-Unis, multicentrique N = 10 397 Grossesses normales Prévalence VB = 16%	Prélèvement vaginal à 23-26 SA (diagnostic sur pH vaginal et Gram)	Association en analyse multivariée entre vaginose bactérienne et naissance prématurée d'un enfant de moins de 2 500 g (OR = 1,4 [1,1-1,8])
Krohn, 1997 (39) États-Unis N = 2 646, 90 % de MAP Prévalence <i>E. coli</i> = 13,0 %	Prélèvement vaginal à l'entrée	Association entre portage vaginal d' <i>Escherichia coli</i> et taux d'accouchements avant 34 SA (RR = 1,7 [1,3-2,3]), surtout si forte concentration $> 10^7/ml$ (RR = 2,7 [1,5-5,0])

VB : vaginose bactérienne. SA : semaines d'aménorrhée. MAP : menace d'accouchement prématuré.

AP : accouchement prématuré.

**Tableau 4.** Relation entre infection vaginale et rupture des membranes.

Auteur, étude, année	Méthode diagnostique	Résultats
McDonald, 1992 (34) Australie N = 135 AP < 37 SA et 651 femmes à terme	Prélèvement vaginal à 22-28 SA avec recherche de mycoplasmes	Association entre présence au 2 <sup>e</sup> trimestre de <i>Gardnerella vaginalis</i> et <i>Ureaplasma urealyticum</i> et survenue d'une rupture prématurée des membranes
Kurki, 1992 (40) Finlande N = 751 femmes Prévalence VB = 21,4%	Prélèvement vaginal au 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse	Augmentation du risque de rupture prématurée des membranes en cas de vaginose bactérienne au 1 <sup>er</sup> trimestre (RR = 7,3 [1,8-29,4])

VB : vaginose bactérienne. SA : semaines d'aménorrhée. AP : accouchement prématuré.

Aucune étude relative à la suspicion de chorioamniotite (fièvre maternelle, tachycardie fœtale, contractions utérines inexplicables) n'a été retrouvée, car le diagnostic n'est pratiquement jamais posé avec certitude avant l'accouchement.

**Au total, il existe une forte association entre vaginose bactérienne ou portage vaginal en fin de grossesse de certaines bactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *S. aureus*) et survenue d'un accouchement prématuré ou d'une rupture des membranes. Il est donc recommandé de réaliser un prélèvement vaginal dans ces circonstances (grade A) ainsi qu'en cas de suspicion de chorioamniotite pour orienter l'antibiothérapie maternelle et néonatale éventuelle (cf. question III).**

— *Indications d'un prélèvement vaginal systématique en début de grossesse*

Y a-t-il intérêt à réaliser un prélèvement vaginal systématique en début de grossesse en raison de la liaison statistique entre un certain nombre de complications obstétricales fréquentes et graves, sources d'accouchements prématurés et d'infections néonatales, et l'isolement vaginal de certaines bactéries ?

L'intérêt du dépistage systématique et du traitement en début de grossesse de la vaginose bactérienne pour diminuer le taux de ruptures prématurées de membranes et d'accouchements prématurés a été évalué dans les études représentées dans les tableaux ci-dessous. Les résultats sont différents selon que l'on s'intéresse à la population générale (tableaux 5 et 6) ou à des femmes à risque ayant un antécédent d'accouchement prématuré (tableaux 7 et 8).

**Tableau 5.** Efficacité du traitement des vaginoses bactériennes pour diminuer le taux d'accouchements prématurés.

Études	Interventions	Résultats
Brocklehurst, 2001 (41) Méta-analyse N = 1 504, 5 études Diagnostic à 13-25 SA	Antibiotique(s) ou placebo	Pas de différence du taux d'accouchements avant 37 SA (RR 0,78, [0,60-1,02]) ni avant 34 SA (RR 0,83 [0,33-2,08])
McDonald, 1997 (42) Multicentrique, Australie N = 857 Diagnostic à 16-26 SA	Métronidazole : 800 mg/j pendant 2 j à 24 SA et 2 <sup>e</sup> cure à 28 SA si toujours positif (N = 429) ou placebo (N = 428)	Pas de différence du taux d'accouchements avant 37 SA (4,5 % versus 6,3 %, OR = 0,71 [0,30-1,68])



**Tableau 5 (suite).** Efficacité du traitement des vaginoses bactériennes pour diminuer le taux d'accouchements prématurés.

Études	Interventions	Résultats
Carey, 2000 (43) Multicentrique, USA N = 1 953 Diagnostic à 8-23 SA Exclusion si infection à <i>Trichomonas</i> associée	Métronidazole : 2 g/j pendant 2 jours à 16-23 SA et 24-30 SA, à 15 j d'intervalle minimum (N = 966) ou placebo aux mêmes dates (N = 987)	Pas de différence du taux d'accouchements avant 37 SA (12,2 % <i>versus</i> 12,5), avant 35 SA (5,0 % <i>versus</i> 5,1%), ni avant 32 SA (2,3 % <i>versus</i> 2,7 %)
Guisse, 2000 (44) 8 études randomisées	Antibiotique(s) ou placebo	Pas de bénéfice au dépistage et au traitement des vaginoses bactériennes pour diminuer le taux d'accouchements prématurés

SA : semaines d'aménorrhée.

Il n'est pas démontré que le traitement par métronidazole en première moitié de grossesse chez des femmes non sélectionnées présentant une vaginose bactérienne asymptomatique diminue le taux d'accouchements prématurés ou très prématurés (*tableau 6*). L'efficacité du traitement de la vaginose bactérienne pour diminuer le taux de ruptures prématurées des membranes semble plus probable (*tableau 7*).

Dans l'étude de Carey (43) et de Joesoef (45), le taux d'accouchements prématurés dans les deux groupes est très élevé, plus de 2 fois supérieur au taux français. L'extrapolation à la population totale en France est donc difficile, mais l'absence de bénéfice au traitement des vaginoses bactériennes asymptomatiques dans cette population à forte prévalence d'accouchements prématurés renforce la conclusion des auteurs sur une population où cette prévalence est plus faible.

**Tableau 6.** Efficacité du traitement des vaginoses bactériennes pour diminuer le taux de ruptures prématurées des membranes.

Études	Interventions	Résultats
Brocklehurst, 2001 (41) Méta-analyse N = 937, 2 études Diagnostic à 13-20 SA	Antibiotique(s) ou placebo	Diminution du taux de RPM sous antibiotiques (RR = 0,48 [0,25-0,92])
McDonald, 1997 (42) Multicentrique, Australie N = 857 Diagnostic à 16-26 SA	Métronidazole : 800 mg/j pendant 2 j à 24 SA et 2 <sup>e</sup> cure à 28 SA si toujours positif (N = 429) ou placebo (N = 428)	Pas de différence du taux de RPM (2,5 % <i>versus</i> 4,2 %, OR = 0,58 [0,17-1,80])

RPM : rupture prématurée des membranes. SA : semaines d'aménorrhée.

#### — Cas particuliers des grossesses avec antécédent d'accouchement prématuré

Comme la prévalence des complications obstétricales étudiées (accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes) est rare dans la population générale, certaines études ont ciblé les femmes avec un facteur de risque, à savoir un antécédent d'accouchement prématuré : toutes les études démontrent l'efficacité d'un traitement par métronidazole des vaginoses bactériennes pour diminuer le taux d'AP et de RPM (*tableaux 7 et 8*).

**Tableau 7.** Efficacité du traitement des vaginoses bactériennes pour diminuer le taux d'accouchements prématurés chez les femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré.

Études	Interventions	Résultats
Brocklehurst, 2001 (41) Méta-analyse N = 303, 3 études Diagnostic à 13-24 SA	Antibiotique(s) ou placebo	Diminution du taux d'accouchements avant 37 SA (OR = 0,37 [0,23-0,60]) mais pas avant 34 SA (OR = 0,19 [0,14-1,68])
Morales, 1994 (46) N = 80 avec VB Diagnostic à 13-20 SA	Métronidazole : 750 mg/j pendant 7 j (N = 44) au moment du diagnostic ou placebo (N = 36)	Diminution significative du taux d'accouchements avant 37 SA (18 % <i>versus</i> 39 %, p < 0,05), non significative avant 34 SA (5 % <i>versus</i> 11 %)
Hauth, 1995 (47) États-Unis N = 624 avec ou sans VB Diagnostic à 22-24 SA	Métronidazole 1,5 g/j pendant 7 j + érythromycine 1g/j pendant 14 j (N = 433) ou placebo (N = 191)	En cas de vaginose bactérienne (N = 258), diminution du taux d'AP dans le groupe traité En l'absence de vaginose, pas de bénéfice au traitement
McDonald, 1997 (42) Multicentrique, Australie N = 46 avec VB Diagnostic à 16-26 SA	Métronidazole : 800 mg/j pendant 2 j à 24 SA et 2 <sup>e</sup> cure à 28 SA si toujours positif (N = 429) ou placebo (N = 428)	Diminution du taux d'accouchements avant 37 SA (9,1 % <i>versus</i> 41,7 %, OR = 0,14 [0,01-0,84])

VB : vaginose bactérienne. AP : accouchement prématuré. SA : semaines d'aménorrhée.

**Tableau 8.** Efficacité du traitement des vaginoses bactériennes pour diminuer le taux de ruptures prématurées des membranes chez les femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré.

Études	Interventions	Résultats
Brocklehurst, 2001 (41) Méta-analyse N = 126, 2 études Diagnostic à 13-20 SA	Antibiotique(s) ou placebo	Diminution du taux de RPM (OR = 0,18 [0,07-0,48])
Morales, 1994 (46) N = 80 Diagnostic à 13-20 SA	Métronidazole : 750 mg/j pendant 7 j (N = 44) au moment du diagnostic ou placebo (N = 36)	Diminution du taux de RPM (5 % <i>versus</i> 33 %, p < 0,05)
McDonald, 1997 (42) Multicentrique, Australie N = 46 Diagnostic à 16-26 SA	Métronidazole : 800 mg/j pendant 2 j à 24 SA et 2 <sup>e</sup> cure à 28 SA si toujours positif (N = 429) ou placebo (N = 428)	Diminution non significative du taux de RPM (4,5 % <i>versus</i> 12,5 %, OR = 0,33 [0,01-4,64])

RPM : rupture prématurée des membranes. SA : semaines d'aménorrhée.

**Au total, chez les femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré, le traitement de la vaginose bactérienne par métronidazole diminue le taux de ruptures prématurées des membranes et d'accouchements prématurés (grade A). Dans la population générale, ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité (grade A).**

### I.2.2. Indications du prélèvement endocervical

Sa technique et son interprétation seront détaillées dans la question II. Il permet essentiellement la recherche des infections à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

#### — Signes cliniques évoquant une cervicite

Aucune étude évaluant l'intérêt de l'examen au spéculum au cours de la grossesse n'a été identifiée. On retrouve par contre plusieurs séries de cas d'infections cervico-vaginales dans lesquelles les signes cliniques associés à différents germes sont décrits.

Les infections cervicales à *Chlamydiae*, mycoplasmes, gonocoques ont fait l'objet d'études sémiologiques moins nombreuses au cours de la grossesse. De plus, la présence de *M. hominis* est fréquente en cas de vaginose bactérienne et la responsabilité individuelle des mycoplasmes est difficile à définir.

Les facteurs de risque sont ceux de toutes les maladies sexuellement transmissibles, à savoir le jeune âge et la multiplicité des partenaires sexuels. Une étude prospective africaine (48), où la prévalence d'endocervicites à gonocoques ou *Chlamydiae* était de 7,4 %, a précisé la liaison des signes cliniques à ces infections (tableau 9).

**Tableau 9.** Relation entre la présence de signes cliniques et les infections à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

	Infectées à <i>Chlamydia trachomatis</i> ou <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (N = 49) %	Non infectées (N = 611) %	Odd ratio
Leucorrhées ou prurit	41	31	1,54 (p = 0,15)
Douleur pelvienne	33	25	1,43 (p = 0,26)
Écoulement vaginal purulent	31	18	2,03 (p = 0,03)
Leucorrhées nauséabondes	10,2	4,7	2,28 (p = 0,1)
Écoulement cervical	24	23	1,07 (p = 0,9)

Les infections cervicales à *Chlamydiae* sont asymptomatiques dans 70 % des cas. Les signes d'appel sont des leucorrhées, une cervicite ou un col saignant au contact (9). Une dysurie peut également faire suspecter une cervicite à *Chlamydiae*, qui est retrouvée au niveau uréthral dans 33 % des cas selon Stray-Pedersen (49).

Les infections à gonocoques se traduisent habituellement par une symptomatologie masculine, comme le montre l'étude de Mayaud citée plus haut (48). Un écoulement purulent par l'orifice externe du col, très rare, peut faire évoquer le diagnostic.

L'endocervicite ou la vaginite à mycoplasmes n'ont jamais été décrites. En revanche, leur portage vaginal est fréquent ce qui explique qu'on puisse retrouver ces germes dans le liquide amniotique en cas de rupture des membranes.

**Au total, les infections endocervicales sont le plus souvent asymptomatiques au cours de la grossesse.**

— *Circonstances obstétricales justifiant la réalisation d'un prélèvement endocervical*

Quelques études ont évalué la relation entre l'isolement dans le prélèvement endocervical de *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* et la survenue d'une rupture prématurée des membranes ou d'un accouchement prématuré (*tableau 10*).

En dehors de l'étude de Kovacs (50), à la limite de la significativité, elles ne mettent pas en évidence de relation entre *Chlamydia trachomatis* et accouchement prématuré ou rupture prématurée des membranes.

**Tableau 10.** Relation entre infection à *Chlamydia trachomatis* et rupture prématurée des membranes ou accouchement prématuré.

Étude	Méthode diagnostique	Résultats
Tadmor, 1993 (51) Israël N = 281	Sérologie <i>Chlamydiae</i> à la recherche d'une infection aiguë (5,9 %)	Pas de relation entre infection à <i>C. trachomatis</i> et survenue d'une MAP ou d'une RPM
Kovacs, 1998 (50) Hongrie, multicentrique N = 6 161 Prévalence CT = 5,74 %	Recherche de <i>Chlamydiae</i> par PCR sur prélèvement endocervical	Augmentation de la fréquence des MAP chez les femmes porteuses de <i>C. trachomatis</i> (8,0 % versus 5,0 %, $p < 0,05$ ). Pas de différence de fréquence des RPM (21 % versus 20 %)

RPM : rupture prématurée des membranes. MAP : accouchement prématuré. CT : *Chlamydia trachomatis*

**Au total, la réalisation systématique d'un prélèvement endocervical ne paraît pas justifiée en cas de menace d'accouchement prématuré ou de rupture prématurée des membranes.**

- Indications d'un prélèvement endocervical systématique en début de grossesse. Deux études de cohortes (52, 53) ont montré un bénéfice au traitement en début de grossesse des infections à *Chlamydiae* chez les femmes à haut risque pour diminuer l'incidence des menaces d'accouchement prématuré et des ruptures prématurées des membranes (*tableau 11*). Il n'existe pas d'études françaises sur l'intérêt d'un dépistage systématique de *C. trachomatis* au cours de la grossesse. Dans notre pays, la prévalence du portage de *C. trachomatis* n'excède pas 2 %. Dans certains pays à prévalence plus élevée comme les États-Unis, l'intérêt du dépistage systématique n'est pas démontré (9).

**Tableau 11.** Efficacité du traitement antibiotique de l'infection à *Chlamydia trachomatis* pour diminuer les complications obstétricales et néonatales.

Auteur	Interventions	Résultats
Cohen, 1990 (53) Israël N = 323 Étude rétrospective Prévalence <i>Chlamydia trachomatis</i> = 5,8 %	Érythromycine 2 g/j pendant 7 jours avec guérison (N = 244) <i>versus</i> Érythromycine 2 g/j pendant 7 jours avec échec (N = 79)	Diminution du taux d'AP (2,9 % <i>versus</i> 13,9 %, p < 0,001) et de RPM (7,4 % <i>versus</i> 20,2 %, p < 0,002) dans le groupe traité avec succès par rapport au groupe avec échec de traitement
Ryan, 1990 (52) États-Unis N = 2 433 Étude rétrospective Prévalence <i>Chlamydia trachomatis</i> = 21,1 %	Érythromycine 2 g/j pendant 7 jours avec guérison (N = 1 323) Pas de traitement (N = 1 110)	Diminution du taux de RPM sous érythromycine (2,9 % <i>versus</i> 19,6 %, p < 0,001)

CT : *Chlamydia trachomatis*. AP : accouchement prématuré. RPM : rupture prématurée des membranes.

**Au total, le traitement par érythromycine 2 g/j pendant 7 jours diminue le taux d'accouchements prématurés et de ruptures prématurées des membranes chez les femmes ayant un prélèvement cervical positif à *Chlamydia trachomatis*. Il n'existe pas de niveau de preuve suffisant pour conseiller le dépistage et le traitement des *Chlamydiae* pendant la grossesse, même en cas de menace d'accouchement prématuré ou de rupture prématurée des membranes.**

## II. QUELS PRÉLÈVEMENTS MICROBIOLOGIQUES FAUT-IL RÉALISER CHEZ UNE FEMME ENCEINTE POUR RECHERCHER UNE INFECTION CERVICO-VAGINALE ET COMMENT INTERPRÉTER LES RÉSULTATS (FLORE NORMALE ET PATHOLOGIQUE) ?

### II.1. Bactéries cervico-vaginales

Les principales bactéries vaginales sont des bactéries lactiques productrices de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et principalement les lactobacilles (flore de Doderlein). Plus d'une dizaine d'espèces différentes de lactobacilles ont été identifiées dans la cavité vaginale. Hormis les lactobacilles, de nombreuses autres espèces colonisent le milieu vaginal en permanence. Les principales espèces commensales d'intérêt médical sont rapportées dans le *tableau 12* (17, 30, 39, 54-64).

À l'état physiologique, la cavité endocervicale ne possède pas de bactérie commensale. Si l'on considère les lactobacilles comme des bactéries anaérobies préférentielles, le rapport aérobie/anaérobie est de 1/2 à 5 dans la flore vaginale normale (NP1).

**Tableau 12.** Flore vaginale normale.

**Groupe I - La flore bactérienne de portage habituel (flore dominante) est spécifiquement adaptée à la cavité vaginale :** observée chez au moins 98 % des femmes à des concentrations de  $10^6$ - $10^8$  bactéries/g de sécrétions vaginales, elle est essentiellement constituée de lactobacilles (**flore de Doderlein**) de 1 à 4 espèces/femme. Classiquement observables à la coloration de Gram sous la forme de gros bacilles à Gram (+), certaines espèces ont une apparence de bacilles à Gram (+), plus fins voire coccoïdes en courtes chaînettes faisant penser à tort à des streptocoques.

**Groupe II – La flore bactérienne issue de la flore digestive colonise souvent les voies génitales maternelles et est observée chez 2 à 80 % des femmes selon les bactéries impliquées.** Elle est constituée de :

- *Streptococcus agalactiae* et *Enterococcus* ;
- entérobactéries (*Escherichia coli* (+++)) mais aussi *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. et *Serratia* spp. chez les patientes ayant reçu de multiples antibiothérapies ou ayant été colonisées par des produits contaminés (dans ce cadre, il est exceptionnellement isolé *Pseudomonas* et *Acinetobacter*) ;
- staphylocoques coagulase (+) et (-) ;
- bactéries anaérobies (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Mobiluncus*) ;
- *Gardnerella vaginalis* et certaines corynébactéries ;
- mycoplasmes (en particulier *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*) ; et certains génogroupes d'*Haemophilus* spécifiquement adaptés à la flore génitale ;
- *Candida albicans*.

**Groupe III - Les hôtes usuels de la flore oropharyngée colonisent exceptionnellement la cavité vaginale.** Elle est observée chez 0,1 à 2 % des femmes selon les bactéries en cause. Toutes les bactéries oropharyngées peuvent être isolées de la cavité vaginale mais le plus souvent il s'agit d'*Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes*, pneumocoques, méningocoques et autres *Neisseria* et *Branhamella*.

## II.2. Microbiologie des infections génitales basses

Les bactéries vaginales du groupe I (*tableau 12*) ne sont pas à risque infectieux materno-fœtal. Néanmoins, certains lactobacilles non producteurs de  $H_2O_2$  peuvent proliférer ( $> 10^9/g$ ) et participer au tableau de vaginose.

Les facteurs de virulence des bactéries des groupes II et III sont souvent méconnus. Ces bactéries peuvent être infectantes selon diverses modalités :

- **une seule espèce prolifère anormalement dans le vagin**, remplace tout ou partie la flore du groupe I et entraîne une vulvo-vaginite. Ce cas de figure est rare, voire inexistant chez la femme enceinte (33, 65). Les bactéries impliquées sont le plus souvent *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, les espèces de la famille des *Enterobacteriaceae*, voire les *Enterococcus* et les espèces du groupe III (*tableau 12*) ;
- **plusieurs espèces prolifèrent abondamment et simultanément dans le vagin** et remplacent la flore du groupe I. Cette prolifération polybactérienne est à l'origine du tableau de vaginose bactérienne décrit dans la question I (30) ;
- **une espèce bactérienne commensale du vagin dite « à haut risque infectieux materno-fœtal » (en raison de sa participation importante en tant qu'étiologie des infections materno-fœtales et néonatales) prolifère anormalement sans entraîner de pathologie vaginale.** Il s'agit du portage asymptomatique. Les principales bactéries

concernées sont *S. agalactiae*, *E. coli* K1 et plus rarement les autres bactéries du groupe II et III (tableau 12) ;

- **une espèce franchit la barrière cervicale, entraînant une endocervicite.** Ces bactéries sont acquises par voie sexuelle. Il s'agit de *Neisseria gonorrhoeae* et de *Chlamydia trachomatis* biovar *Trachoma sérovars* D, E, F, G, H, I, J, K capables d'infecter l'endocol et parallèlement l'urètre. Les autres bactéries responsables d'infections vénériennes sont à l'origine d'ulcérations. Il s'agit de *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* biovar *Lymphogranuloma venereum*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis*.

**En conclusion, la flore vaginale est extrêmement diverse à l'état physiologique. Ainsi, il n'y a rien de plus facile que d'y isoler des bactéries. Le problème sera, pour le bactériologiste comme pour le clinicien, de reconnaître un sens clinique à ce qui a été isolé.**

### II.3. Diagnostic de vulvo-vaginites et vaginoses bactériennes

#### II.3.1. Le prélèvement.

Le prélèvement de choix pour porter le diagnostic de vulvo-vaginite ou de vaginose est le prélèvement vaginal (29, 66, 67). Il est généralement pratiqué à l'écouvillon au niveau des lésions inflammatoires, après pose d'un spéculum stérile non lubrifié et sans antiseptique.

Un écouvillon suffit pour effectuer l'ensemble des tests : examen à l'état frais, coloration de Gram, cultures.

Pour une recherche performante de *T. vaginalis*, le transport doit être rapide et l'écouvillon non stocké au réfrigérateur (68).

#### II.3.2. Le diagnostic positif de vaginose bactérienne

En 1983, il a été proposé que le diagnostic repose sur les critères cliniques et les tests suivants (69) :

- l'existence de sécrétions grisâtres, homogènes, non inflammatoires, adhérentes aux parois vaginales ;
- un *sniff test* ou *whiff test* ou « test à la potasse » positif (le mélange sur une lame des sécrétions vaginales avec une goutte de KOH à 10 % dégage une odeur de « poisson avarié ») ;
- un pH vaginal au dessus de 4,5 ;
- à l'examen microscopique à l'état frais, la présence d'au moins 20 % de « cellules indicatrices » ou *clue cells* (cellules vaginales superficielles recouvertes d'une multitude de bactéries).

La présence d'au moins 3 de ces 4 critères indique la présence d'une vaginose bactérienne.

Actuellement, le diagnostic de vaginose repose sur l'examen direct avec coloration de Gram. Plusieurs auteurs ont proposé une classification. Celle de Spiegel en 1983 (70) classe la flore vaginale en 3 grades :

- grade I : flore normale (prédominance de lactobacilles) ;
- grade II : flore intermédiaire (équilibre de lactobacilles et d'autres morphotypes) ;
- grade III : flore anormale (rareté ou disparition des lactobacilles et prolifération des autres morphotypes) qui correspond à la flore de vaginose.

En 1991, Nugent (71) ont proposé une classification dérivée de celle de Spiegel (tableau 13).



**Tableau 13.** Score de Nugent (71) à la coloration de Gram (objectif à immersion 1000X).

Score	Lactobacille	Bacilles Gram (-) correspondant aux anaérobies et <i>Gardnerella</i>	Bacilles incurvés correspondant aux <i>Mobiluncus</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

<sup>a</sup> les morphotypes bactériens (moyenne sur plusieurs champs microscopiques) sont codifiés de la façon suivante : 0, absence ; 1+, < 1 bactérie ; 2+, 1 à 4 bactéries ; 3+, 5 à 30 bactéries ; 4+, > 30 bactéries.

Résultats : score de 0-3, flore normale ; score de 4-6, flore intermédiaire ; score de 7-10, flore de vaginose.

En 1992, Thomason (72) propose une méthode utilisant un examen du frottis coloré au Gram à l'objectif X400. Ils définissent la « vaginose » par la présence de *clue cells* dans au moins 2 de 20 champs microscopiques et la présence d'une flore non lactobacillaire plus abondante que la flore lactobacillaire dans la majorité des champs.

L'évaluation des résultats de ces trois méthodes d'interprétation de la coloration de Gram montre des résultats comparables et supérieurs à la méthode d'Amsel (69). La sensibilité du Gram est de 62 à 92 %, sa spécificité de 66 à 95 %, sa VPP de 57 à 84 % et sa VPN de 94 à 98 % (29).

La culture n'a pas de place pour diagnostiquer la vaginose bactérienne et la recherche par culture de *G. vaginalis* et des mycoplasmes n'est pas justifiée (73-79). En effet, il est clairement documenté que si *G. vaginalis* est présente chez environ 90 % des femmes atteintes de vaginose, elle est aussi isolée chez 35 à 60 % des femmes « saines » (54). Pour cette raison, la recherche spécifique de *G. vaginalis* a une VPP < 50 % pour le diagnostic de vaginose (80). De même, *M. hominis* est isolé dans 58 % des cas de vaginose mais aussi chez 6 à 17 % des femmes à flore normale et *U. urealyticum* est présent dans 68 % des flores de vaginose mais aussi dans 42 à 51 % des flores normales.

**Au total, actuellement, le meilleur moyen diagnostique de la vaginose bactérienne est l'examen direct des sécrétions vaginales par coloration de Gram. La recherche spécifique par culture de *G. vaginalis* et des mycoplasmes n'est pas justifiée dans le prélèvement vaginal (grade A).**

### II.3.3. Diagnostic biologique des vaginites bactériennes

Le concept de vaginite bactérienne est actuellement mal voire non documenté. Néanmoins, une culture pure d'une seule espèce bactérienne avec disparition de la flore normale du vagin et absence de *T. vaginalis* et de flore de vaginose dans un contexte inflammatoire (clinique + cytologie) mérite d'être retenue comme cause possible de lésions inflammatoires vaginales (avis d'experts).



## II.4. Diagnostic des endocervicites

### II.4.1. Le prélèvement

Le diagnostic d'endocervicite est effectué à partir d'un prélèvement d'endocol (NP1). Sa réalisation nécessite que les sécrétions exocervicales soient éliminées avant insertion des écouvillons dans le col (81). Pour ne pas être iatrogène et pour éviter des faux positifs ou négatifs par réactions croisées ou par la présence d'inhibiteurs vaginaux, il est conseillé d'appliquer une solution antiseptique sur l'exocol, de la laisser agir au moins une minute puis de rincer à l'eau salée à 9 ‰ (avis d'experts). La recherche de *N. gonorrhoeae* et de *C. trachomatis* s'effectue chacune sur un écouvillon spécifique fourni par le laboratoire. Parallèlement, pour augmenter la sensibilité, un prélèvement urétral (ou un prélèvement du 1<sup>er</sup> jet d'urine) est utile lorsque ces étiologies sont suspectées.

### II.4.2. Diagnostic biologique des endocervicites à *Chlamydia trachomatis*

Il existe plusieurs techniques de recherche de *C. trachomatis*. Les avantages, inconvénients et délai de réponses de ces différents tests sont décrits dans le *tableau 14*.

- La culture cellulaire.

Longtemps considérée comme la méthode de référence (82), elle nécessite d'avoir des bactéries vivantes. En raison d'une sensibilité globale limitée (comprise entre 70 % et 85 %), celle-ci a été supplantée par les méthodes d'amplification génique.

- La détection d'antigènes.

Deux types de méthodes permettent de détecter les antigènes bactériens, l'immunofluorescence directe (IFD) et les techniques immuno-enzymatiques (EIA). L'IFD qui utilise des anticorps monoclonaux marqués dirigés contre une protéine majeure de membrane externe est plus sensible et spécifique que les techniques EIA qui cherchent à mettre en évidence le lipopolysaccharide de la paroi bactérienne. Cette technique est plus lourde pour des séries et plus sensible à l'expérience et à la subjectivité de l'opérateur. En outre les trousse EIA commercialisées donnent des résultats très variables (83).

- La détection des acides nucléiques

Cette détection est actuellement la plus adaptée (82-84). En plus d'une technique d'hybridation moléculaire (Pace 2®), 3 techniques d'amplification sont commercialisées. Les 2 premières amplifient un fragment d'un plasmide cryptique de *C. trachomatis* soit par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) suivi d'une détection par sonde, soit par LCR (*Ligase Chain Reaction*) avec détection automatisée. La troisième correspond à une amplification isotherme des ARN ribosomiaux (TMA ou *Translated Mediated Amplification*). Ces méthodes sont à la fois sensibles et spécifiques (le plus souvent supérieures à 98 %). En outre, les méthodes moléculaires sont utilisables sur les urines, lorsque le transport a été inadéquat ou lorsque le patient a été traité aux antibiotiques. Les méthodes moléculaires de détection de *C. trachomatis* sur un prélèvement d'endocol sont les plus performantes et paradoxalement non remboursées.

- La sérologie.

Dans le cadre du diagnostic biologique des infections uro-génitales basses à *C. trachomatis*, la sérologie n'a pas de place.

**Tableau 14.** Différents tests de diagnostic direct d'une infection à *C. trachomatis* (84).

Méthodes	Délai de réponse	Avantages	Inconvénients
Culture cellulaire	48 à 72 h	Spécificité, isolement de La souche, caractérisation, antibiogramme	Sensibilité variable
Tests antigéniques		Contrôle de qualité du prélèvement	Lourds si grandes séries
IFD*	< 1 h		Limités à endocol et urètre Lecture subjective
ELISA et apparentés	2 à 4 h	Automatisation	Limités à endocol et urètre Sensibilité = spécificité ≤ Test de confirmation
Tests sur membrane	30 min	Rapidité	Limités aux endocervicaux
Tests moléculaires Hybridation			
PACE 2 CR®–	2 h	Automatisation	Sensibilité, spécificité = ELISA
Amplicor®, LCx®, TMA®	2 à 4 h	Automatisation	Sensibilité aux inhibiteurs
		Sensibilité, spécificité ≥ 95 % utilisables sur les urines et sperme	(Faux négatifs) Problèmes de contamination Coût encore élevé

\* : IFD : immunofluorescence directe. TMA : *Translated Mediated Amplification*.

Les résultats cumulés d'études réalisées avec ces différentes méthodes utilisées sur un prélèvement d'endocol ou d'urine sont rapportés dans le *tableau 15*.

**Tableau 15.** Performances de différents tests pour diagnostiquer les *Chlamydiae*.

Test (prélèvement)	Nbre de réf.	Nbre de sujets testés	Prévalence %	Sensibilité* %	Spécificité* %	VPP* %	VPN* %
EIA Chlamydiazym® (endocol)	11 <sup>a</sup>	8 813	5 à 22	43 à 91	96 à 100	70 à 100	92 à 99
EIA Microtrak® (endocol)	8 <sup>b</sup>	3 7621	7 à 24	61 à 96	96 à 100	80 à 100	92 à 99
Sonde PACE 2® (endocol)	10 <sup>c</sup>	5 457	3 à 16	67 à 96	96 à 100	74 à 100	94 à 99

**Tableau 15 (suite).** Performances de différents tests pour diagnostiquer les *Chlamydiae*

Test (prélèvement)	Nbre de réf.	Nbre de sujets testés	Prévalence %	Sensibilité* %	Spécificité* %	VPP* %	VPN* %
PCR Amplicor® (endocol)	6 <sup>d</sup>	3 220	2 à 10	89 à 96	96 à 100	73 à 100	99
PCR Amplicor® (urine femme)	1 <sup>e</sup>	394		92	99	85	99
LCR (LCX) Abbott® (urine ou endocol)	4 <sup>f</sup>	4 963	3 à 11	87 à 9	99 à 100	99 à 100	99

\* : La méthode de référence pour ces calculs a été la culture parfois couplée avec l'immunofluorescence directe ou la PCR.

<sup>a</sup> Biro, 1994 (85), Chernesky, 1994 (86), Wiesenfeld, 1994 (87), Clarke, 1993 (88), Warren, 1993 (89), Altaie, 1992 (90), Mills, 1992 (91), Van Dyck, 1992 (92), Genc, 1991 (93), Kluytmans, 1991 (94), Moncada, 1992 (95).

<sup>b</sup> Biro, 1994 (85), Chan, 1994 (96), Skulnick, 1994 (97), Thomas, 1994 (98), Clarke, 1993 (88), Altaie, 1992 (90), Moncada, 1992 (95), Gaydos, 1990 (99).

<sup>c</sup> Altwegg, 1994 (100), Biro, 1994 (85), Blanding, 1993 (101), Warren, 1993 (89), Hosein, 1992 (102), Limberger, 1992 (103), Kluytmans, 1991 (94), Iwen, 1991 (104), Lees, 1991 (105), Yang, 1991 (106).

<sup>d</sup> Altwegg, 1994 (100), Bianchi, 1994 (107), Mahony, 1994 (108), Skulnick, 1994 (97), Bass, 1993 (109).

<sup>e</sup> Skulnick, 1994 (97)

<sup>f</sup> Bassiri, 1995 (110), Lee, 1995 (111), Chernesky, 1994 (86), Schachter, 1994 (112).

#### II.4.3. Diagnostic biologique des endocervicites à *Neisseria gonorrhoeae*

L'examen direct.

L'examen direct après coloration de Gram (ou au bleu de méthylène) est chez la femme peu sensible (50-70 %) mais spécifique (95-100 %). Cependant, une étude récente chez la femme enceinte a montré que la coloration de Gram avait une excellente valeur pour éliminer le diagnostic d'endocervicite à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis* (81).

Un frottis est préparé de la façon suivante :

- l'exocol est nettoyé ;
- un premier écouvillon en Dacron est introduit dans l'endocol pour y recueillir les sécrétions endocervicales ;
- le produit recueilli est étalé sur lame sur une surface d'environ 2 x 2 cm ;
- le frottis ainsi réalisé est coloré par le Gram puis examiné au microscope (X400). Cinq champs non adjacents sont examinés et les polynucléaires sont comptés.

L'interprétation consiste à faire la moyenne par champ microscopique des polynucléaires observés. Il y a endocervicite si on observe  $\geq 10$  polynucléaires par champ.

Les résultats obtenus sur une population de 518 patientes enceintes, dans laquelle 35 patientes étaient positives en biologie moléculaire pour *C. trachomatis* et 7 pour *N. gonorrhoeae*, avec cette technique ont été importants (tableau 16).

**Tableau 16.** Performances de la coloration de Gram (5 champs examinés à X400) sur un frottis des sécrétions endocervicales (étalement du prélèvement sur une surface de 2 x 2cm) pour le diagnostic d'endocervicite (81).

Étiologie (bio. mol.)	Performances de la coloration de Gram			
	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %
<i>N. gonorrhoeae</i>	85,7	17,4	1,4	98,9
<i>C. trachomatis</i>	91	18	7,5	91

Compte tenu de sa bonne VPN, cet examen constituerait une bonne technique de *screening* applicable à de larges populations de femmes permettant de ne pas mettre en œuvre des techniques coûteuses (culture de *N. gonorrhoeae* et PCR *C. trachomatis* par exemple (B240)) lorsque cet examen est négatif.

#### *La culture.*

Elle est standardisée depuis de nombreuses années et indispensable car elle seule permet la réalisation de la recherche d'une  $\beta$ -lactamase et d'un antibiogramme qui se justifie en raison des résistances de *N. gonorrhoeae* apparues en France depuis 1979. *N. gonorrhoeae* a des exigences nutritives particulières. Son isolement nécessite l'utilisation de géloses au sang cuit (dites géloses chocolat) enrichies de facteurs vitaminiques. Deux géloses, l'une non sélective et l'autre rendue sélective par addition d'antibiotiques (VCF ou VCAT) sont incubées en atmosphère humide, riche en CO<sub>2</sub> et gardées au minimum 48 heures et jusqu'à 5 jours.

#### *La recherche d'antigènes (Gonozyne Abbott®).*

Elle manque de sensibilité dans les prélèvements endocervicaux. Il existe des réactions croisées avec certaines *Neisseria* commensales et l'absence d'isolement n'autorise pas l'antibiogramme (113).

#### *La biologie moléculaire.*

L'hybridation moléculaire (PACE 2®), l'amplification génique (PCR Roche® ; LCR ABBOTT®) ont une bonne sensibilité sur les prélèvements de la sphère génitale (114-116). La PCR Roche® permet la recherche couplée de *N. gonorrhoeae* et de *C. trachomatis*. Néanmoins, le coût de ces techniques comparé à celui de la culture sur gélose « chocolat », l'impossibilité d'étudier la sensibilité aux antibiotiques, et la possibilité de faux positifs par « réactions croisées » avec *N. cinerea* et *N. subflava* font que ces techniques sont difficilement recommandables actuellement.

**Au total, le diagnostic d'endocervicites à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis* repose sur un prélèvement d'endocol dont les indications pendant la grossesse sont limitées aux femmes ayant des signes d'appel et aux populations à risque. La valeur de l'absence d'une cytologie inflammatoire sur un frottis réalisé dans des conditions techniques rigoureuses, coloré au Gram et examiné au X400 pour récuser une recherche de *N. gonorrhoeae* et de *C. trachomatis*, mériterait évaluation. La recherche de *N. gonorrhoeae* s'effectue par culture sur milieux spécifiques. La recherche de**

***C. trachomatis* peut être effectuée par culture ou méthode immuno-enzymatique mais les techniques d'amplification génique sont plus performantes à condition de les réaliser dans des conditions techniques très rigoureuses.**

### III. CONDUITE À TENIR EN CAS D'INFECTION BACTÉRIENNE CERVICO-VAGINALE AU COURS D'UNE GROSSESSE NORMALE OU PATHOLOGIQUE

Les indications et les modalités de traitement des infections cervico-vaginales bactériennes de la femme enceinte à l'exception de l'antibioprophylaxie *per-partum* du streptocoque B (qui fait l'objet de la question V), sont abordées dans ce chapitre. Sont également exclues de ces recommandations les infections mycosiques, parasitaires ou virales.

#### III.1. Vaginose bactérienne

De nombreuses études ont montré l'efficacité du métronidazole *per os* pour traiter la vaginose bactérienne avec toutefois, un risque de récurrence élevé (*tableaux 5, 6* dans question I et 17 ci-dessous).

**Tableau 17.** Études randomisées contre placebo évaluant l'efficacité du métronidazole sur la vaginose bactérienne.

Études	Interventions	Résultats
Brocklehurst, 2001 (41) Méta-analyse N = 1 504, 5 études Diagnostic à 13-25 SA	Antibiotique(s) ou placebo	Diminution du taux de vaginoses bactériennes persistant à jours 15-70 (RR = 0,22 [0,17-0,27])
McDonald, 1994 (117) Multicentrique, Australie N = 66 Diagnostic à 18 SA	Métronidazole : 800 mg/j pendant 2 j à 24 SA (N = 30) ou placebo (N = 34)	Diminution du taux de vaginoses bactériennes persistant à 28 SA (13 % <i>versus</i> 56 %, OR = 0,12 [0,03-0,5])
Carey, 2000 (43) Multicentrique, État-Unis N = 1 953 Diagnostic à 8-23 SA Exclusion si infection à <i>Trichomonas</i> associée	Métronidazole : 2 g/j pendant 2 j à 16-23 SA et 24-30 SA, à 15 j d'intervalle minimum (N = 966) ou placebo aux mêmes dates (N = 987)	Diminution du taux de vaginoses bactériennes persistant après la première cure (22,2 % <i>versus</i> 62,6 %)

SA : semaines d'aménorrhée.

**Le traitement classique de la vaginose bactérienne repose donc sur le métronidazole *per os* à la dose de 1 g/j pendant 7 jours**, avec un taux de guérison moyen de plus de 85 % (118). Le traitement en dose unique de 2 g conduit à un taux de guérison plus faible. Ce médicament a longtemps été contre-indiqué chez la femme enceinte, mais deux méta-analyses, une de Caro-Paton (119) portant sur 2 524 expositions gravidiques et l'autre de Burtin (120) portant sur 253 femmes exposées au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, ne retrouvent pas d'augmentation du taux de malformations fœtales. La clindamycine est très peu utilisée en France, son efficacité paraît équivalente à celle du métronidazole (118).

### III.2. Portage vaginal du streptocoque du groupe B et de bactéries intestinales ou oropharyngées

Le traitement pendant la grossesse du portage asymptomatique de SGB reste fréquent (121). Toutefois, il faut souligner qu'il est inefficace pour diminuer le taux de portage de SGB à l'accouchement (tableau 18).

**Tableau 18.** Effet du traitement antibiotique sur le portage maternel du SGB au cours d'une grossesse normale.

Auteur	Traitement	Persistance du portage maternel
Hall, 1976 (122) N = 61 SGB vaginal ou urétral au 3 <sup>e</sup> trimestre	Ampicilline 2 g/j <i>per os</i> 1 semaine au 3 <sup>e</sup> trimestre ou pas de traitement	Diminution du taux de portage à 3 semaines (15 % <i>versus</i> 41 %, p = 0,05) Pas de différence du taux de portage à l'accouchement (30 % <i>versus</i> 38 %)
Gardner, 1979 (123) N = 40 SGB vaginal ou rectal au 3 <sup>e</sup> trimestre	Antibiotiques <i>per os</i> 12-14 jours au 3 <sup>e</sup> trimestre (+ partenaire) ou pas de traitement	Pas de différence du taux de portage maternel à 3 semaines et à l'accouchement
Lewin, 1981 (124) N = 31 Portage SGB au 3 <sup>e</sup> trimestre de la grossesse	Pénicilline G : 2,4 <sup>M</sup> UI pour la femme et son conjoint ou pas de traitement	Diminution du taux de portage maternel à l'accouchement (19 % <i>versus</i> 75 %, p < 0,03)

SGB : streptocoque du groupe B.

**Au total, le traitement pendant la grossesse d'un portage vaginal ou rectal de streptocoque B est inefficace pour diminuer le taux de portage à l'accouchement (NP1).**

Aucune étude française ou internationale n'a évalué l'efficacité du traitement lors de la découverte d'entérobactéries par prélèvement vaginal ou endocervical chez la femme enceinte. Le choix de traiter ou non doit certainement tenir compte du lieu de prélèvement (vagin ou endocol), de la concentration de bactéries et de la disparition ou non de la flore normale (cf. question II). Le taux de résistance à l'ampicilline des *Escherichia coli* responsables d'infections néonatales précoces dépasse 40 % en Ile-de-France (2).

### III.3. Cervicites à *Chlamydia trachomatis*

Les cyclines sont la classe antibiotique la plus utilisée pour traiter les infections à *Chlamydiae* (125), mais elles sont contre-indiquées au cours de la grossesse en raison de leur tératogénicité.

L'érythromycine *per os* à la dose de 500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours est curative dans plus de 80 % des cas (126) mais les effets secondaires gastro-intestinaux sont très fréquents à la posologie de 2 g/j. À la posologie de 1 g/j pendant 7 jours, le traitement est curatif dans 63 % des cas contre 90 % avec 2 g/j pendant 7 jours (126). Toutefois, dans une méta-analyse (13) regroupant 3 études de 546 femmes enceintes, la survenue d'effets secondaires ne justifiant pas l'arrêt du traitement était retrouvée chez 44 % des femmes traitées par l'érythromycine contre 40 % des femmes traitées par placebo (RR 1,36, IC 0,96-1,94). Dans cette même étude, le traitement était interrompu en raison des effets secondaires chez 5 % des femmes traitées par érythromycine contre 0 % des femmes traitées par placebo (RR 4,83 IC 0,60-3,68).

Pour traiter la cervicite à *C. trachomatis*, l'amoxicilline (500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours) a été proposée comme alternative à l'érythromycine car son efficacité est comparable et ses effets secondaires moins fréquents. L'azithromycine (dose unique de 1g) a montré une efficacité supérieure à celle de l'érythromycine pendant 7 jours avec une meilleure tolérance (127) et l'absence d'abandon de traitement, très fréquent avec les autres protocoles (tableaux 19 et 20).

**Tableau 19.** Études randomisées comparant l'amoxicilline et l'érythromycine dans le traitement des cervicites à *C. trachomatis*.

Études	Interventions	Résultats
Magat, 1993 (128) États-Unis N = 143 Diagnostic avant 36 SA	Amoxicilline 1,5 g/j pendant 7 jours (N = 73) ou érythromycine 2 g/j pendant 7 jours (N = 71) Traitement du partenaire par doxycycline	Pas de différence du taux de guérison à 4 semaines (94,0 % <i>versus</i> 85,9 %) Plus d'arrêts de traitement pour intolérance sous érythromycine (23,1 % <i>versus</i> 1,5 %, p < 0,001)
Alary, 1994 (129) N = 210 Diagnostic avant 38 SA	Amoxicilline 1,5 g/j pendant 7 jours ou érythromycine 2 g/j pendant 7 jours Traitement du partenaire par doxycycline	Pas de différence du taux de guérison (RR 0,24 [0,05-1,21]). Moins d'effets secondaires sous amoxicilline (OR = 0,16 [0,05-0,50])
Turrentine, 1995 (130) N = 514, 4 études Diagnostic avant 36 SA	Amoxicilline <i>versus</i> érythromycine	Meilleure efficacité (RR = 1,11 [1,05-1,18]) et moins d'effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement sous amoxicilline (RR = 0,14 [0,06-0,36])

SA : semaines d'aménorrhée.

**Tableau 20.** Études randomisées comparant l'azithromycine et l'érythromycine dans le traitement des cervicites à *C. trachomatis*.

Études	Interventions	Résultats
Bush, 1994 (131) États-Unis N = 30 Diagnostic par biologie moléculaire	Érythromycine 2 g/j pendant 7 jours (N = 15) ou azythromycine 1 g (N = 15) Traitement du partenaire par doxycycline	Pas de différence du taux de guérison (100 % <i>versus</i> 93 %) mais plus d'effets secondaires sous érythromycine (100 % <i>versus</i> 0 %)
Rosenn, 1996 (132) États-Unis N = 48 Diagnostic avant 36 SA par culture	Érythromycine 2 g/j pendant 7 jours (N = 24) ou azythromycine 1 g Traitement du partenaire par doxycycline	Pas de différence du taux de guérison (77 % <i>versus</i> 91 %) mais plus d'effets secondaires (45 % <i>versus</i> 17 %) et d'interruptions du traitement sous érythromycine (39 % <i>versus</i> 0 %)
Edwards, 1996 (133) États-Unis N = 130 Diagnostic au 1 <sup>er</sup> trimestre par biologie moléculaire	Érythromycine 2 g/j pendant 7 jours (N = 65) ou azythromycine 1 g (N = 65) Traitement du partenaire proposé	Plus d'échecs de traitement (27,7 % <i>versus</i> 6,2 %, p = 0,005) et d'effets secondaires (65,6 % <i>versus</i> 19,4 %, p = 0,002) sous érythromycine.



**Tableau 20 (suite).** Études randomisées comparant l'azithromycine et l'érythromycine dans le traitement des cervicites à *C. trachomatis*.

Études	Interventions	Résultats
Adair, 1998 (134) États-Unis N = 85 Diagnostic au 1 <sup>er</sup> trimestre par biologie moléculaire	Érythromycine 2 g/j pendant 7 jours (N = 43) ou azythromycine 1g (N = 42) Traitement du partenaire proposé	Pas de différence du taux de guérison (88,1 % <i>versus</i> 93 %) Plus d'effets secondaires sous érythromycine (58,1 % <i>versus</i> 11,9 %) et 46,7 % d'interruptions du traitement
Wehbeh, 1998 (135) États-Unis N = 48 Diagnostic au 1 <sup>er</sup> trimestre par cultures	Érythromycine 1,5 g/j pendant 7 jours (N = 21) ou azythromycine 1 g (N = 27) Traitement du partenaire par érythromycine ou azithromycine proposé	Plus d'échecs de traitement (21,1 % <i>versus</i> 4,5 %, p = 0,018) et d'effets secondaires justifiant une modification du traitement (38,8 % <i>versus</i> 7,4 %, p = 0,02) sous érythromycine

**Au total, l'érythromycine à la dose de 500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours et l'azithromycine à la dose unique de 1 g, associées à un traitement par cyclines du partenaire, sont également efficaces pour traiter l'infection cervico-vaginale à *Chlamydia trachomatis* pendant la grossesse, avec des effets indésirables moins fréquents pour l'azithromycine (NP1).**

**L'amoxicilline à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours est une alternative possible.**

#### III.4. Infections à mycoplasmes

Les études concernant les infections génitales à mycoplasmes sont difficiles à évaluer car le site de prélèvement est rarement précisé, et le portage vaginal de mycoplasmes est fréquent et *a priori* non pathogène (question I).

**Tableau 21.** Efficacité du traitement antibiotique sur l'infection à mycoplasmes génitaux.

Études	Interventions	Résultats
McCormack, 1987 (136) États-Unis N = 422 <i>M. hominis</i> ou <i>U urealyticum</i> vaginal entre 22 et 32 SA	Randomisée Érythromycine 1 g/j pendant 6 semaines (N = 158) ou clindamycine 600 mg/j pendant 6 semaines (N = 97) ou placebo (N = 167)	Aucune efficacité des antibiotiques sur la colonisation vaginale à l'arrêt du traitement, en dehors de la clindamycine sur <i>M. hominis</i>
Antsaklis, 1997 (137) Grèce, N = 35 Menace d'accouchement prématuré à 24-34 SA avec <i>U. urealyticum</i> vaginal	Non randomisée Érythromycine 2 g/j pendant 10 j (N = 18) ou pas de traitement (N = 17) Tocolyse et corticoïdes dans les 2 groupes	Augmentation non significative sous traitement du délai d'accouchement (36,4 <i>versus</i> 23,2 j). Diminution non significative de la morbidité néonatale infectieuse ou liée à la prématurité (22,2 % <i>versus</i> 41,3 %)



**Tableau 21 (suite).** Efficacité du traitement antibiotique sur l'infection à mycoplasmes génitaux.

Études	Intervention	Résultats
Ogasawara, 1999 (138) États-Unis N = 59	Randomisée Avant le résultat du prélèvement vaginal	Pas de diminution de la colonisation vaginale à une semaine du traitement sous azithromycine des femmes colonisées (93,3 % <i>versus</i> 78,6 %)
Menace d'accouchement prématuré ou rupture des membranes à 22-34 SA Prévalence <i>U. urealitycum</i> vaginal = 79,7 %	azithromycine 1 g ou placebo Ampicilline, tocolyse et corticoïdes dans les deux groupes	Pas de différence du taux de transmission à l'enfant (prélèvement nasopharyngé ou lavage trachéal) (20 % <i>versus</i> 50 %).

SA : semaines d'aménorrhée.

**Au total, ni l'érythromycine ni l'azithromycine n'ont démontré leur efficacité pour diminuer la colonisation vaginale à mycoplasmes chez la femme enceinte.**

### III.5. Infections à gonocoques

Le traitement des infections à *Neisseria gonorrhoeae* repose classiquement sur la pénicilline. Il existe toutefois des gonocoques producteurs de pénicillinases et d'autres protocoles antibiotiques ont été testés pendant la grossesse, notamment chez les femmes allergiques à la pénicilline. Deux études randomisées ont été identifiées (tableau 22).

**Tableau 22.** Comparaison de protocoles antibiotiques pour le traitement des infections à gonocoques.

Études	Interventions	Résultats
Cavenee, 1993 (139) États-Unis, N = 252	Ceftriaxone 250 mg IM (N = 84) ou spectinomycine 2 g IM (N = 84) ou amoxicilline 3 g + probenecide 1 g <i>per os</i> (N = 84)	Pas de différence significative d'efficacité entre les 3 traitements (95 %, 95 % et 89 %)
Ramus, 1996 (140) États-Unis, N = 62 <i>N. gonorrhoeae</i> anal +/- cervical	Ceftriaxone 125 mg IM (N = 30) ou cefixime 400 mg <i>per os</i> (N = 32)	Seulement un échec dans chaque groupe (contrôle par culture d'un prélèvement anal et vaginal à 4-10 j)

En France, le réseau RENAGO (REseau NATIONAL des GOnocoques) regroupant, en 1996, 203 laboratoires publics et privés de la France entière a montré une augmentation de la résistance des souches à la pénicilline et aux tétracyclines, alors que la sensibilité aux céphalosporines et à la spectinomycine persiste (12).

**Au total, les pénicillines et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, en dose unique, ont une efficacité équivalente, mais ni les effets secondaires ni l'efficacité sur l'infection néonatale ne sont décrits.**

**L'infection à gonocoques a pour principale conséquence un risque de conjonctivite néonatale. En France, la politique de prévention repose sur l'administration systématique de collyre antibiotique à la naissance.**

#### **IV. Y A-T-IL INTÉRÊT À FAIRE UNE RECHERCHE SYSTÉMATIQUE DU PORTAGE DU STREPTOCOQUE DU GROUPE B AU COURS DE LA GROSSESSE ET DU TRAVAIL ? SELON QUELLES MODALITÉS, QUAND ET COMMENT ?**

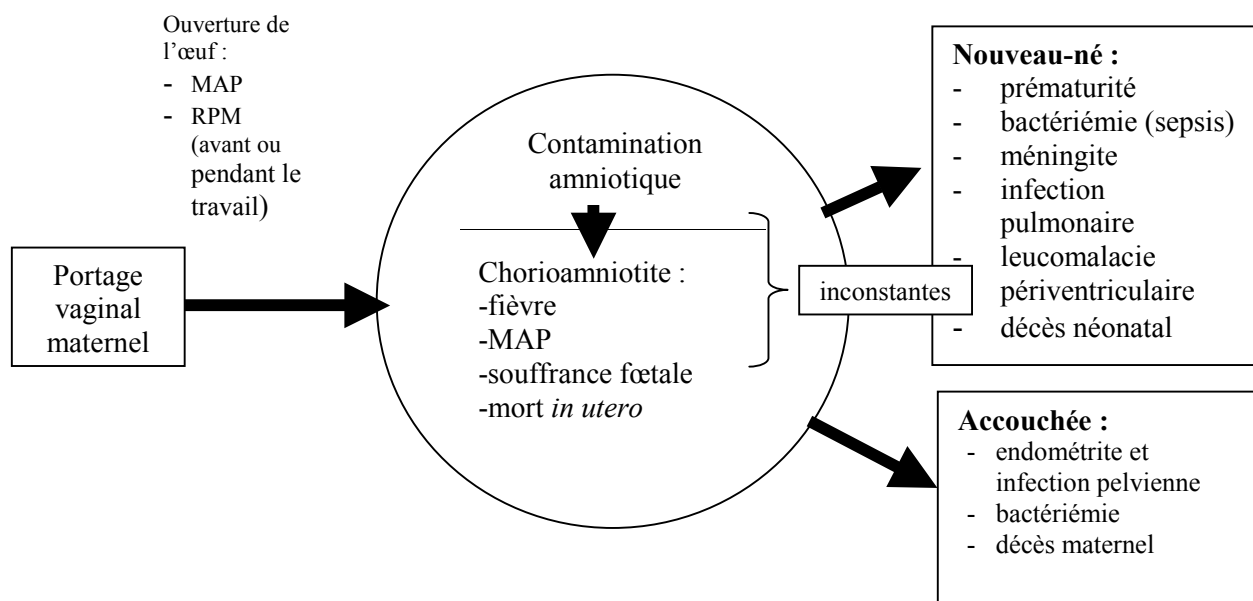
S'il s'agit de définir une politique générale de dépistage du portage de streptocoque du groupe B à l'ensemble des femmes enceintes, il faut d'abord se poser la question de savoir si l'infection materno-fœtale que l'on veut prévenir répond à un certain nombre de critères définis par l'OMS comme indispensables pour proposer un dépistage de masse (141) :

- la maladie qui fait l'objet du dépistage doit être fréquente et poser un problème de santé publique ;
- le dépistage de la maladie à un stade précoce doit apporter un bénéfice pour les sujets atteints ;
- la société peut assurer une prise en charge du dépistage et du traitement des sujets dépistés ;
- les autres méthodes diagnostiques que celles proposées ne sont pas applicables ou entraînent un retard diagnostique préjudiciable ;
- on dispose d'un test de dépistage fiable, peu coûteux, sensible, spécifique, non traumatisant et applicable à la population que l'on souhaite soumettre au dépistage.

Ainsi, pour envisager une réponse à la question posée, nous pouvons successivement examiner les réponses que l'on peut donner actuellement à ces 5 questions.

##### **IV.1. La maladie qui fait l'objet du dépistage est fréquente et pose un problème de santé publique**

La physiopathologie de l'infection materno-fœtale et néonatale à SGB peut être schématisée de la façon suivante ( figure 1).

**Figure 1. Physiopathologie de l'infection materno-fœtale et néonatale à SGB**

Les taux de colonisations maternelles rapportés dans la littérature chez les femmes enceintes sont très variables, allant de 2 % à 35 %, le plus souvent entre 7 et 25 % (*tableaux 23 et 24*). En France, des travaux relativement récents estiment ce taux de portage à environ 10 % (142, 143) soit au moins **75 000 femmes enceintes par an**.

**Tableau 23.** Prévalence de la colonisation vaginale maternelle à SGB pendant la grossesse (144).

Auteurs	SGB+	Total	%
Lewin, 1981 (124)	50	722	6,9
Bobitt, 1985 (145)	51	718	7,1
Iams, 1982 (146)	97	1 304	7,4
Allardice, 1982 (147)	164	2 169	7,6
Badri, 1977* (148)	81	769	10,5
Dillon, 1982* (149)	98	754	13,0
Kontnick, 1990 (150)	64	434	14,8
Boyer, 1983* (151)	820	5 586	14,7
Anthony, 1978 (152)	57	382	14,9
Yancey, 1993 (153)	63	365	17,3
Park, 1996 (154)	100	531	18,8
Pass, 1979 (155)	216	1 142	18,9
Carroll, 1996 (156)	184	962	19,1

**Tableau 23 (suite).** Prévalence de la colonisation vaginale maternelle à SGB pendant la grossesse (144).

Auteurs	SGB+	Total	%
Dillon, 1987 (157)	1 523	7 627	20,0
Anthony, 1981 (158)	13	64	20,3
Regan, 1996 (159)	2 877	13 646	21,1
Baker, 1973 (160)	46	205	22,4
Armer, 1993 (161)	44	192	22,9
Morales, 1986 (162)	297	1 207	24,6
Jones, 1983 (163)	54	201	26,9
Beachler, 1979 (164)	32	112	28,6
Clark, 1992 (165)	92	314	29,3

\* : comparaison directe de la prévalence de la colonisation vaginale et rectovaginale.

**Tableau 24.** Prévalence de la colonisation rectovaginale maternelle à SGB pendant la grossesse (144).

Auteurs	SGB+	Total	%
Gibbs, 1994 (166)	687	3 721	18,5
Badri, 1977* (148)	142	769	18,5
Embil, 1978 (167)	90	462	19,5
Boyer, 1983* (151)	1 272	5 586	22,8
Boyer, 1986 (168)	3 087	13 381	23,1
Dillon, 1982* (149)	211	754	28,0

\* : comparaison directe de la prévalence de la colonisation vaginale et rectovaginale.

Le portage vaginal de SGB majore aussi le risque de chorioamniotite (tableau 25).

**Tableau 25.** Risque de chorioamniotite associé à la colonisation vaginale du SGB chez 7 806 patientes (169).

SGB	N	Chorioamniotite, nbre (%)	OR (IC 95 % ) ajusté *
Colonisation			
Forte (3-4+)	406	15 (3,7)	2,0 (1,1-3,7)
Faible (1-2+)	776	30 (3,9)	1,2 (0,7-1,8)
Isolement uniquement en bouillon	507	9 (1,8)	0,6 (0,3-1,3)
Négative pour le SGB	6 117	176 (2,9)	Référence

\* : Le risque a été estimé après correction pour la ville d'origine, la parité, l'existence d'une vaginose bactérienne, et la colonisation par *Escherichia coli*. Les patientes pour lesquelles les prélèvements avaient plus de 2 semaines avant l'accouchement ont été exclues.

Ces résultats sont assez proches de ceux rapportés en 1994 par Yancey (170) qui attribuait une augmentation du risque de chorioamniotite avec un OR de 1,9 ( IC 95 %, 1,0-3,7) chez les patientes ayant un portage faible de SGB, un OR de 2,6 (IC 95 %, 1,3-5,2) chez les femmes ayant un portage de densité moyenne et un OR de 3,2 (IC 95 %, 1,5-6,6) chez les parturientes fortement colonisées.

Au stade ultime des complications néonatales, la pathologie la mieux documentée en terme de prévalence est l'infection bactériémique à SGB (tableau 26).

**Tableau 26.** Prévalence des sepsis à SGB (prélèvements centraux positifs) (142, 144).

Références	Sepsis à SGB/ Total nouveau-nés	Taux d'attaque (/1 000 naissances)
Franciosi, 1973 (171) USA	6/1 940	3,09
Tseng, 1974 (172) USA	12/15 726	0,76
Siegel, 1996 (173) USA	69/43 333	1,59
Pyati, 1981 (174) USA	101/54 228	1,86
Baker, 1973 (160) USA	15/4 385	3,42
Aber, 1976 (175) USA	1/242	4,13
Cochi, 1983 (176) USA	185/117 981	1,57
Boyer, 1983 (151) USA	61/32 384	1,88
Payne, 1988 (177) USA	13/7 960	1,63
Opal, 1988 (178) USA	19/~8 300	2,3
Pass, 1980 (179) USA	13/5 511	2,36
Siegel, 1982 (180) USA	19/15 976	1,19
Dillon, 1987 (157) USA	24/13 753	1,75
Yagupsky, 1991 (181) USA	92/20 662	4,45
Schuchat, 1990 (182) USA	71/64 858	1,09
Siegel, 1996 (173) USA	234/119 931	1,95
Weisman, 1992 (183) USA	197/61 809	3,19
Philipson, 1996 (184) USA	26/26 525	1,00
Zangwill, 1992 (185) USA	247/~180 000	1,4
Schuchat, 1994 (186) USA	410/~230 000	1,8
Patel, 1994 (187) USA	32/5 865	5,46
McLaren, 1996 (188) USA	21/10 021	2,10
Lejeune, 1999 (142) France	71/19 529	3,63

Ces résultats indiquent que le taux de bactériémies néonatales oscille entre 0,76 et 5,5 cas pour 1 000 naissances, soit 570 à 4 095 cas annuels en France. En répertoriant les publications effectuées depuis 1985, il a été calculé que le taux des sepsis à SGB était en moyenne de 1,8 cas pour 1 000 naissances pour l'ensemble de la population des femmes enceintes et de 12,2 chez les femmes porteuses du SGB (pour un taux de portage de 14-15 %) (144). Ce chiffre est inférieur à celui avancé par Boyer qui a montré une incidence de 4,5 % d'infections invasives chez les enfants de mère colonisée par le SGB (151). Les taux des bactériémies néonatales pourraient être sous-estimés en raison d'une faible sensibilité des hémocultures pour prouver un sepsis chez le nouveau-né (maximum 60 %) (189). En conséquence, le taux estimé de bactériémie néonatale à SGB ne serait pas en moyenne de 1,8 mais de 3 cas pour 1 000 naissances. Rapporté à la population des femmes enceintes françaises, cela représenterait 2 250 cas annuels. Si le calcul est effectué à partir de la population des femmes porteuses de SGB (taux estimé 12,2 pour 1 000, sensibilité des hémocultures 60 %, taux corrigé 20,3 % pour un portage de SGB en France en moyenne de 10 %), cela représenterait 2 030 cas annuels. Si le calcul est réalisé à partir de l'incidence définie par Boyer (151), le nombre de cas annuels serait de 3 375.

Les données nationales fournies par le PMSI (base publique et privée en 1999)([www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr)) indiquent 3 800 infections du nouveau-né à SGB clairement identifiées comme

telles (sous-catégorie P36.0) contre 1 202 à *E. coli* (sous catégorie P36.4) ; ce qui place les infections à SGB très nettement en tête des infections bactériennes du nouveau-né (42,1 % pour SGB *versus* 13,3 % pour *E. coli*). En outre, il a aussi été déclaré 6,7 % d'infections à streptocoques sans en préciser le groupe et 29,1 % d'infections bactériennes sans précision du germe. Ces données montrent que 91,03 % (3 459 cas) des infections du nouveau-né à SGB en 1999 sont survenues chez des nouveau-nés de 2 500 g et plus, avec problème majeur, et que le diagnostic principal le plus fréquemment retrouvé chez les nouveau-nés de 2 500 g et plus, avec problème majeur, est « l'infection du nouveau-né à SGB ». Le lien entre le portage vaginal et le risque de sepsis à SGB néonatal a été établi par plusieurs études (tableau 27).

**Tableau 27.** Lien entre portage vaginal de SGB et sepsis néonatal à SGB (144).

Référence	Résultat des cultures vaginales à l'accouchement			
	SGB+		SGB-	
	Nbre sepsis	Total patientes	Nbre sepsis	Total patientes
Pass, 1979 (155)	7	216	0	926
Allardice, 1982 (147)	9	136	0	1 970
Dillon, 1987 (157)	24	1 523	0	5 104
Regan, 1996 (159)	9	568	1	2 301
<b>Total</b>	49	2 443	1	10 301

OR = 204 (IC 95 % : 100-419) ; p < 0,001

De plus, il ne faut pas ignorer, en terme de santé publique, le retentissement maternel du portage de SGB. En effet, le risque d'endométrite du *post-partum* (EPP) est majoré chez les femmes porteuses de SGB par rapport aux femmes non porteuses ou porteuses d'autres bactéries (3,2 % d'EPP chez les porteuses détectées en primoculture *versus* 1,8 % chez les non-porteuses après enrichissement) (OR, 1,8 ; IC 95 %, 1,3-2,6) (169).

La menace infectieuse que fait peser le portage vaginal de SGB sur la grossesse et l'accouchement concerne 75 000 femmes par an. Le SGB est la première cause d'infection chez le nouveau-né de 2 500 g et plus, avec problème majeur, en France. Cette prévalence du portage et des conséquences qui en découlent permet d'attribuer à cette situation le qualificatif de problème de santé publique quasi quotidien pour les obstétriciens, les pédiatres et les bactériologistes (NP1).

#### IV.2. Le dépistage de la maladie à un stade précoce doit apporter un bénéfice pour les sujets atteints

Le dépistage du SGB pour instituer une prophylaxie antibiotique *per-partum* diminue fortement le taux d'infections néonatales et maternelles (cf. question V).

#### IV.3. La société peut assurer une prise en charge du dépistage et du traitement des sujets dépistés

Le dépistage systématique du SGB peut actuellement être effectué selon trois modalités en France :

- par l'analyse bactériologique complète d'un prélèvement vaginal dont la cotation est B140 (code NABM : 5202) soit un coût de 1,72 x 140 = 240,80 F par patiente (180 600 000 F pour 750 000 femmes enceintes) ;

- par la recherche isolée d'une bactérie aérobie nommément désignée, ici le SGB, (cotation B60, code NABM : 0214) soit un coût de  $1,72 \times 60 = 103,20$  F par patiente (77 400 000 F pour 750 000 femmes enceintes) ;
- par la recherche d'antigènes de SGB dans le produit pathologique par méthode immuno-enzymatique. Il n'y a pas de cotation à la nomenclature française pour la recherche de SGB par cette technique. Pour les recherches d'antigènes microbiens dans les produits pathologiques pour lesquels ce type de technique est utilisé, la cotation la plus usuelle est B70 soit un coût de  $1,72 \times 70 = 120,40$  F par patiente (90 300 000 F pour 750 000 femmes enceintes).

Pour définir si cette charge financière est acceptable, il faut examiner ce coût :

- par rapport au gain obtenu en terme de journées d'hospitalisation en néonatalogie ou médecine pédiatrique pour surveillance et/ou traitement des nouveau-nés colonisés et/ou infectés après 35-37 SA (date du dépistage) et sans autre facteur de risque. Il n'y a pas de données nationales exhaustives. En 2000, à partir des données (PMSI) d'un centre, la prise en charge des nouveau-nés qui auraient pu bénéficier de la prophylaxie *per-partum* résultant du dépistage universel à 35-37 SA (nouveau-nés matures n'ayant comme facteur de risque que le SGB) a permis d'estimer le coût suivant : pour 3 310 accouchements, 9 journées d'hospitalisation en réanimation (prix de journée : 5 803,90 F) et 281 journées d'hospitalisation en néonatalogie ou médecine pédiatrique (prix de journée : 2 985 F). Rapporté à l'ensemble de la population des femmes enceintes françaises accouchant dans cette période (environ 85 % des femmes enceintes), le coût de ces prises en charge serait de 171 700 000 F dont 128 750 000 F auraient pu être économisés par le dépistage et la prophylaxie *per-partum* (avec une efficacité de 75 % de cette stratégie, voir ci-après). Ici encore, ne sont pas prises en compte les complications maternelles évitées (chorioamniotites et infections du *post-partum* à SGB) ;
- par rapport au gain obtenu par la rationalisation des comportements médicaux actuels qui comprennent déjà des prescriptions répétées de prélèvements vaginaux et des traitements antibiotiques parfois à large spectre en référence à des recommandations internationales plus ou moins largement interprétées. À titre d'exemple, en 1999 dans un CHU, 3 182 femmes ont accouché : 2 052 d'entre elles (les 2/3 des femmes enceintes) ont eu pendant la grossesse ou à l'accouchement un ou plusieurs prélèvements génitaux, ce qui a représenté 3 884 prélèvements au total incluant certes le bilan des femmes en situation à risque (maximum 17 % des femmes). C'est dire que, en l'absence de recommandations, ces prélèvements sont déjà très pratiqués en dehors des situations à risque.

**Des données locales et nationales françaises (PMSI) permettent une estimation du coût et des bénéfices d'un dépistage de SGB. Une meilleure rationalisation des pratiques actuelles liée aux recommandations et les problèmes infectieux évités par une politique couplant « dépistage du SGB-antibioprophylaxie » devraient induire un surcoût relativement modeste voire être « rentable » (avis d'experts). De ce fait, ce dépistage devrait être supportable par la société.**

#### **IV.4. Les autres méthodes diagnostiques que celles proposées ne sont pas applicables ou entraînent un retard diagnostique préjudiciable**

L'analyse des résultats des études épidémiologiques ou randomisées effectuées depuis deux décennies a amené les sociétés savantes à élaborer un certain nombre de recommandations

pour prévenir les infections néonatales à SGB d'origine maternelle. Certains utilisent le dépistage systématique du SGB, d'autres appliquent une antibioprofylaxie orientée par des facteurs de risque : accouchement prématuré, rupture prolongée des membranes de plus de 18 heures ou une fièvre maternelle supérieure à 38 °C. L'efficacité des différentes stratégies proposées depuis les recommandations effectuées par l'Académie américaine de pédiatrie en 1992 (190) a bien été évaluée dans le travail de Benitz (191) (tableau 28).

**Tableau 28.** Stratégies proposées pour prévenir les infections néonatales précoces (191).

Stratégies	AAP, 1992 (190)	ACOG, 1992 (192) et CDC- AAP-ACOG, 1996 (Option 2) (193)	CDC-AAP- ACOG, 1996 (Option 1) (193)	Gotoff et Boyer, 1997 (194)	Prophylaxie <i>per-partum</i> universelle
Recherche de la colonisation à SGB	Culture ano-vaginale à 28 semaines	Non	Culture ano-vaginale à 35-37 s	Culture ano-vaginale à 35-37 s	Non
Critères pour la prophylaxie <i>per-partum</i>	Recherche de SGB+ <i>et</i> facteur de risque* +	de AG < 37 s ou AG facteur de risque* +	Recherche de SGB+ ou AG < 37 s ou facteur de risque*+ portage de SGB non connu	de SGB+ ou <i>et</i> facteur de risque* ou accouchement avant que la recherche de SGB soit faite	Toutes les parturientes
Critères pour la prophylaxie néonatale				Recherche de SGB+	
Patientes traitées pour 1 000 naissances	37	171	307	323**	1 000
Patientes traitées par cas prévenus	38	106	136	142	415
Cas d'infections à SGB prévenus (%)	32,9	53,8	75,1	75,6	80,2
Coût par cas prévenu (en dollars)***	22 215	3 067	11 925	9 720	12 049

AAP, *American Academy of Pediatrics* ; ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists* ; CDC, *Centers for Disease Control and Prevention* ; SGB, streptocoque du groupe B +, positif ; AG : âge gestationnel.

\* : Rupture prolongée des membranes > 18 heures ou fièvre maternelle *per-partum* > 38 °C.

\*\* : 118.4 mères et 204.3 enfants.

\*\*\*: Coût évalué selon les pratiques américaines.

Cette analyse (tableau 28) indique que la stratégie préconisée par le CDC en 1996 a des résultats comparables à la stratégie proposée par Gotoff et Boyer (194), à savoir une prévention de 75 % des cas d'infection à SGB. La stratégie la plus performante serait une prophylaxie universelle sans dépistage du SGB. Néanmoins, cette attitude oblige à traiter



l'ensemble des patientes et de ce fait à multiplier les accidents liés à la prophylaxie pour ne prévenir que 5 % d'infections à SGB supplémentaires. L'application d'une prophylaxie *intra-partum* basée uniquement sur les facteurs de risque permet un traitement d'un minimum de patientes mais ne préviendrait que 53,8 % des cas d'infection à SGB.

L'intégration des données de la littérature effectuée par Benitz afin de définir, à l'aide d'outils statistiques, les performances des diverses stratégies que l'on pourrait proposer, a donné les résultats suivants (*tableau 29*).

**Tableau 29.** Simulations obtenues à partir des données de la littérature pour examiner les performances de diverses stratégies établies en fonction de la recherche ou non du SGB (191).

Recherche de la colonisation à SGB	Non	Culture ano-vaginale à 35-37 semaines	Strep B OIA à l'accouchement	Test <i>intra-partum</i> idéal
Critères pour la prophylaxie	AG < 34 s ou facteur de risque +	AG < 34 s ou culture SGB+ ou AG < 37 s et facteur de risque +	AG < 31 s ou Strep B OIA + ou facteur de risque	Recheche SGB + ou AG < 31 s et facteur de risque +
Critères pour la prophylaxie néonatale	AG < 28 s ou AG < 37 s et facteur de risque **	AG < 28 s ou deux des : AG < 37 s facteur de risque** culture SGB+	Deux des : AG < 34 s Strep B OIA + facteur de risque	SGB+ et facteur de risque + ou GBS + et < 37 s ou facteur de risque + et < 28 s
Patientes traitées pour 1 000 naissances	111	247	242	148
Nouveau-nés traités pour 1 000 naissances	15	31	21	26
Patientes traitées par cas prévenu	70	105	101	55
Nouveau-nés traités par cas prévenu	10	13	9	10
Cas de SGB prévenu (%)	53,0	78,4	80,1	89,6
Coût par cas prévenu (dollars)**	2 142	10 843	8 443	9 168

SGB, streptocoque du groupe B ; \* : rupture prolongée des membranes > 18 heures ou fièvre *per-partum* > 38 °C ; \*\* : évaluation selon les pratiques américaines.

L'examen de ces simulations confirme que la détection du SGB est un élément majeur pour obtenir des performances importantes en terme de prévention des cas d'infection à SGB. En effet, sans dépistage, les meilleures stratégies peuvent espérer prévenir au maximum 54 % des cas, tandis que l'ensemble des stratégies qui utilisent un dépistage systématique du SGB permet de prévenir au moins 75 % des cas.

### À quelle population de femmes doit s'adresser le dépistage ?

Une stratégie dépistant le portage de SGB uniquement chez les populations à risque serait-elle suffisamment efficace ? Le risque infectieux néonatal en fonction des divers facteurs de risque incluant le portage de SGB a été récemment bien évalué (*tableau 30*).

**Tableau 30.** Évaluation du risque d'infection néonatale précoce en fonction de diverses circonstances cliniques et microbiologiques (144).

Facteur de risque	Catégorie	OR	Prévalence du facteur (%)	Infection à SGB (%)	VPP	VPN	Se	Sp
Culture vaginale maternelle à la naissance*	SGB-	1,00	85,3	2,7	0,0001			
	faible SGB	97,1	4,1	13,2	0,0095	0,9735	0,1319	0,9588
	fort SGB	247	10,5	83,9	0,0239	0,9905	0,8398	0,8968
	Tout SGB+	204	14,7	97,3	0,0199	0,9999	0,9727	0,8556
Culture recto-vaginale maternelle à 28 sem	SGB-	1,00	76,6	22,2	0,0009			
	SGB+	9,64	22,6	65,8	0,0087	0,9987	0,6586*	0,7754*
	Déjà né	51,7	0,8	11,9	0,0448			
Culture recto-vaginale maternelle à 36 sem	SGB-	1,00	69,3	6,5	0,0003			
	SGB+	26,7	20,4	58,0	0,0085	0,9984	0,5805*	0,7969*
	Déjà né	32,9	10,3	35,5	0,0103			
Strep B OIA à l'accouchement	SGB-	1,00	83,4	24,9	0,0009			
	SGB+	15,4	16,6	75,1	0,0137	0,9991	0,7511	0,8359
Poids de naissance	500-1 000 g	24,8	0,6	10,6	0,0510	0,9909	0,3143	0,9276
	1 001-1 500 g	7,45	0,8	4,3	0,0159	0,9882	0,1280	0,9019
	1 501-2 000 g	8,16	1,3	7,6	0,0174	0,9887	0,2238	0,8433
	2 000-2 500 g	3,96	3,4	9,8	0,0085	0,9851	0,2890	0,5835
	> 2 500 g	1,00	93,8	67,7	0,0022			
	≤ 2 500 g	7,33	6,2	32,3	0,0157	0,9978	0,3227	0,9390
Prématurité	Terme (> 37 s)	1,00	89,7	64,5	0,0022			
	Préterm(< 37 s)	4,83	10,3	35,5	0,0103	0,9978	0,3550	0,8978
	< 28 sem	21,7	0,8	11,9	0,0448	0,9973	0,1195	0,9923
	28-30 sem	10,0	0,9	6,4	0,0212	0,9972	0,0636	0,9912
	31-33 sem	4,65	2,1	7,0	0,0100	0,9971	0,0697	0,9791
	34-36 sem	2,19	6,5	10,2	0,0047	0,9971	0,1023	0,9351
Prématurité et poids de naissance	Terme	ou 1,00	96,1	69,1	0,0022			
	> 2 500 g	11,4	3,9	30,9	0,0240	0,9978	0,3087	0,9622
	< 37 sem							
Rupture prolongée des membranes	≤ 18 h	1,00	87,5	49,3	0,0017			
	> 18 h	7,28	12,5	50,7	0,0122	0,9983	0,5072	0,8761
Fièvre <i>intra-partum</i>	≤ 37,5 °C	1,00	94,3	80,4	0,0026			
	> 37,5 °	4,05	5,7	19,6	0,0103	0,9974	0,1963	0,9432
Chorioamniotite	Absent	1,00	90,0	58,7	0,0020			
	Présent	6,43	10,0	41,3	0,0124	0,9980	0,4132	0,9013
Fièvre <i>intra-partum</i> , PROM et prématurité	Tous absents	1,00	82,9	33,5	0,0012			
	Un ou plusieurs présents	9,74	17,1	66,5	0,0017	0,9988	0,6650	0,8307
Fièvre <i>intra-partum</i> ou RPM à terme	Tous absents	1,00	82,9	33,5	0,0012			
	Un ou deux présents	11,5	6,8	31,0	0,0137	0,9988	0,3100	0,8307

\* : La définition de faible et fort portage utilisée ici est contestable (159).

VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative. Se : sensibilité. Sp : spécificité.

Ces résultats (*tableau 30*) indiquent que chez les patientes qui accouchent prématurément avec ou sans autre contexte à risque infectieux associé (RPM >18 h, fièvre pendant

l'accouchement), la recherche de SGB dans les voies génitales maternelles doit être effectuée car sa présence désigne ces patientes comme à très haut risque d'infections à SGB chez lesquelles les bénéfices du traitement prophylactique sont importants.

En l'absence de facteurs de risque et à partir de 37 SA, la seule présence de SGB dans les voies génitales est à haut risque infectieux d'autant que cette situation concerne une population numériquement très importante (80 % des femmes enceintes porteuses). Une étude des cas survenus en 1995 dans plusieurs États des États-Unis indique que près de la moitié des cas d'infections néonatales à SGB sont survenus dans cette population de femmes sans facteurs de risque (195). Dans ces circonstances obstétricales « normales », la prophylaxie maternelle orientée par le dépistage évite la quasi-totalité des infections graves. Rappelons qu'en France, les données du PMSI de 1999 indiquent que 91,03 % (3 459 cas) des infections du nouveau-né à SGB sont survenues chez des nouveau-nés de 2 500 g et plus et que le diagnostic principal le plus fréquemment retrouvé dans cette population de nouveau-nés est « l'infection à SGB ». Cette population très importante n'est pas identifiable par d'autres moyens que le dépistage.

En conclusion, toute stratégie qui n'utiliserait pas le dépistage SYSTÉMATIQUE du SGB n'identifierait pas une forte proportion de la population à risque d'infections materno-fœtales à SGB. La population de femmes sans facteurs de risque est fortement bénéficiaire des stratégies qui utilisent le dépistage vers 35-37 SA.

#### IV.5. On dispose d'un test de dépistage fiable, peu coûteux, sensible, spécifique, non traumatisant et applicable à la population que l'on souhaite soumettre au dépistage

Actuellement 2 tests de dépistage réalisés à partir d'un prélèvement vaginal sont utilisables pour détecter le streptocoque du groupe B chez les femmes enceintes :

- la culture bactérienne qui peut être réalisée avec ou sans enrichissement sélectif ;
- la recherche d'antigènes bactériens.

Le prélèvement vaginal n'est ni traumatisant, ni potentiellement iatrogène. Il est réalisé à l'écouvillon plutôt monté en coton pour les cultures, de façon à absorber une quantité notable de sécrétions vaginales, et en Dacron pour la recherche d'antigènes bactériens. Peu d'études ont examiné les performances des différentes techniques de prélèvement vaginal pour rechercher la colonisation à SGB. Deux modalités de prélèvement ont été décrites : le lavage vaginal à l'aide de 3 ml de sérum physiologique réaspiré à l'aide d'une seringue stérile ou l'écouvillonnage du premier tiers du vagin (196) (tableau 31).

**Tableau 31.** Performances des divers sites de prélèvements pour isoler le SGB (18 positives sur 50 femmes) (196).

Site	Nbre positif Seul	Total positif à ce site	% de positifs avec ce site
<u>1<sup>re</sup> série</u>			
Col	0	6	33,3
Fond vaginal	0	9	50,0
Urètre	3	16	88,8
Rectum	1	8	44,4
<u>2<sup>e</sup> série</u>			
Partie basse du vagin	3	17	94,4
Urètre	1	15	83,3

La pratique du lavage vaginal n'est pas usuelle en France et nécessiterait par ailleurs l'utilisation d'une seringue, voire d'un système d'aspiration, trop coûteux pour un dépistage de masse. L'utilisation d'un écouvillon, dont le prix est modeste, pour prélever largement dans la cavité vaginale (l'exocol, les culs de sacs latéraux et postérieurs) mais surtout sur les parois vaginales dans sa moitié inférieure jusqu'à l'orifice vulvaire paraît plus adaptée à la pratique nationale.

Certains associent au prélèvement vaginal un prélèvement ano-rectal réalisé à l'aide d'un écouvillon introduit sur 2 à 3 cm. L'origine digestive de la colonisation vaginale constitue l'argument principal pour justifier cette pratique. Ce prélèvement ne se justifierait qu'à distance de l'accouchement. Il multiplie en moyenne par deux le nombre de femmes colonisées, ce qui double la population pour laquelle une antibioprofylaxie *per-partum* est appliquée (148, 149, 151) (tableaux 23 et 24). En conséquence, les effets adverses de cette prophylaxie sont fortement majorés, sans qu'un bénéfice en terme d'infection évitée n'ait été démontré à ce jour.

L'examen des écouvillons vaginaux peut être réalisé selon plusieurs modalités (156, 197-200) :

- *ensemencement directement sur des milieux gélosés* : les milieux le plus souvent utilisés sont la gélose au sang base trypticase soja additionnée de 5 % de sang de cheval et la gélose base Columbia additionnée de 5 % de sang de mouton. Si le prélèvement est traité comme un prélèvement vaginal (B140), une gélose chocolat au sang cuit additionné de polyvitex et un examen direct sont réalisés. Les cultures sont incubées en aérobiose, anaérobiose et sous 5 à 7 % de CO<sub>2</sub>. Cette technique a l'avantage de permettre l'isolement des autres bactéries vaginales à risque infectieux (*E. coli* et autres entérobactéries, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*) sur lesquelles un antibiogramme est alors réalisé. Elle doit pour cette raison être retenue pour explorer la flore vaginale lorsqu'il existe des signes infectieux ou des facteurs de risque. Le délai de réponse est au moins de 18 heures. La coloration de Gram sur un prélèvement vaginal n'est pas un bon moyen pour repérer le SGB (Se = 28 %, Sp = 69 %, VPP = 17 %, VPN = 81 % en milieu de grossesse et Se = 34 %, Sp = 72 %, VPP = 18 %, VPN = 86 %, VPN = 86 % à l'accouchement) (200) ;
- *ensemencement sur gélose additionnée de 5 % de sang et d'antibiotiques* (acide nalidixique et de colimycine) pour être sélective : cette pratique est exceptionnellement utilisée dans la littérature. Elle a l'avantage de faciliter la lecture. L'inconvénient est le délai de culture (24 heures) et l'absence de croissance de certaines des autres espèces responsables des infections materno-fœtales qui doivent être recherchées lors des accouchements à risque infectieux ;
- *en pratiquant un enrichissement sélectif* : l'écouvillon ayant servi à faire les cultures ou un second écouvillon est immergé dans un bouillon de Todd Hewitt le plus souvent supplémenté de 10 µg d'acide nalidixique par ml et de 15 µg de colistine par ml. Après 24 heures d'incubation (souvent à température ambiante) et si les primocultures sont négatives, le bouillon est repiqué sur gélose au sang de façon à détecter les faibles colonisations. Outre les inconvénients du milieu sélectif, cette technique a un délai de réponse encore plus long d'au moins 48 heures ;
- *en utilisant une technique dite de « diagnostic rapide »* : une seule technique de recherche des antigènes de SGB est actuellement accessible en France, le test « Strep B

OIA® » (Biomédical Diagnostics). Il s'agit d'un test immuno-optique mettant en évidence les antigènes polysaccharidiques du groupe B (201). Il s'effectue à partir d'un écouvillonnage vaginal réalisé avec un écouvillon spécifique. L'avantage de cette technique est sa rapidité (30 min de manipulation). Le délai de réponse est en réalité variable selon la durée du transport et la disponibilité du personnel. Les inconvénients sont le coût (fournitures + temps personnel) et ses moindres performances par rapport à la culture (*tableaux 32 et 33*). Néanmoins, il reste à évaluer si cette sensibilité ne serait pas suffisante pour repérer la réelle population de femmes à risque puisque le risque infectieux est proportionnel à la densité du portage. En réalité, le fait que cette technique ne puisse être réalisée qu'au laboratoire ralentit le délai de réponse. Sa réalisation en 30 à 45 minutes n'est possible : i) que lorsqu'il n'y a pas de délai de transport, ii) qu'à partir du moment où le matériel est prêt, iii) qu'à condition que le personnel n'ait pas d'autres urgences et iv) que s'il connaît bien la technique : autant de conditions rarement réalisées la nuit ou le week-end dans beaucoup d'hôpitaux. En pratique, le délai de réponse pourrait ainsi être facilement porté à plus de 2 heures, ce qui retarderait d'autant la première injection d'antibiotique et augmenterait le nombre de femmes qui, ne recevant qu'une seule injection d'antibiotique, auraient une prophylaxie insuffisante ;

- en utilisant des techniques de biologie moléculaire : elles sont en cours d'évaluation. L'une d'entre elles ne s'est pas révélée plus sensible que la culture pour un coût plus élevé incompatible avec un diagnostic de masse (197). Deux types de PCR ont été récemment utilisés (202). Elles ont une bonne sensibilité par rapport aux cultures (97 %, IC 95 % 82,5-99,8). Leur spécificité est de 100 % (IC 95 % 94,2-100), leur VPP de 100 % (IC 95 % 86,9-100), VPN 98,8 (IC 95 % 92,3-99,9). Le délai de réponse est de 30 à 100 minutes dans des conditions expérimentales. En pratique de routine, ce délai de réponse serait certainement plus élevé avec les mêmes réserves que pour le test rapide, complexité technique en plus.

Les performances de ces différents tests pour prédire la colonisation vaginale maternelle au moment de l'accouchement sont rapportées dans les *tableaux 32, 33, 34*.

**Tableau 32.** Performances des tests de détection du portage de SGB pour prédire le portage vaginal à l'accouchement. (144, 148, 154).

Test de dépistage	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %
Culture recto-vaginale à 28 sem	75,5	86,3	48,7	95,3
Culture recto-vaginale à 36 sem	90,8	88,9	58,6	98,2
Strep B OIA	70,8	92,7	62,7	94,9

**Tableau 33.** Performance du test Strep B OIA® pour détecter les colonisations maternelles à SGB en comparaison avec la culture avec enrichissement sauf Auvray (primoculture).

Références	Sujets	Taux de colonisation %	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %
Park, 1996 (154)	531	18,8	72,0	95,6	79,1	93,6
Carroll, 1996 (156)	962	20,2	62,4	92,2	66,9	90,7
BioStar, 1995 (201)	751	13,7	85,4	91,5	61,5	97,5
Nguyen, 1998 (203)	524	17,1	47,0	96,0	70,0	90,0
Auvray, 1999 (204)	113	15,0	94,1	98,9	94,1	98,9
Song, 1999 (205)	141	20,6	58,6	85,7	51,5	88,9

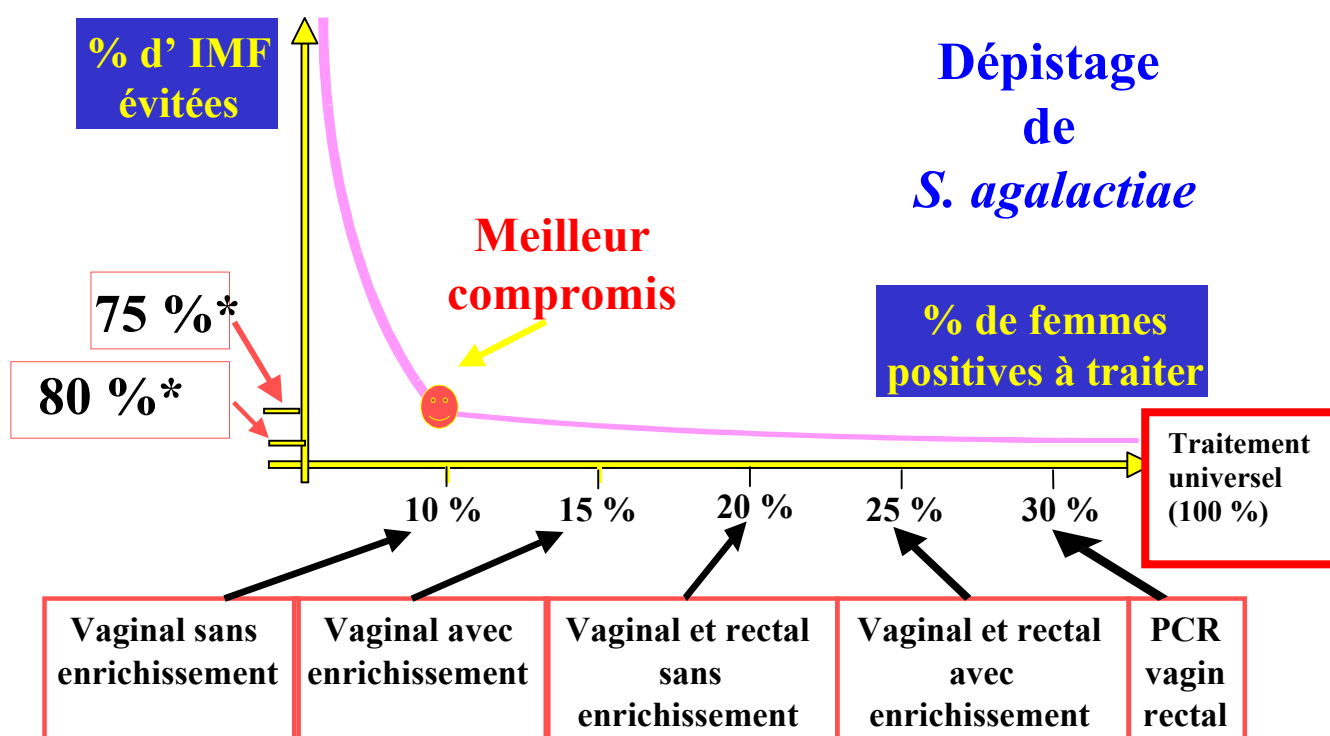
**Tableau 34.** Performance du test Strep B OIA® pour détecter les colonisations maternelles à SGB en comparaison avec la culture : résultats cumulés pour 3 études (144).

Références Nbre de sujets	Taux de colonisation Densité* (%)	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %
Park (154), Carroll (156), BioStar (201)	Forte	82,8	92,7	52,6	94,9
	Faible	40,2		10,0	
N = 2 244					

\* : La faible et la forte colonisation ont été définies comme isolement en primoculture (forte colonisation) et comme isolement seulement après enrichissement en bouillon (faible colonisation).

L'interprétation des cultures peut être effectuée de façon semi-quantitative. Cette quantification devrait être réalisée pour toute étude prospective de façon à pouvoir comparer les résultats des diverses études. Une méthode de quantification est régulièrement utilisée (156, 169, 198). Elle permet d'estimer le risque de sepsis néonatal et de chorioamniotite à SGB en fonction de la densité de la colonisation maternelle. Cette quantification est facile à réaliser en pratique. Les géloses utilisées pour les primo-cultures sans enrichissement sontensemencées en quadrant. La culture est quantifiée de 1 croix à 4 croix selon le nombre de quadrants dans lequel sont observées les colonies de SGB. La culture est cotée 0 lorsque les primocultures sans enrichissement sont négatives et la culture après enrichissement sélectif est positive. Lorsque les deux types de cultures sont négatives, la culture est considérée comme négative.

La question essentielle pour une technique de dépistage est de déterminer le niveau de sensibilité qu'il faut retenir pour obtenir le meilleur compromis permettant d'appliquer une antibiothérapie *per-partum* à un minimum de patientes tout en prévenant un maximum de cas d'infections maternelles et néonatales à SGB et ce, pour un coût minimal. Ceci est illustré par la figure didactique (figure 2) reprenant les performances fournies par Benitz (191).



**Figure 2.** Choix d'un test de dépistage ayant les performances idéales pour un dépistage du SGB à savoir la prévention d'un maximum d'infections pour un minimum de patientes traitées (meilleur compromis).

\* : Performances obtenues avec le dépistage par culture (144).

\*\* : Performances obtenues par la prophylaxie universelle (144).

La limite de sensibilité serait extrêmement importante à déterminer de façon à limiter les effets adverses du traitement antibiotique. Il existe peu d'éléments dans la littérature pour répondre à cette question. Néanmoins, 3 travaux récents suggèrent que la technique utilisée doit essentiellement reconnaître les colonisations facilement détectables par culture. Le premier indique que le risque de chorioamniotite n'est majoré que pour les femmes dont le portage est détecté en primoculture (tableau 35).

**Tableau 35.** Risque de chorioamniotite associé à la colonisation vaginale du SGB chez 7 806 patientes (169).

SGB	n	Chorioamniotite n (%)	OR (IC 95 %) ajusté *
Colonisation			
Forte (3-4+)**	406	15 (3,7)	2,0 (1,1-3,7)
Faible (1-2+)**	776	30 (3,9)	1,2 (0,7-1,8)
Isolement uniquement en bouillon	507	9 (1,8)	0,6 (0,3-1,3)
Négative	6117	176 (2,9)	Référence

\* : <sup>a</sup> Le risque a été estimé après correction pour la ville d'origine, la parité, l'existence d'une vaginose bactérienne, et la colonisation par *Escherichia coli*. Les patientes pour lesquelles les prélèvements avaient plus de 2 semaines avant l'accouchement ont été exclues.

\*\* : la quantification en « + » est définie comme indiqué ci-dessus et représente le nombre de quadrants sur lesquels une croissance de SGB est observée en primoculture.



Il semble en être de même pour les risques d'infection néonatale précoce. Deux études ont évalué ce risque en fonction de la densité de la culture (*tableau 36*).

**Tableau 36 .** Densité de la localisation vaginale à l'accouchement et de sepsis à SGB.

Référence	Colonisation SGB	N sepsis	Total patientes	OR (IC 95 %)
Yancey *, 1996 (198)	Pas de SGB	6	607	1,0
	1+SGB	1	95	1,07 (0,17-6,85)
	2+SGB	3	68	4,62 (1,24-17,3)
	3+SGB	5	53	10,4 (3,26-33,5)
<b>Total SGB+</b>		<b>9</b>	<b>216</b>	<b>4,36 (1,59-11,9)</b>
Regan **, 1996 (159)	Pas de SGB	1	2 301	1,0
	Faible Col SGB	2	237	19,6 (1,8-217)
	Forte Col SGB	7	331	49,7 (6,1-405)

\* : voir dans le texte la définition de la quantification utilisée par Yancey (198).

\*\* : deuxensemencements ont été réalisés. Un écouvillon vaginal, un écouvillon endocervical, 100 microlitres de lavage vaginal ont été ensemencés dans un milieu liquide contenant de la gentamicine et de l'acide nalidixique. Après une nuit, les cultures sur milieu solide sont réalisées à partir de ce bouillon et incubées 24 heures à 35 °C. Lorsque que seul ce système donne une culture positive, la patiente est dite faiblement colonisée. Parallèlement, 50 microlitres du lavage vaginal sont ensemencés uniquement à l'arrivée au laboratoire sur une gélose au sang incubée 24 heures à 35 °C. Les patientes pour lesquelles cette culture est positive sont considérées comme fortement colonisées.

La technique utilisée par Regan (159) pour quantifier la colonisation maternelle n'est pas usuellement utilisée. Elle recourt au prélèvement par « lavage vaginal » relativement coûteux. En outre, elle utilise une technique de culture sans enrichissement qui est peu sensible et ne repère que les « très fortes colonisations vaginales ». Ainsi, ce que Regan (159) nomme « faible colonisation » pourrait correspondre à des colonisations d'au moins 1 et 2+.

**Au total, la technique idéale pour repérer non pas toutes les colonisations maternelles par le SGB mais les colonisations à risque de chorioamniotites et d'infections materno-fœtales et néonatales pour l'accouchement n'est pas déterminée de façon absolument certaine. Néanmoins, on dispose d'un test de dépistage fiable, peu coûteux, suffisamment sensible, spécifique pour repérer la population à risque de complications par le SGB. Ce test est non traumatisant et applicable à la population que l'on souhaite soumettre au dépistage. Il consiste en « la recherche de SGB par culture sans enrichissement sélectif » effectuée vers 35-37 S de grossesse à partir d'un prélèvement vaginal (B60). Celui-ci s'effectue à partir d'un prélèvement vaginal réalisé à l'écouvillon en balayant l'ensemble de la cavité vaginale (exocol, culs de sac vaginaux) incluant ABSOLUMENT un balayage des parois vaginales de la moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule (orifice vulvaire). L'ensemencement est réalisé en quadrant. La réponse (présence ou absence de *S. agalactiae*) est donnée de façon semi-quantitative (négative, 1+, 2+, 3+, 4+) en fonction du nombre de quadrants sur lesquels une croissance de *S. agalactiae* est observée. La recherche d'antigènes de *S. agalactiae* est encore trop lente, trop complexe et trop coûteuse pour être effectuée en début de travail dans les conditions usuelles de fonctionnement de la plupart des maternités et des laboratoires.**



Actuellement, les études pour justifier qu'avec *S. agalactiae* soient dépistées systématiquement, en fin de grossesse, les autres bactéries vaginales à risque infectieux materno-fœtal et néonatal, n'ont pas été totalement réalisées. En effet :

- i) la fréquence des fortes colonisations des voies génitales n'est documentée que partiellement et semble nettement plus faible que celle de *S. agalactiae* ;
- ii) leur rôle pathogène, principalement démontré chez les sujets ayant des facteurs de risque, n'est pas totalement établi dans la population des patientes à terme sans facteurs de risque ;
- iii) il n'a pas été démontré que le dépistage, pour orienter une antibioprophylaxie, entraînerait un bénéfice pour les sujets atteints sans majorer notablement les effets adverses ;
- iv) il n'a pas été établi que le coût du dépistage et de la prophylaxie serait compensé par les problèmes infectieux évités ;
- v) les performances d'aucun test de dépistage simple et peu coûteux n'ont été évaluées spécifiquement pour détecter les autres bactéries à risque, qu'il faudrait d'ailleurs définir qualitativement et quantitativement. Autant de points qui devront être documentés avant de proposer un dépistage pour les bactéries autres que *S. agalactiae*.

## V. ANTIBIOPROPHYLAXIE *PER-PARTUM* DE L'INFECTION NÉONATALE À STREPTOCOQUE B

La prévention de l'infection néonatale à SGB repose sur l'antibioprophylaxie pendant le travail des femmes présentant un portage de SGB au cours de la grossesse, à distance ou non de l'accouchement (cf. question IV).

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

- en cas de bactériurie à SGB au cours de la grossesse ;
- en cas d'antécédent d'infection néonatale à SGB ;
- en l'absence de prélèvement vaginal de dépistage du SGB, si 1 des facteurs de risque suivants est présent : l'accouchement survient avant 37 SA, la durée de rupture des membranes est supérieure à 12 heures ou la température maternelle dépasse 38 °C au cours du travail.

Plusieurs études randomisées ont évalué l'efficacité de l'antibiothérapie *per-partum* et sont concordantes (*tableaux 37 et 38*). En cas de portage maternel de SGB au cours de la grossesse, le traitement *per-partum* par une pénicilline diminue très significativement le taux de colonisation et d'infections néonatales à SGB (NP1).

**Tableau 37.** Effet de l'antibioprophylaxie pendant le travail sur la colonisation néonatale à SGB.

Auteur	Interventions	Résultats
Smail, 1994 (206) N = 624 Portage vaginal ou anal entre 17 et 42 SA	Méta-analyse Pénicilline ou pas de traitement	Diminution sous antibiotiques du taux de colonisation néonatale à SGB (OR = 0,10 [0,07-0,14])
Easmon, 1983 (207) N = 87 Portage vaginal ou anal de SGB à 36 SA	Benzylpénicilline 2g IM/j ou érythromycine 300 mg/j ou pas de traitement	Diminution sous antibiotiques du taux de colonisation néonatale à SGB (3 % <i>versus</i> 45 %, OR = 0,11 [0,04-0,33])

**Tableau 37 (suite).** Effet de l'antibioprophylaxie pendant le travail sur la colonisation néonatale à SGB.

Auteur	Interventions	Résultats
Morales, 1986 (162) N = 263 Portage vaginal de SGB à 36 SA	Ampicilline 1g IV/6 h ou pas de traitement	Diminution sous antibiotiques du taux de colonisation néonatale à SGB (OR = 0,07 [0,04-0,13])
Matorras, 1991 (208) N = 121 Portage vaginal ou anal entre 17 et 42 SA	Ampicilline 500 mg IV/6 h ou pas de traitement	Diminution sous antibiotiques du taux de colonisation néonatale à SGB (3,7 % <i>versus</i> 42,9 %, p < 0,0001)

SA : semaines d'aménorrhée.

**Tableau 38.** Effet de l'antibioprophylaxie sur l'infection néonatale à SGB.

Auteur	Interventions	Résultats
Morales, 1986 (162) N = 263 Portage vaginal de SGB à 36 SA	Ampicilline 1g IV/6 h ou pas de traitement	Diminution non significative sous antibiotiques du taux d'infections néonatales à SGB OR = 0,13 [0,01-1,22]
Matorras, 1991 (208) N = 121 Portage vaginal ou anal entre 17 et 42 SA	Ampicilline 500 mg IV/6 h ou pas de traitement	Diminution non significative sous antibiotiques du taux d'infections néonatales à SGB (0 % <i>versus</i> 6 %) OR = 0,14 [0,01-1,39]
Garland, 1991 (209) N = 57 112 grossesses normales	Prélèvement vaginal à 32 SA et si positif à SGB, pénicilline 10 <sup>6</sup> U IV/6 h pendant le travail (N = 30 197) Pas de prélèvement (N = 26 915)	Diminution sous antibiotiques du taux d'infections néonatales à SGB (0 contre 27 dont 8, p = 0,04)
Poulain, 1997 (210) N = 2 454 (février 1994 à décembre 1995)	Amoxicilline 2 g IV puis 1 g toutes les 4 h jusqu'à l'expulsion chez les femmes dépistées positives par prélèvement vaginal et périanal après 28 SA et si 1 des facteurs de risque : T > 38 °C pendant le travail, RPM > 12 h ou travail > 12 h avec RPM, gemellité, diabète maternel, prématurité, antécédent d'infection à SGB chez un nouveau-né	Diminution du taux de sepsis néonatal à SGB dans ce protocole <i>versus</i> l'année 1993 sans protocole : 1,6 pour 1 000 naissances <i>versus</i> 4,5 pour 1 000 naissances (p < 0,0001)
Jeffery, 1998 (211) N = 42 074 grossesses 16 septicémies néonatales précoces à SGB Australie	Période de 16 mois avant la mise en place de la politique de dépistage (5 732 naissances) Dépistage systématique à 26-28 SA et traitement <i>per-partum</i> des femmes colonisées, ou avec antécédent d'infection néonatale à SGB, ou bactériurie, ou accouchement prématuré.	Diminution avec la politique de dépistage du taux de septicémies néonatales à SGB (0,2 <i>versus</i> 1,4 pour 1 000, p < 0,001).
Truong, 2000 (212) N = 17 927 grossesses	Prélèvement vaginal et rectal systématique à 35-36 SA et pénicilline <i>per-partum</i> chez les femmes porteuses de SGB ou accouchant prématurément (N = 9 757) Pas de dépistage systématique du SGB (N = 8 170)	Diminution avec la politique de dépistage du taux de septicémies néonatales à SGB (0,3 <i>versus</i> 1,7 pour 1 000, p < 0,001).

**Tableau 38 (suite).** Effet de l'antibioprophylaxie sur l'infection néonatale à SGB.

Auteur	Interventions	Résultats
Brozanski, 2000 (213) N = 60 066 grossesses normales	Prélèvement vaginal et rectal systématique à 35-37 SA et pénicilline <i>per-partum</i> aux femmes porteuses de SGB (N = 28 733) Pas de dépistage systématique du SGB	Diminution avec la politique de dépistage du taux de septicémies néonatales à SGB (0,14 <i>versus</i> 1,16 pour 1 000, p < 0,001). Protocole respecté dans 86 % des cas.
Schrag, 2000 (214) N = 1 584 septicémies néonatales précoces à SGB dans 8 États américains	Description de l'évolution de l'incidence des infections à SGB par un registre épidémiologique entre 1993 et 1998	Diminution du taux d'infections néonatales précoces à SGB de 1,7 pour 1 000 en 1993 à 0,6 pour 1 000 en 1997, avec la généralisation de l'antibioprophylaxie <i>per-partum</i> .

SA : semaines d'aménorrhée.

Une étude de De Cueto (215) non randomisée montre que le taux de colonisation des nouveau-nés de mères porteuses de SGB ne diminue significativement que si l'antibioprophylaxie est débutée plus de 2 heures avant l'expulsion : 47 % en l'absence de traitement ; 46 % sous antibiotiques moins d'une heure avant l'expulsion ; 28 % sous antibiotiques 1-2 heures avant l'expulsion ; 2,9 % sous antibiotiques 2 à 4 heures avant l'expulsion *versus* 1,2 % sous antibiotiques plus de 4 heures. Cette observation pose le problème du délai d'obtention des résultats des prélèvements réalisés à l'entrée en salle de travail.

Une méta-analyse d'Ohlsson (216) ne retrouvant aucun bénéfice à l'antibioprophylaxie *per-partum* des femmes porteuses de SGB sur la réduction des infections néonatales à SGB n'a pas été prise en compte car elle regroupe des études très disparates avec pour certaines, un diagnostic pendant la grossesse (207, 208), et pour d'autres un test rapide à l'accouchement (151, 217). Celle d'Allen (218), regroupant 3 de ces 4 études plus 2 autres dont 1 non randomisée, retrouve une diminution des infections néonatales à SGB dans les groupes traités mais avec les mêmes critiques méthodologiques sur la variabilité des critères d'inclusion.

Toutefois, leur conclusion est similaire, à savoir que **le traitement par antibiotiques pendant le travail des femmes colonisées par le SGB, le jour de l'accouchement, diminue le taux de colonisation et d'infections néonatales à SGB.**

### V.1. Choix du protocole antibiotique

- L'antibiotique utilisé pour l'antibioprophylaxie de l'infection néonatale à SGB doit avoir le spectre le plus étroit possible pour éviter la sélection potentielle de germes résistants avec une concentration minimale inhibitrice la plus basse possible. La pénicilline G paraît donc la plus adaptée. Son passage transplacentaire et sa concentration dans les tissus fœtaux sont au moins équivalents à ceux de l'ampicilline (219). L'Académie américaine de pédiatrie propose son utilisation intraveineuse aux doses de  $5 \times 10^6$  U puis  $2,5 \times 10^6$  U toutes les 4 heures jusqu'à l'expulsion (220).
- L'ampicilline est également utilisée dans cette indication. Elle est bactéricide sur le SGB et l'administration intraveineuse maternelle de 2 g permet d'obtenir en quelques minutes une concentration bactéricide dans le sang fœtal, comme en témoigne une étude mesurant le taux d'ampicilline fœtale au cordon au cours d'une césarienne après antibioprophylaxie maternelle (221). Toutefois, l'utilisation de l'ampicilline ou de

l'amoxicilline en antibioprophylaxie diminue son efficacité en antibiothérapie post-natale.

- L'érythromycine, proposée comme alternative à la pénicilline en cas d'allergie, est efficace *in vitro* sur le SGB mais non évaluée dans la prévention des infections néonatales à SGB (220). Une étude récente (222) retrouve 18 % de résistance à l'érythromycine chez 100 SGB isolés au niveau vaginal en 1997-1998. Tous ces SGB étaient sensibles aux céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération.
- Dans une étude *in vitro* testant la concentration minimale inhibitrice de divers antibiotiques sur 127 souches de SGB responsables de colonisation ou d'infection néonatale (223), toutes les souches ont été trouvées sensibles à la pénicilline G et à l'ampicilline, mais il existait 100 % de résistance à la gentamicine, 21 % à l'érythromycine, 4 % à la clindamycine et 1 % à la cefazoline. Dans une étude récente française, Fitoussi retrouve 17 % de SGB résistants à l'érythromycine (224). Bien qu'il existe un risque faible d'allergie croisée, une céphalosporine paraît plus indiquée que l'érythromycine comme alternative, en cas d'allergie à la pénicilline.

## V.2. Effets indésirables du traitement antibiotique

La fréquence des décès par choc anaphylactique est estimée à 1 pour 100 000 expositions à la pénicilline, celle de réactions allergiques entre 7 et 10 % (220). Un cas de choc anaphylactique maternel avec séquelles neurologiques pour l'enfant a été rapporté (225).

Le risque de sélection de bactéries résistantes existe de façon théorique, mais paraît peu élevé avec 3 ou 4 injections de pénicilline (220) (tableau 39).

**Tableau 39.** Relation entre infection bactérienne hors SGB et antibiothérapie maternelle.

Auteur	Interventions	Résultats
Truong, 2000 (212) N = 17 927	Prélèvement vaginal et rectal systématique à 35-36 SA et pénicilline <i>per-partum</i> aux femmes porteuses de SGB ou accouchant prématurément (N = 9757) Pas de dépistage systématique du SGB (N = 8170)	Pas d'augmentation du taux d'infections néonatales précoces à germes non SGB (0,4 <i>versus</i> 0,6 pour mille)
Towers, 1998 (226) N = 27 Sepsis néonatal (N = 21 à bacilles Gram négatif et N = 6 à cocci Gram positif)	Ampicilline (N = 15 dont 2 n'ont reçu qu'1 dose) ou pas d'antibiotiques (N = 12)	Augmentation du taux de résistance des germes à l'ampicilline lorsque la mère a reçu des antibiotiques en <i>ante-partum</i> (87 % <i>versus</i> 17 %, p = 0,0004)
Mercer, 1999 (227) N = 96 Germes variés	Antibiothérapie maternelle avant le travail (ampicilline, métronidazole ou autre) ou pas de traitement	Augmentation du taux de résistance des germes à l'ampicilline lorsque la mère a reçu des antibiotiques en <i>per-partum</i> (55 % <i>versus</i> 28 %, p < 0,01), moins significativement en <i>ante-partum</i> (57 % <i>versus</i> 34 %, p = 0,03)

**Au total, l'antibioprophylaxie *per-partum* de l'infection à SGB repose sur la pénicilline G (5M d'UI puis 2,5 M toutes les 4 heures en IV jusqu'à l'expulsion) ou l'amoxicilline (2 g puis 1 g en IV toutes les 4 heures). En cas d'allergie à la pénicilline, un antibiogramme est justifié en raison de la résistance de certaines souches de SGB aux**

**macrolides. Les alternatives, en cas d'allergie à la pénicilline, sont l'érythromycine ou une céphalosporine.**

## **VI. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES FAUT-IL RÉALISER EN CAS DE RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES ?**

La rupture prématurée des membranes (RPM), qu'elle ait lieu prématurément ou à terme, expose systématiquement la cavité amniotique aux germes vaginaux. Ainsi la fréquence des infections néonatales est majorée par la RPM. Elle a été estimée entre 4 et 29 % chez les prématurés (228-230). La majoration des infections néonatales est probablement liée à la grande fréquence des infections amniotiques en cas de RPM, surtout avant terme. Néanmoins, cette fréquence des infections amniotiques diagnostiquées par amniocentèse est diversement appréciée (15 à 57 % - 35 % en moyenne) (231, 232). Quoi qu'il en soit, la prescription d'examens biologiques au cours des ruptures prématurées des membranes se discute en fonction de 3 objectifs.

1. La RPM expose la cavité ovulaire aux bactéries à haut risque infectieux d'origine vaginale : il est alors utile d'examiner la flore vaginale pour identifier ces bactéries qui menacent la cavité ovulaire par voie ascendante dès les premières heures qui suivent la rupture.
2. La RPM est parfois liée à une cause infectieuse qu'il convient de rechercher.
3. La complication infectieuse de la RPM, à savoir la chorioamniotite, doit être identifiée très précocément. Certains examens complémentaires aident à cette identification.

### **VI.1. Rechercher dans la flore vaginale une bactérie à haut risque infectieux materno-fœtal et néonatal**

Les bactéries d'origine vaginale responsables de la majorité des infections materno-fœtales et néonatales après RPM sont le streptocoque du groupe B, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, et plus rarement les bactéries d'origine intestinale (autres entérobactéries) et oropharyngée (pneumocoque, méningocoque) (233, 234). Le prélèvement vaginal permet d'identifier ces bactéries à haut risque infectieux materno-fœtal et néonatal. Les conditions techniques du prélèvement vaginal ont surtout été étudiées pour la recherche de streptocoque du groupe B (cf. question IV). Le prélèvement s'effectue à l'écouvillon en balayant largement la cavité vaginale en particulier dans sa partie inférieure jusqu'au vestibule.

L'identification des bactéries à haut risque infectieux materno-fœtal et néonatal permet de réaliser un antibiogramme pour adapter les prophylaxies utilisées.

**Au total, le prélèvement vaginal permet la recherche des bactéries à haut risque infectieux qui menacent la cavité amniotique et le nouveau-né au cours de la RPM. Dans les services d'obstétrique français, il est d'usage de renouveler régulièrement les prélèvements vaginaux dans la surveillance des RPM. Il n'y a aucune donnée objective dans la littérature pour définir le rythme « idéal » de cette surveillance. Le prélèvement vaginal pourrait être renouvelé une ou deux fois par semaine.**

## VI.2. Examens biologiques permettant d'identifier une cause infectieuse à la rupture prématurée des membranes

Comme il a été rapporté dans la question I, il existe une forte association entre vaginose et survenue d'une RPM (NP1). Ce diagnostic sera affirmé par un prélèvement vaginal. Hormis l'identification de la cause de la RPM, la reconnaissance d'une vaginose bactérienne doit alerter sur le risque majoré de chorioamniotite (235) et d'endométrite du *post-partum* (236, 237).

À l'inverse de la vaginose bactérienne, le rôle des mycoplasmes seuls, hors vaginose bactérienne, dans la survenue d'une RPM n'est pour le moment pas clairement identifié. Il n'y a donc pas d'argument pour inclure une recherche systématique des mycoplasmes chez les femmes présentant une RPM d'autant que le plus souvent, les fortes concentrations de mycoplasmes retrouvées dans le vagin sont associées à la vaginose bactérienne. La RPM peut aussi être associée à une vaginite à *T. vaginalis* (238-240) que le prélèvement vaginal permet aussi d'identifier.

Le rôle de l'endocervicite (*Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*) dans la RPM peut se concevoir assez aisément sur le plan de la physiopathologie. Leur rôle comme cause de la RPM est d'autant plus difficile à apprécier que la prévalence est faible. Dans un travail conséquent portant sur 11 544 femmes, Ryan en 1990 (52) avait démontré en constituant 3 groupes (un groupe de femmes négatives, un groupe de femmes positives traitées, et un groupe de femmes positives non traitées) que le groupe de femmes infectées par *Chlamydia trachomatis* et non traitées avait une incidence des RPM significativement augmentée. Depuis cette étude, les résultats ont été contradictoires. En 1998, Kovacs (50) a collecté des prélèvements chez 6 161 femmes enceintes et recherché *Chlamydia trachomatis* par méthode moléculaire. Ils n'ont pas trouvé de majoration significative de la RPM chez les femmes infectées. Ces incertitudes, combinées avec la faible prévalence de *Chlamydia trachomatis* dans notre pays qui n'excède pas 2 %, ne permettent pas actuellement de prôner un dépistage systématique par un prélèvement d'endocol de *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* au cours des RPM. Néanmoins, cette recherche doit être envisagée dès lors qu'il existe des signes d'urétrite et/ou de cervicite (existence d'une autre maladie sexuellement transmissible, signe d'une atteinte uro-génitale chez le partenaire, signe urinaire ou leucocyturie sans germe chez la patiente) (cf. question I).

**En conclusion, le prélèvement vaginal permet de reconnaître les vaginoses bactériennes et les vaginites au cours des RPM. Devant certaines situations évocatrices d'endocervicites, le prélèvement d'endocol permet l'identification de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*.**

## VI.3. Examens biologiques ayant comme objectif d'aider au diagnostic de chorioamniotite dans le cadre des RPM

La RPM majore significativement le risque de chorioamniotite, que l'accouchement ait lieu prématurément ou à terme (tableau 40).

**Tableau 40.** Majoration du risque de chorioamniotite par la RPM (241).

Chorioamniotite	Accouchement prématuré (N = 1 248)	p	Accouchement à terme (N = 8 394)
avec RPM	(331) 26,5 %	< 0,01	6,7 %
sans RPM	(72) 5,8 %	< 0,01	1,7 %



Dans le contexte de RPM, le pourcentage de cultures positives du liquide amniotique est diversement apprécié (*tableau 41*).

**Tableau 41.** Prévalence des cultures positives du liquide amniotique chez les patientes ayant une RPM.

Auteur	Nbre	Culture positive	%
Garite, 1982 (242)	207	20/86	23,2
Cotton, 1984 (243)	61	6/41	14,6
Broekhuizen, 1985 (244)	79	15/53	28,3
Feinstein, 1986 (245)	73	12/50	22,2
Romero, 1988 (246)	221	65/221	29,4
Romero, 1988 (247)	90	39/90	43,3

Ces chiffres reflètent plus exactement la prévalence des colonisations bactériennes de la cavité amniotique après RPM que celle d'un réel processus infectieux intracavitaire (chorioamniotite). Plusieurs examens biologiques ont été proposés pour aider au diagnostic d'infection amniotique.

### VI.3.1. La culture de liquide amniotique prélevé par amniocentèse

Cette technique prélève le liquide amniotique au siège même de l'éventuel processus infectieux. Dès l'ouverture de l'œuf, le liquide amniotique est rapidement colonisé par la flore bactérienne vaginale, et ce, même en l'absence de signe d'infection amniotique (*tableau 42*).

**Tableau 42.** Résultats des cultures de liquides amniotiques obtenus par amniocentèse chez des patientes atteintes de chorioamniotite et chez des sujets « contrôles » en travail d'après Gibbs, 1982 (248).

Cultures	Patientes	Groupe chorioamniotite (n = 52)	p	Groupe contrôle (n = 52)
Nbre moyen d'isolats		2,2		1,2
Nbre d'anaérobies +		29 (56 %)	< 0,003	13 (25 %)
Nbre de bactéries >10 <sup>2</sup> cfu/ml		42 (81 %)	< 0,001	16 (31 %)
Nbre de bactéries > 10 <sup>5</sup> cfu/ml		23 (44 %)	< 0,001	2 (4 %)
Nbre de cultures (-)		3 (6 %)	< 0,01	13 (25 %)
Nbre avec isolats hautement virulents		42 (81 %)	< 0,001	12 (23 %)

Ces résultats montrent qu'après RPM, l'invasion bactérienne est physiologique. Vingt-cinq pour cent des sujets « contrôles » *versus* 6 % des sujets atteints d'infections intra-amniotiques ont une culture négative. Lorsqu'on compare les résultats des sujets infectés par rapport aux sujets contrôles, plusieurs éléments peuvent être pris en considération pour différencier ces 2 populations :

- la population infectée a une flore plus souvent polybactérienne et le prélèvement est plus souvent positif ;
- la quantité de bactéries est significativement plus importante dans les chorioamniotites que chez les sujets « contrôles » (supérieure à 10<sup>2</sup> cfu/ml) ;
- la fréquence des bactéries « hautement virulentes » est significativement plus élevée dans les infections intra-amniotiques que chez les sujets « contrôles » (bactéries hautement

virulentes : bactéries anaérobies, streptocoque du groupe B, *Escherichia coli* et autres bacilles à Gram négatif aéro-anaérobie). La fréquence d'isolement des bactéries à faible virulence (lactobacilles, corynébactéries, *Staphylococcus epidermidis*) était identique dans les deux groupes.

Au total, ces données ne permettent pas d'établir des critères absolus pour définir bactériologiquement le liquide amniotique « infecté » à l'échelle d'un individu et pour le différencier de la colonisation « normale ». La nature des bactéries isolées du liquide amniotique prélevé par amniocentèse au cours des chorioamniotites pourrait être un indicateur. Elles sont répertoriées dans les *tableaux 43 et 44*.

**Tableau 43.** Bactéries isolées dans le liquide amniotique chez 404 patientes atteintes de chorioamniotites (249).

Bactéries	Nbre (%)
<i>S. agalactiae</i>	59 (14,6)
<i>E. coli</i>	33 (8,2)
Enterocoque	22 (5,4)
<i>G. vaginalis</i>	99 (24,5)
Peptostreptocoque	38 (9,4)
<i>Bacteroides bivius</i>	119 (29,4)
<i>B. fragilis</i>	14 (3,4)
<i>Fusobacterium</i> spp	22 (5,4)
<i>M. hominis</i>	123 (30,4)
<i>U. urealyticum</i>	190 (47,0)

**Tableau 44.** Nature des germes retrouvés dans les liquides amniotiques colonisés (36 cas étudiés) (231).

Streptocoque du groupe B	5 cas
<i>Escherichia coli</i>	2 cas
Germes anaérobies	2 cas
<i>Proteus mirabilis</i>	1 cas
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 cas

Bien que le streptocoque du groupe B (SGB) et *Escherichia coli* soient isolés assez peu souvent (15 et 8 % respectivement, *tableau 43*) leur isolement est fortement associé aux bactériémies maternelles et néonatales (25 % pour le SGB, 33 % des cas pour *E. coli*). Ce risque de bactériémie est significativement plus élevé ( $p < 0,05$ ) qu'au cours des colonisations par l'ensemble des organismes quel que soit leur nature (taux de 10 %) et est nettement plus élevé qu'avec les anaérobies (taux de 1 %) (249). La situation est beaucoup plus confuse lorsque l'on isole d'autres bactéries. C'est particulièrement le cas pour *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*. Ces trois bactéries sont très fréquemment isolées mais leur rôle reste peu clair dans la chorioamniotite d'autant qu'elles entraînent peu fréquemment des bactériémies. Le rôle pathogène des *Gardnerella* n'est pas réellement démontré parce que la fréquence d'isolement dans la population atteinte de chorioamniotite et dans les populations « contrôles » ne montre pas de différence significative. Un travail de Gibbs a retrouvé 24 fois *G. vaginalis* chez 86 patientes atteintes de chorioamniotites *versus* 18 fois sur 86 patientes « contrôles » ( $p = \text{NS}$ ). En outre, des anticorps maternels anti-*Gardnerella* n'ont été détectables dans aucune des 2 populations (250). À l'inverse, la fréquence d'isolement des mycoplasmes dans le liquide amniotique des patientes ayant une RPM est significativement plus élevée que chez les patientes



« contrôles » (251). En réalité, cette différence pourrait être due à la plus forte prévalence des vaginoses bactériennes chez les femmes qui rompent prématurément les membranes (cf. question I).

**En conclusion, la ponction de liquide amniotique permet d'établir la bactériologie de la cavité amniotique. Néanmoins, en dehors de l'isolement des bactéries connues comme à haut risque infectieux, il n'existe pas actuellement de critères microbiologiques certains qui permettent de différencier une colonisation « naturelle » d'une colonisation pathologique du liquide amniotique.** En outre, de nombreuses questions non résolues induisent chez nombre d'obstétriciens des réticences concernant l'utilisation de l'amniocentèse en pratique clinique : doute sur l'inocuité de la méthode en particulier après RPM, délai de réponse de la culture de 24 à 48 heures, difficulté technique dans certaines conditions cliniques comme au cours d'un oligoamnios.

Hormis les cultures, l'examen bactériologique du liquide amniotique prélevé par amniocentèse peut faire l'objet d'un examen direct. La sensibilité de ce test est faible et il ne permet pas de mettre en évidence les bactéries non colorables par le Gram (*tableau 45*) mais les résultats sont rapides. Il serait intéressant de connaître les performances de la coloration de Gram non pas pour l'ensemble des bactéries mais pour les bactéries à haut risque d'infection maternelle et néonatale pour connaître exactement le service rendu par cet examen.

**Tableau 45.** Prédiction de l'infection en cas de RPM par la coloration de Gram sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse (252).

Auteur	N	Se %	Spe %	VPP %	VPN %	Critère de jugement
Coultrip, 1992 (253)	136	50	82	66	70	Culture amniotique positive
Gauthier, 1992 (254)	117	39	97	92	63	Culture amniotique positive
Vintzileos, 1995 (255)	54	58	88	58	88	Infection materno-fœtale
Romero, 1993 (256)	110	24	99	91	68	Culture amniotique positive
Font, 1995 (257)	37	23	100	100	100	Culture amniotique positive

### VI.3.2. Le prélèvement vaginal

L'examen de la littérature ne permet pas actuellement d'évaluer le service rendu par un prélèvement vaginal pour prédire l'infection intra-amniotique au cours de la RPM. Le prélèvement vaginal après RPM collecte un mélange de sécrétions vaginales et de liquide amniotique qui contiennent des bactéries de portage vaginal et des bactéries éventuellement déjà présentes dans le liquide amniotique.

Il n'y a pas de critères qui permettent actuellement de reconnaître l'origine des bactéries isolées. Autant son intérêt est évident pour identifier un risque bactérien lié à un portage de bactéries à haut risque infectieux, autant celui-ci ne permet pas de prédire l'infection intra-utérine. L'unique travail existant de Carroll (258) montre que :

- dans 75 % des cas où la culture du liquide amniotique est positive, le même organisme est retrouvé au niveau du prélèvement vaginal et/ou endocervical ;

- un prélèvement vaginal positif ne prédit que 40 % des hémocultures fœtales positives et 53 % des amniocultures positives avec un taux de faux positifs de 24 et 25 % respectivement.

En réalité, cet unique travail pose plusieurs problèmes. Le premier concerne la nature du prélèvement effectué puisque le prélèvement est effectué d'abord dans l'endocol puis dans le cul de sac postérieur vaginal sans précaution d'asepsie particulière. Le deuxième problème concerne le faible nombre d'isolements de bactéries à haut risque infectieux puisque la majorité des bactéries isolées qui ont servi au calcul des performances du prélèvement vaginal dans cette étude ont été les mycoplasmes.

### VI.3.3. Le prélèvement endocervical pour aider au diagnostic de colonisation ou d'infection ovulaire

Le prélèvement endocervical n'a pas fait l'objet d'étude spécifique dans ce cadre. Dans le travail de Carroll (258), les résultats du prélèvement endocervical ne sont pas différenciables du prélèvement vaginal dans la mesure où les deux prélèvements ont été effectués avec le même écouvillon. Dans un autre travail (259) chez 212 femmes sans RPM en travail avant terme, le prélèvement d'endocol a été obtenu par écouvillonnage sans antiseptie au niveau de l'exocol. Pour ces raisons techniques, les résultats rapportés par les auteurs ne montrent pas de différence par rapport aux isolements vaginaux.

**Au total, les performances du prélèvement d'endocol réalisé après une désinfection de l'exocol mériteraient d'être étudiées en particulier par les équipes qui utilisent l'amniocentèse pour comparaison.**

### VI.3.4. Tests réalisés sur le sang maternel

- *Les hémocultures* : comme chez toute femme enceinte ou parturiente fébrile, **une ou deux séries d'hémocultures doivent être réalisées**. Au cours des chorioamniotites, une bactériémie est détectée dans moins de 10 % des cas.
- *La numération formule sanguine avec recherche d'une hyperleucocytose maternelle* : l'hyperleucocytose maternelle ne constitue pas un bon marqueur d'infection amniotique dans la mesure où elle apparaît assez régulièrement au cours du travail normal et qu'en outre, la corticothérapie diminue encore ses performances (260). Même si la leucocytose est significativement plus élevée en moyenne chez les femmes qui ont une infection intra-utérine comparée à un groupe de femmes non infectées (261), la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de ce test sont diversement appréciées (tableau 46).

**Tableau 46.** Prédiction de l'infection en cas de RPM par l'hyperleucocytose maternelle.

Auteur	N	Se %	Spe %	VPP %	VPN %	Critère de jugement
Yoon, 1996 (262) (GB ≥ 13 000)	90	40	82	74	52	Chorioamniotite histologique
Yoon, 1996 (262) (GB ≥ 13 000)	90	32	82	40	76	Culture amniotique positive
Hawrylyshyn, 1983 (263) (GB ≥ 12 500)	52	81	62	68	76	Chorioamniotite histologique
Ismail, 1985 (264) (GB > 30 %)	100	23	86	75	40	Chorioamniotite histologique
Ismail, 1985 (264) (GB > 30 %)	100	47	85	40	89	Chorioamniotite clinique
Romem, 1984 (260) (GB ≥ 16000)	51	29	96	50	89	Chorioamniotite clinique
Steinborn, 2000 (265)	97	63	61	62	62	Chorioamniotite histologique

**Au total, l'hyperleucocytose maternelle au cours des RPM est insuffisante pour prédire de façon fiable l'infection intra-amniotique.**

- *Le dosage de la protéine C-réactive (CRP) : ce marqueur non spécifique de l'inflammation est largement utilisé dans les maternités françaises. Les performances de ce dosage sont répertoriées dans le tableau 47.*

**Tableau 47.** Prédiction de l'infection en cas de RPM par le dosage de la protéine C-réactive sérique maternelle (252).

Auteur	N	Se %	Spe %	VPP %	VPN %	Critère de jugement
Yoon, 1996 (262) ( <i>CRP</i> ≥ 7 mg/l)	90	54	86	83	60	Chorioamniotite histologique
Yoon, 1996 (262) ( <i>CRP</i> ≥ 7 mg/l)	90	56	77	48	82	Culture amniotique positive
Ismail, 1985 (264) ( <i>CRP</i> > 20 mg/l)	100	82	55	36	91	Chorioamniotite clinique
Ismail, 1985 (264) ( <i>CRP</i> > 20 mg/l)	100	67	81	90	50	Chorioamniotite histologique
Farb, 1983 (266) ( <i>CRP</i> > 20 mg/l)	24	80	68	40	93	Chorioamniotite histologique
Farb, 1983 (266) ( <i>CRP</i> > 20 mg/l)	31	56	73	46	80	Chorioamniotite clinique
Fisk, 1987 (267) ( <i>CRP</i> > 20 mg/l)	51	50	81	79	53	Chorioamniotite histologique
Fisk, 1987 (267) ( <i>CRP</i> > 40 mg/l)	51	37	100	100	53	Chorioamniotite histologique
Hawrylyshyn, 1983 (263) ( <i>CRP</i> ≥ 12,5 mg/l)	43	88	96	96	89	Chorioamniotite histologique

La plupart des auteurs considèrent qu'une *CRP* élevée n'est pas pathognomonique de la chorioamniotite. En revanche, une élévation associée à d'autres signes cliniques ou biologiques (hyperleucocytose, examen direct du liquide amniotique positif) aide au diagnostic d'infection amniotique (266). À l'inverse, en l'absence d'autres signes associés, l'élévation isolée de la *CRP* au cours des RPM ne constitue pas seule un élément informatif. Le seuil retenu par la plupart des auteurs se situe à un taux > à 20 mg/l, en particulier pour des valeurs répétées. Lorsque l'on ne dispose que d'un seul dosage, Fisk (267) suggère d'utiliser un seuil plus élevé de 30, 35 ou 40 mg/l.

**Au total, la *CRP* est un marqueur peu performant dans un contexte de chorioamniotite.**

- *Le dosage sérique de l'interleukine-6 maternelle*  
Les cytokines (interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukine-6 (IL-6), interleukine 8 (IL-8) et TNF  $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ) sont des cytokines inflammatoires produites localement au cours des processus infectieux qui probablement participent à l'induction du travail. Leur dosage a été étudié avec comme objectif principal de connaître leurs performances en tant que marqueurs inflammatoires aidant à prévoir le délai d'accouchement chez les femmes atteintes de menace d'accouchement prématuré. Dans le sérum maternel, la cytokine la plus étudiée a été l'IL-6. Ce marqueur de l'inflammation est sécrété précocément en cas de chorioamniotite au cours des RPM avant terme (tableau 48).

**Tableau 48.** Concentration de l'IL-6 dans le sérum des patientes atteintes de RPM avant terme (268).

	Sans chorioamniotite		Avec chorioamniotite	
	Groupe I Contrôle (22-34 SA)	Groupe II Accouchement > 48h	Groupe III Accouchement en 24-48h	Groupe IV Accouchement en < 24 h
Médiane (pg/ml)	1,6	1,6	3,6	17,2
Intervalle (pg/ml)	0,1-6,9	0,3-15,7	1,0-142,0	1,2-268,5
Nbre de patientes	46	27	11	26

SA : semaines d'aménorrhée.

Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les résultats obtenus dans un groupe « contrôle » (groupe I) et un groupe atteint de RPM avant terme qui accouche en plus de 48 heures, sans chorioamniotite (groupe II) ( $p = 0,9$ ). En revanche, l'élévation de l'IL-6 est très significative dans les populations atteintes de chorioamniotites en particulier entre le groupe II et le groupe III ( $p = 0,02$ ), entre le groupe III et le groupe IV ( $p = 0,003$ ) et entre le groupe II et le groupe IV ( $p < 0,0001$ ). La sensibilité du dosage de l'IL-6 dans le sérum maternel a été évaluée à 81 %, sa spécificité à 99 %, sa VPP à 96 %, et sa VPN à 95 %. Le niveau de coupure qui séparerait le mieux la population des sujets infectés de la population des sujets sans infection amniotique se situerait dans le sérum maternel à 8 pg /ml.

**Au total, le dosage sérique de l'IL-6 chez les patientes atteintes de RPM pourrait être un marqueur de l'inflammation performant et précoce.**

- *Le dosage plasmatique de l'IL-8*

Il n'a pas été constaté de changements statistiquement significatifs entre les concentrations plasmatiques de l'IL-8 au cours des différents incidents et accidents de la grossesse et du travail par rapport au sujet normal (269).

- *Dosage sérique de l'ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)* : plus récemment le dosage sérique de l'ICAM-1 a été évalué comme indicateur de chorioamniotite histologique et comparé à la CRP et à l'hyperleucocytose. La sensibilité et la spécificité de cette méthode pour diagnostiquer une infection intra-amniotique confirmée histologiquement ont été de 98 % et 93,8 % respectivement (265). Son utilisation en routine est techniquement difficile à réaliser actuellement.

### VI.3.5. Examens biologiques sur le liquide amniotique

- *Dosage du glucose intra-amniotique* : l'infection bactérienne se traduit dans la plupart des liquides biologiques par un abaissement du glucose. Les performances de ce test sont modestes (tableau 49).

**Tableau 49.** Prédiction de l'infection en cas de RPM par le dosage de glucose sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse (252).

Auteur	Nb	Se %	Spe %	VPP %	VPN %	Critère de jugement
Coultrip, 1992 (253) (< 0,15 mg/l)	136	33	48	36	55	Culture amniotique positive
Coultrip, 1992 (253) (< 0,15 mg/l)	136	87	80	63	94	Infection clinique dans les 24 h
Gauthier, 1992 (254) (< 0,17 mg/l)	117	73	90	90	79	Culture amniotique positive
Romero, 1993 (256) (< 0,15 mg/l)	110	71	52	52	75	Culture amniotique positive

- *Dosage des cytokines à partir du liquide amniotique* : plusieurs cytokines inflammatoires s'élèvent dans le liquide amniotique au cours des processus infectieux locaux (tableau 50).

**Tableau 50.** Augmentation des taux de diverses cytokines dans le liquide amniotique infecté (270).

Cytokine	Liquide amniotique		
	Sans infection		avec infection
	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre	
IL-1 $\beta$	-	+	++
IL-6	+	+	++
IL-8	+	+	++
TNF- $\alpha$	-	-	

Il y a un consensus dans la littérature pour considérer que la valeur prédictive d'une évaluation de l'IL-6 dans le liquide amniotique pour prédire l'accouchement prématuré (avec ou sans RPM) est bien plus forte que celle des cultures ou de la PCR pour rechercher les bactéries (271). En effet, **les taux de l'IL-6 sont très significativement plus importants dans le liquide amniotique infecté qu'en l'absence de chorioamniotite** (tableau 51).

**Tableau 51.** Interleukine-6 (IL-6) dans le liquide amniotique des femmes ayant une RPM avant terme avec et sans chorioamniotite (271).

Auteur	IL-6		P
	Chorioamniotite	Sans chorioamniotite	
	Médiane (variation) ng/ml	Médiane (variation) ng/ml	
Santhanam, 1991 (272)	14,4 (0,2-28,8)	0,8 (0,2-26,8)	< 0,001
Yoon, 1998 (273)	13,4 (0,7-115,2)	0,9 (0,001-137,2)	< 0,01
Romero, 1993 (256)	26,8 (0,8-47,2)	3,8 (0,2-46,7)	< 0,001

Le dosage de l'IL-6 dans le liquide amniotique est donc très prometteur. Néanmoins, la valeur limite pour différencier la population des sujets infectés de la population non infectée est diversement appréciée et située entre 1,5 ng/ml (75) et 7,9 ng/ml (256). La comparaison des performances de ce test avec d'autres tests usuellement utilisés dans la RPM (coloration de Gram, recherche d'une hyperleucocytose, glucose < 10 mg/dl ou 14 mg/dl) montre que le dosage de l'IL-6 a les meilleures performances avec une sensibilité de 81 %, une spécificité de 75 %, une VPP de 67 %, et une VPN de 86 %. Cet examen manque de spécificité car il ne permet pas de reconnaître une étiologie précise au processus infectieux constaté.

Le dosage d'IL-1 $\beta$  : il s'est révélé moins performant que celui de l'IL-6 intra-amniotique. Il a les mêmes avantages mais les taux ne sont pas corrélés avec le délai avant l'accouchement (261).

## VI.3.6. Dosage de l'interleukine-6 dans les sécrétions cervicales

Récemment, des dosages de l'IL-6 dans les sécrétions cervicales prélevées à l'aide d'un écouvillon en Dacron chez les femmes atteintes de RPM ont été effectués. Les taux d'IL-6 sont significativement plus élevés (médiane 672 pg/ml (5-1250)) en cas d'infection intra-amniotique par rapport au taux observé lorsque les cultures du liquide amniotique sont négatives (médiane 95,5 pg/ml (12-640)) ( $p < 0,0001$ ). En outre, il existe une bonne corrélation entre les taux observés dans le liquide amniotique et les taux observés dans les sécrétions cervicales. Pour un taux d'IL-6  $> 200$  pg/ml, la sensibilité du test est de 78,5 %, la spécificité de 73,1 % et le risque relatif d'infection amniotique de 4,6 (274).

En conclusion, les examens biologiques utilisables au cours de la rupture prématurée des membranes sont différents en fonction des objectifs fixés (tableau 52).

**Tableau 52.** Classification des examens utilisables en cas de rupture prématurée des membranes.

Examens	Objectifs		
	Rechercher une bactérie vaginale à haut risque infectieux	Rechercher une cause infectieuse à la RPM	Aider au diagnostic de chorioamniotite
Prélèvement vaginal :			
-bactériologie	+	+	+/-
Prélèvement endocervical :			
-bactériologie	-	+	+/NE
-IL-6	NE	NE	+
Ponction amniotique :			
- bactériologie (Gram+culture)	-	-	+
- glucose	-	-	+/-
- IL-6	-	-	+
Sang maternel :			
-hémocultures	-	-	+
-hyperleucocytose	-	-	+
-CRP	-	+/-	+
-IL-6	-	-	+

+ : utile : sans utilité. +/- : utilité limitée. NE : non évalué.

## VII. CONDUITE À TENIR SUR LE PLAN INFECTIEUX DEVANT UNE RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES

La rupture prématurée des membranes (RPM), c'est-à-dire l'ouverture de la cavité amniotique avant le début du travail, survient au cours de 5 à 10 % de l'ensemble des grossesses (275) et précède 20 à 40 % des accouchements prématurés (276). Elle expose le fœtus à un risque infectieux du fait de la communication directe entre la cavité amniotique et le vagin. La conduite à tenir dépend du terme de la grossesse.

La prématurité, définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée, a ses complications propres qui devront être mises en balance avec le risque infectieux. Il s'agit surtout du syndrome de détresse respiratoire par immaturité pulmonaire, mais aussi des

hémorragies intraventriculaires, des infections néonatales et des entérocolites ulcéro-nécrosantes (277).

Sur le plan maternel, le risque principal est :

- la chorioamniotite, dont les critères de diagnostic sont dans la plupart des études l'association d'une fièvre maternelle (> 38 °C) et d'au moins deux des signes suivants : sensibilité utérine, contractions, odeur anormale du liquide amniotique, tachycardie fœtale, hyperleucocytose ou cultures du liquide amniotique positives (277) ;
- l'endométrite dont le critère de diagnostic est dans la plupart des études une fièvre maternelle (> 38 °C) survenant plus de 2 jours après l'accouchement sans autre cause retrouvée.

Le taux d'infiltration inflammatoire de la paroi utérine est corrélé à la durée de rupture des membranes, comme l'a montré Ustun par une étude histologique de 61 biopsies d'endomètre réalisées au cours de césariennes après rupture prématurée des membranes (278). En revanche, le taux de chorioamniotites histologiques n'est pas corrélé à la durée de rupture des membranes, y compris en l'absence d'antibiothérapie comme l'a montré Ghidini en calculant un score de chorioamniotites sur l'étude de 191 placentas (279).

La morbidité néonatale liée à la prématurité est surtout importante avant 34 SA comme l'a montré une étude rétrospective évaluant la morbidité néonatale sur 236 RPM entre 32 et 36 SA (280) dans l'Illinois. Dans cette étude, n'étaient utilisés ni antibiotiques (sauf si prélèvement vaginal positif à streptocoque B), ni corticoïdes, ni tocolytiques, ce qui en améliore la qualité méthodologique (tableau 53).

**Tableau 53.** Morbidité néonatale après RPM par terme (280).

	32 SA-32+6 j	33 SA-33+6 j	34 SA-34+6 j	35 SA-35+6 j	36 SA-36+6 j
Nombre d'enfants	43	36	52	67	66
Détresse respiratoire (%)	16,3	22,2	5,8	10,4	1,5
Ventilation (%)	13,0	22,5	1,7	9,0	1,5
Durée moy de ventilation (j)	3,8 ± 1,9	3,4 ± 0,5	5,0 ± 0,0	4,7 ± 1,6	2,0 ± 0,0
Durée d'hospitalisation (j)	14,6 ± 8,2	11,2 ± 7,3	5,3 ± 4,7*	4,6 ± 3,7	2,7 ± 1,8*
Hyperbilirubinémie (%)	69,8	52,8	15,4*	23,9	9,1
Infection néonatale (%)	2,3	2,8	0	3,0	1,5

RPM : rupture prématurée des membranes. SA : semaines d'aménorrhée. moy : moyenne.

\* :  $p < 0,0125$  par rapport à la semaine précédente.

La valeur charnière de terme au-dessous duquel les complications de la prématurité sont fréquentes peut être fixée à 34 SA (NP3 et accord professionnel).

Nous étudierons donc successivement la conduite à tenir sur le plan infectieux lors d'une rupture prématurée des membranes après 37 SA, entre 34 et 37 SA, puis avant 34 SA. Toutefois, une grande partie des études publiées comprend des femmes appartenant à au moins deux de ces trois périodes, ce qui rend difficile l'interprétation des données.



## VII.1. Conduite à tenir sur le plan infectieux lors d'une rupture des membranes avant l'entrée en travail à partir de 37 SA

À partir de 37 SA, le risque de prématurité est écarté. Deux questions principales se posent aux obstétriciens, celle de l'antibiothérapie maternelle et celle du déclenchement de l'accouchement au risque d'augmenter le taux de césariennes.

Facteurs de risque des infections materno-fœtales après RPM à terme

L'étude internationale multicentrique TermPROM (281, 282) a analysé 5 028 patientes de 72 hôpitaux du Canada, Royaume-Uni, Australie, Israël, Suède et Danemark.

Les facteurs de risque identifiés d'infection néonatale étaient :

- l'existence d'une chorioamniotite clinique (OR = 5,89 [3,68-9,43],  $p < 0,0001$ ) ;
- le portage maternel de streptocoque B (OR = 3,08 [2,02-4,68],  $p < 0,0001$ ), le portage d'autres bactéries n'ayant pas été évalué ;
- et un nombre de touchers vaginaux supérieur à 6 (OR = 2,37 [1,03-5,43],  $p = 0,04$ ).

Le taux de survenue d'une chorioamniotite clinique était lié :

- au nombre de touchers vaginaux (OR = 2,06 [1,07-3,97],  $p = 0,03$  pour 3-4 touchers *versus* 0-2, et OR = 5,07 [2,51-10,25],  $p = 0,0001$  pour plus de 8 touchers *versus* 0-2) ;
- à la durée du travail (OR = 4,12 [2,46-6,90],  $p = 0,0001$  pour  $> 12$  h *versus*  $< 3$  h) ;
- à la durée de rupture des membranes (OR = 1,76 [1,21-2,55],  $p = 0,003$  pour  $> 48$  h *versus*  $< 12$  h) ;
- à l'existence d'un liquide méconial (OR = 2,28 [1,67-3,12],  $p = 0,0001$ ) ;
- et au portage maternel de streptocoque B (OR = 1,71 [1,23-2,38],  $p = 0,001$ ).

Le taux de survenue d'une fièvre maternelle évoquant une endométrite était lié :

- à l'existence d'une chorioamniotite clinique (OR = 5,37 [3,60-8,00],  $p = 0,0001$ ) ;
- à la durée du travail (OR = 4,86 [2,07-11,41],  $p = 0,0003$  pour  $> 12$  h *versus*  $< 3$  h) ;
- à l'accouchement par césarienne (OR = 3,97 [2,20-7,20],  $p = 0,0001$ ) ;
- et au portage maternel de streptocoque B (OR = 1,88 [1,18-3,00],  $p = 0,007$ ).

### VII.1.1. Comparaison déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie

#### — Comparaison effet du déclenchement *versus* expectative sans antibiotiques sur la morbidité infectieuse néonatale

La morbidité néonatale est faible à ce terme et la mise en évidence d'une variation nécessite de grands effectifs. De nombreuses études et plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité du déclenchement systématique (tableau 54). Seules les études randomisées ont été retenues.



**Tableau 54.** Comparaison déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie sur la morbidité infectieuse néonatale.

Auteur	Groupe déclenchement	Groupe expectative	Résultats
Hannah, 1996 (283) Canada, Royaume-Uni, Australie, Israël, Suède, Danemark N = 5 041 ≥ 37 SA Pas de TV Grossesse unique	Ocytocine immédiat N = 1 258  PGE2 immédiat N = 1 259	Pas de TV si fièvre ou tachycardie fœtale, ou après 4 jours Déclenchement : ocytocine différé N = 1 263 ou PGE2 différé N = 1 261	Pas de différence du taux d'infections néonatales certaines (positivité hémoculture, LCR, urine, poumon, trachée) : 2,0 et 3,0 % dans les groupes déclenchement <i>versus</i> 2,8 et 2,7 % dans les groupes expectative
Morales, 1986 (284) États-Unis N = 317 > 36 SA	Ocytocine immédiat N = 150	Expectative et surveillance Déclenchement si suspicion d'infection ou si portage de SGB	Aucun sepsis néonatal dans aucun groupe

Toutes ces études éliminent les femmes en travail, les femmes fébriles, ou les anomalies du rythme cardiaque fœtal.

### Méta-analyses

Auteur	Groupe intervention	Groupe expectative	Résultats
Mozurkewich, 1997 (285) 12 études 5 804 femmes RPM > 36 SA	Ocytocine N = 2 207  <i>versus</i> gel de PGE2 N = 1 376	Pas de déclenchement immédiat N = 2 221	Pas de différence significative du taux d'infections néonatales entre l'expectative et le déclenchement par ocytocine (OR = 1,37 [0,88-2,13]) ou PGE2 (OR = 0,94 [0,60-1,49]) PGE2 = ocytocine (OR = 1,50 [0,91-2,45])
Tan, 2001 (286) 14 études 6 334 femmes RPM > 34 SA	Ocytocine N = 2 523	Pas de déclenchement immédiat N = 3 811	Diminution du taux d'infections néonatales dans le groupe déclenchement immédiat par ocytocine (OR = 0,64 [0,44-0,93])

Dans la méta-analyse de Tan (286), le groupe expectative comporte des femmes chez qui le travail a été déclenché systématiquement moins de 12 heures après l'inclusion, ce qui diminue l'éventuel bénéfice du déclenchement immédiat par rapport à l'expectative.  
SA : semaines d'aménorrhée.

— *Comparaison effet du déclenchement versus expectative sans antibiotiques sur la morbidité infectieuse maternelle*

**Tableau 55.** Comparaison déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie sur la morbidité infectieuse maternelle.

Auteur	Groupe déclenchement	Groupe expectative	Résultats
Morales, 1986 (284) États-Unis N = 317 > 36 SA	Ocytocine immédiat N = 150	Expectative et surveillance. Déclenchement si suspicion d'infection ou si portage de SGB	Diminution du taux d'infections intra-utérines dans le groupe expectative (4 % <i>versus</i> 12 %, p = 0,05)

**Tableau 55 (suite).** Comparaison déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie sur la morbidité infectieuse maternelle.

Auteur	Groupe déclenchement	Groupe expectative	Résultats
Hannah, 1996 (283) Canada, Royaume-Uni, Australie, Israël, Suède, Danemark N = 5 041 ≥ 37 SA Pas de TV Grossesse unique	Ocytocine immédiat N = 1258  PGE2 immédiat N = 1 259	Pas de TV Si fièvre ou tachycardie fœtale, ou après 4 jours déclenchement : ocytocine différé N = 1 263 ou PGE2 différé N = 1 261	Chorioamniotite 4,0 % sous ocytocine immédiat 8,6 % sous ocytocine différé 6,2 % sous PGE2 immédiat 7,8 % sous PGE2 différé Il existe une réduction significative du taux de chorioamniotites dans le groupe déclenchement immédiat par ocytocine par rapport à l'expectative (p < 0,001)
Alcalay, 1996 (287) Tel-Aviv, Israël N = 154 > 36 SA Grossesse unique Dilatation col < 2 cm Exclusion si utérus cicatriciel ou prélèvement vaginal positif à SGB ou HSV pendant la grossesse	Ocytocine N = 74	Prélèvement vaginal à l'entrée Si fièvre, ou TF, ou prélèvement vaginal+ à SGB ou HSV, antibiotiques et déclenchement Pas de TV  N = 80	Pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de chorioamniotites (2,5 % <i>versus</i> 5,4 %) et d'endométrites (5,0 % <i>versus</i> 6,8 %)
McCaul, 1997 (288) Mississippi N = 96 36-42 SA Grossesse unique Dilatation col < 3 cm Exclusion si antibiotiques en cours, utérus cicatriciel, antécédent HSV	Ocytocine N = 25  Prostine 2 mg puis 4 mg/6 h voie vaginale puis ocytocine N = 35	Si signes de chorioamniotite, antibiotiques et déclenchement N = 36	Pas de différence dans le taux de survenue d'une fièvre maternelle entre les trois groupes (respectivement 9,7 %, 12 % et 5,7 %)

**Méta-analyses**

Auteur	Groupe déclenchement	Groupe expectative	Résultats
Mozurkewich, 1997 (285) 12 études 5 904 femmes RPM > 36 SA	Ocytocine N = 2 208 <i>versus</i> gel de PGE2 N = 1 486	Pas de déclenchement immédiat N = 2 208	Diminution du taux de chorioamniotites dans le groupe déclenchement par ocytocine (OR = 0,43 [0,31-0,60]) ou par PGE2 (OR = 0,68 [0,51-0,91]) par rapport à l'expectative Ocytocine = PGE2 (OR = 1,55 [1,09-2,21])
Tan, 2001 (286) 12 études 6 738 femmes RPM > 34 SA	Ocytocine N = 2 732	Pas de déclenchement immédiat N = 4 006	Diminution du taux de chorioamniotites (OR = 0,63 [0,51-0,78]) et d'endométrites (OR = 0,72 [0,52-0,99]) en cas de déclenchement immédiat

SA : semaines d'aménorrhée.

Dans la méta-analyse de Tan (286), le groupe expectative comporte des femmes chez qui le travail a été déclenché systématiquement moins de 12 heures après l'inclusion, ce qui diminue l'éventuel bénéfice du déclenchement immédiat par rapport à l'expectative.

— *Comparaison effet du déclenchement versus expectative sans antibiotiques sur le taux de césariennes*

**Tableau 56.** Comparaison déclenchement *versus* expectative sans antibiotiques sur le taux de césariennes.

Auteur	Groupe déclenchement	Groupe expectative	Résultats
Hannah, 1996 (283) Canada, Royaume-Uni, Australie, Israël, Suède, Danemark N = 5 041 ≥ 37 SA Pas de TV Grossesse unique	Ocytocine immédiat N = 1 258  PGE2 immédiat N = 1 259	Pas de TV Si fièvre ou tachycardie fœtale, ou après 4 jours Déclenchement : ocytocine différé n = 1 263 ou PGE2 différé n = 1 261	10,1 % ocytocine immédiat 9,7 % ocytocine différé 9,6 % PGE2 immédiat 10,9 % PGE2 différé Pas de différence significative du taux de césariennes
Alcalay, 1996 (287) Tel-Aviv, Israël N = 154 > 36 SA Grossesse unique Dilatation col < 2 cm Exclusion si utérus cicatriciel ou prélèvement vaginal positif à SGB ou herpès simple pendant la grossesse	Ocytocine N = 74	Prélèvement vaginal à l'entrée Si fièvre, ou TF, ou prélèvement vaginal positif à SGB ou HSV, antibiotiques et déclenchement Pas de TV N = 80	Pas de différence significative du taux de césariennes si déclenchement (2,5 %) ou expectative (4,1 %)
McCaul, 1997 (288) Mississippi N = 96 36-42 SA Grossesse unique Dilatation col < 3 cm Exclusion si antibiotiques en cours, utérus cicatriciel, antécédent HSV	Ocytocine N = 25  Prostine 2 mg puis 4 mg/6 h voie vaginale puis ocytocine N = 35	Si signes de chorioamniotite, antibiotiques et déclenchement N = 36	Pas de différence du taux de césariennes entre les 3 groupes (respectivement 3,2 %, 8,0 % et 8,6 %)
Akyol, 1999 (289) Turquie N = 101 RPM > 37 SA Grossesse unique	Ocytocine N = 52	N = 49	Pas de différence significative du taux de césariennes si déclenchement (19,2 %) ou expectative (12,2 %)

Toutes ces études éliminent les femmes en travail, les femmes fébriles, ou les anomalies du rythme cardiaque fœtal.

**Méta-analyses**

Auteur	Groupe déclenchement	Groupe expectative	Résultats
Mozurkewich, 1997 (285) 19 études 6 979 femmes RPM > 36 SA	Ocytocine N = 2 670 <i>versus</i> gel de PGE2 N = 1 615	Pas de déclenchement immédiat N = 2 694	de Pas de différence du taux de césariennes entre le déclenchement à l'ocytocine (OR = 1,24 [0,89-1,73]) ou par PGE2 (OR = 0,95 [0,76-1,20]) et l'expectative PGE2 = ocytocine (OR = 0,67 [0,34-1,29])
Tan, 2001 (286) 18 études N = 7 943 RPM > 34 SA	Ocytocine N = 3 327	Pas de déclenchement immédiat N = 4 616	de Pas de différence du taux de césariennes OR = 1,16 [0,99-1,36]

Dans la méta-analyse de Tan (286), le groupe expectative comporte des femmes chez qui le travail a été déclenché systématiquement moins de 12 heures après l'inclusion, ce qui diminue l'éventuel bénéfice du déclenchement immédiat par rapport à l'expectative. SA : semaines d'aménorrhée.

En cas de RPM à terme, le déclenchement immédiat du travail par ocytocine :

- tend à faire diminuer le taux d'infections néonatales ;
- tend à faire diminuer le taux de chorioamniotites et d'endométries ;
- n'augmente pas le taux de césariennes.

— *Cas particuliers des femmes porteuses de streptocoque B*

**Tableau 57.** Intérêt du déclenchement en cas de portage vaginal de SGB et de RPM à terme.

Auteur	Interventions	Résultat
Hannah, 1997 (290) Étude TermPROM internationale 4 834 RPM > 37 SA dont 518 SGB+	Déclenchement par ocytocine (N = 1 198) ou par prostaglandines (N = 1 216) ou expectative (N = 2 420)	Diminution du taux d'infections néonatales à SGB dans le groupe ocytocine (2,5 % <i>versus</i> 8,5 % dans le groupe expectative et 17,3 % dans le groupe prostaglandines) Le portage de SGB est retrouvé comme facteur de risque d'infection néonatale, sauf dans le groupe ocytocine

Dans cette étude, les résultats du prélèvement vaginal n'étaient généralement pas connus avant l'accouchement, et dans tous les cas l'indication de l'antibiothérapie n'était pas protocolée. SA : semaines d'aménorrhée.

**Le déclenchement immédiat par ocytocine des femmes porteuses de SGB avec une RPM à terme diminue l'incidence des infections néonatales à SGB (NP2).**

— *Cas particuliers des femmes avec un col défavorable au déclenchement*

En France, contrairement aux pays anglo-saxons dont proviennent la plupart des études précédemment citées, le toucher vaginal est constamment utilisé pour évaluer l'état du col utérin afin d'orienter l'attitude obstétricale. Le résultat de cet examen est codifié sous forme d'un score dit de Bishop qui additionne le score de la longueur, la consistance, la position et la dilatation du col, ainsi que celui de la hauteur de la présentation. Le taux de césariennes après déclenchement du travail par ocytocine est inversement corrélé à ce score au début du déclenchement. En France, le déclenchement par ocytocine est donc très rarement utilisé lorsque le score de Bishop est inférieur à 4/12. Dans cette indication, les gels de prostaglandine E2 (PGE2) sont le plus souvent prescrits.

**Tableau 58.** Méta-analyses comparant PGE2 *versus* expectative ou déclenchement à l'ocytocine.

Auteur	Études	Résultats
Carbonne, 1996 (291) 10 études 1 004 femmes RPM > 34 SA col défavorable (Bishop < 5 dilatation < 3 cm au spéculum)	Études randomisées comparant : PGE2 N = 470 Expectative ou N = 330 et parfois déclenchement par ocytocine N = 204	Par rapport à l'expectative, l'utilisation de PGE2 diminue le taux d'infections maternelles (OR = 0,35 [0,13-0,90]) et néonatales (OR = 0,21 [0,05-0,98]), sans augmenter le taux de césariennes (OR = 0,72 [0,38-1,37])  Le taux de césariennes est significativement plus bas lors du déclenchement initialisé par PGE2 <i>versus</i> ocytocine seule (OR = 0,35 [0,17-0,73])
Tan, 2001 (292) 15 études RPM > 34 SA	Études randomisées comparant : le déclenchement par PGE2 ± ocytocine à un groupe contrôle sans utilisation de prostaglandines	Diminution du taux d'infections maternelles (OR = 0,77 [0,61-0,97]) et d'hospitalisations néonatales en unité de soins intensifs dans le groupe PGE2 (OR = 0,79 [0,66-0,94])  Pas d'augmentation du taux de césariennes
Tan, 2001 (293) 17 études RPM > 34 SA	Études randomisées comparant le déclenchement par PGE2 et par ocytocine	Pas de différence du taux de césariennes ni d'infections maternelles

PGE2 : prostaglandine E2. SA : semaines d'aménorrhée.

Ces deux méta-analyses montrent qu'en cas de RPM la maturation du col par prostaglandines permet de diminuer le taux d'infections maternelles. En cas de col défavorable, le déclenchement par prostaglandines plutôt que par ocytocine diminue le taux de césariennes.

#### VII.1.2. Comparaison déclenchement immédiat *versus* déclenchement différé de quelques heures sans antibiothérapie systématique

Pour des raisons pratiques d'organisation, et sachant qu'après RPM à terme, le travail se déclenche spontanément plus d'une fois sur deux dans les 48 heures, plusieurs équipes attendent ce délai pour déclencher l'accouchement. Plusieurs études montrent que cette attitude n'augmente pas le taux d'infections néonatales ou maternelles, mais ne diminue pas le taux de césariennes (*tableaux 59 à 61*).

**Tableau 59.** Comparaison de l'effet sur la morbidité infectieuse néonatale du déclenchement immédiat *versus* déclenchement différé de quelques heures sans antibiothérapie spécifique.

Auteur	Mode de déclenchement	Résultat
Wagner, 1989 (294) N = 182 37-42 SA RPM < 6 h	Ocytocine immédiat (N = 86) ou différé de 24 h (N = 96)	Augmentation non significative du taux d'infections néonatales prouvées dans le groupe différé (5,2 % <i>versus</i> 0 %)
Rydhström, 1991 (295) Suède N = 277, 36-41 SA Primipare, unique, céphalique, col < 4 cm	Ocytocine immédiat (N = 139) ou différé 56-80 h (N = 138)	Pas de différence du taux d'infections néonatales (2 % <i>versus</i> 2,2 %)
Grant, 1992 (296) Royaume-Uni N = 444, ≥ 37 SA Primipares	Ocytocine immédiat (N = 219) ou différé de 9 à 33 h (N = 225)	Pas de différence de la fréquence de l'antibiothérapie néonatale (OR 1,68 [IC 0,67- 4,22])
Shalev, 1995 (297) Israël N = 566, 37-42 SA céphalique, unique	Ocytocine moins de 12 h après la rupture (N = 298) ou différé de 72 h (N = 268)	Pas de différence de la fréquence de l'antibiothérapie néonatale

SA : semaines d'aménorrhée.

**Tableau 60.** Comparaison de l'effet sur la morbidité infectieuse maternelle du déclenchement immédiat *versus* déclenchement différé de quelques heures.

Auteur	Mode de déclenchement	Résultat
Wagner, 1989 (294) N = 182 37-42 SA RPM < 6 h	Ocytocine immédiat (N = 86) ou différé de 24 h (N = 96)	Augmentation non significative du taux d'endométrites dans le groupe où le déclenchement est différé (8,3 <i>versus</i> 2,3 %)
Rydhström, 1991 (295) Suède N = 277, 36-41 SA Primipare, unique, céphalique, col < 4 cm	Ocytocine immédiat (N = 139) ou différé 56- 80 h (N = 138)	Pas de différence du taux de chorioamniotites (11,7 % <i>versus</i> 12,7 %)
Grant, 1992 (296) Royaume-Uni N = 444 Primipares, ≥ 37 SA	Ocytocine immédiat (N = 219) ou différé de 9 à 33 h (N = 225)	Pas de différence de la fréquence de l'antibiothérapie maternelle (OR 1,25 [IC 0,62-1,52])
Sperling 1993 (298) N = 128, ≥ 36 SA Unique, céphalique	Ocytocine dans les 6 h (N = 62) ou différé de 24 h (N = 62)	Pas de différence du taux d'endométrites (OR = 0,36 [0,05-2,61])

**Tableau 60 (suite).** Comparaison de l'effet sur la morbidité infectieuse maternelle du déclenchement immédiat *versus* déclenchement différé de quelques heures.

Auteur	Mode de déclenchement	Résultat
Natale, 1994 (299) N = 262 ≥ 37 SA	Ocytocine immédiat (N = 129) ou différé de 48 h (N = 133)	Augmentation du taux de chorioamniotites histologiques dans le groupe où le déclenchement est différé (33,3 % <i>versus</i> 20,2 %, p < 0,01)
Shalev, 1995 (297) Israël N = 566, 37-42 SA céphalique, unique	Ocytocine moins de 12 h après la rupture (N = 298) ou différé de 72 h (N = 268)	Pas de différence de la fréquence de survenue d'une fièvre maternelle pendant le travail (1,5 % <i>versus</i> 2,3 %)
Hjertberg, 1996 (300) N = 201, 36-42 SA Grossesses uniques Col favorable (score > 5)	Ocytocine au bout de 12 h (N = 101) au bout de 24 h (N = 100)	Pas de différence du taux d'infection maternelle <i>per et post-partum</i> (2 % <i>versus</i> 1 %)
Ottervanger, 1996 (301) Hollande N = 123 > 36 SA Unique, céphalique	Ocytocine immédiat (N = 123) ou différé de 48 h (N = 62)	Pas de différence de la fréquence de survenue d'une fièvre maternelle pendant le travail (1,6 % <i>versus</i> 3,2 %)
Van Heerden, 1996 (302) Afrique du Sud N = 70, > 34 SA, RPM > 24 h Céphalique	Ocytocine pendant 12 h, si échec PGF2 $\alpha$ 6 h, si échec césarienne (N = 35) ou même protocole à 8 h le lendemain matin (N = 35)	Pas de différence de la fréquence de l'antibiothérapie maternelle

SA : semaines d'aménorrhée. PGF2 $\alpha$  : prostaglandines F2 $\alpha$ .**Tableau 61.** Comparaison de l'effet du déclenchement immédiat *versus* déclenchement différé sur le taux de césariennes.

Auteur	Mode de déclenchement	Résultat
Wagner, 1989 (294) N = 182, 37-42 SA RPM < 6 h	Ocytocine immédiat (N = 86) ou différé de 24 h (N = 96)	Pas de différence du taux de césariennes (14 % <i>versus</i> 15,6 %)
Rydström, 1991 (295) Suède N = 277, 36-41 SA Primipare, unique, céphalique, col < 4 cm	Ocytocine immédiat (N = 139) ou différé 56-80 h (N = 138)	Pas de différence du taux de césariennes (4,7 % <i>versus</i> 6,7 %, p = 0,39)
Grant, 1992 (296) Royaume-Uni N = 444, ≥ 37 SA Primipares	Ocytocine immédiat (N = 219) ou différé de 9 à 33 h (N = 225)	Pas de différence du taux de césariennes (17,4 % <i>versus</i> 11,1 %, p = 0,06)



**Tableau 61 (suite).** Comparaison de l'effet du déclenchement immédiat *versus* déclenchement différé sur le taux de césariennes.

Auteur	Mode de déclenchement	Résultat
Sperling, 1993 (298) N = 128, ≥ 36 SA Unique, céphalique	Ocytocine dans les 6 h (N = 62) ou différé de 24 h (N = 62)	Pas de différence du taux de césariennes (9,7 % <i>versus</i> 12,9 %)
Natale, 1994 (299) N = 262 ≥ 37 SA	Ocytocine immédiat (N = 129) ou différé de 48 h (N = 133)	Pas de différence du taux de césariennes (11,2 % <i>versus</i> 13,1 %)
Shalev, 1995 (297) Israël N = 566, 37-42 SA céphalique, unique	Ocytocine moins de 12 h après la rupture (N = 298) ou différé de 72 h (N = 268)	Pas de différence du taux de césariennes (2,9 % <i>versus</i> 3,6 %)
Hjertberg, 1996 (300) N = 201, 36-42 SA Grossesses uniques Col favorable (score > 5)	Ocytocine au bout de 12 h (N = 101) au bout de 24 h (N = 100)	Pas de différence du taux de césariennes (4 % dans les deux groupes).
Ottervanger, 1996 (301) Hollande N = 123, > 36 SA Unique, céphalique	Ocytocine immédiat (N = 123) ou différé de 48 h (N = 62)	Pas de différence du taux de césariennes (6,6 % <i>versus</i> 3,2 %)
Van Heerden, 1996 (302) Afrique du Sud N = 70, > 34 SA RPM > 24 h Céphalique	Ocytocine pendant 12 h, si échec PGF2 $\alpha$ 6 h, si échec césarienne (N = 35) ou même protocole à 8 h le lendemain matin (N = 35)	Pas de différence du taux de césariennes (11,4 % <i>versus</i> 20,0 %, p = 0,51)

SA : semaines d'aménorrhée. PGF2 $\alpha$  : prostaglandines F2 $\alpha$ .

### VII.1.3. Intérêt de l'antibiothérapie en cas de RPM à terme

Les résultats concernant l'intérêt d'une antibiothérapie maternelle en cas de déclenchement moins de 24 heures après une RPM à terme sont discordants (*tableau 62*).

**Tableau 62.** Évaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie en cas de RPM à terme.

Auteur	Méthode	Résultats
Ovalle, 1998 (303) Chili N = 105 37-42 SA RPM < 12 h Unique Exclusion si utérus cicatriciel ou antibiotiques < 30 jours	Prélèvement vaginal et amniocentèse à l'entrée <u>Groupe antibiotiques (N = 55)</u> : cefuroxime 750 mg IV/8 h + clindamycine 600 mg IV/6 h pendant 48 h Puis cefuroxime 250 mg PO/12 h+ clindamycine 300 mg PO/6 h pendant 24 h. <u>Groupe placebo (N = 50)</u> Pour les deux, déclenchement par syntocinon moins de 24 h après l'admission	Diminution du taux de chorioamniotites ou d'endométrites cliniques dans le groupe antibiotique (1,8 % <i>versus</i> 16 %, p < 0,05) Aucun sepsis néonatal



**Tableau 62 (suite).** Évaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie en cas de RPM à terme.

Auteur	Méthode	Résultats
Cararach, 1998 (304) Multicentrique, Espagne N = 733 ≥ 36 SA RPM < 12 h Exclusion si allergie aux antibiotiques	Prélèvement vaginal à l'entrée. <u>Groupe antibiotiques (N = 371) :</u> ampicilline 1 g IV/6 h + gentamycine 80 mg IM/8 h érythromycine 500 mg IM/6 h si allergie à la pénicilline  <u>Groupe placebo (N = 362)</u> Pour les deux, déclenchement par syntocinon 12 h après l'admission	Pas de différence du taux de chorioamniotites (3,2 % <i>versus</i> 4,7 %), d'endométrites (0 % <i>versus</i> 1,1 %) ou d'infections néonatales précoces (0,2 % <i>versus</i> 1,9 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes. IV : intraveineux. PO : *per os*.

## VII.2. Conduite à tenir sur le plan infectieux devant une rupture prématurée des membranes entre 34 et 37 SA

Nous présenterons ici les études incluant des fœtus de plus de 34 SA, dont des fœtus à terme, car la plupart des auteurs considèrent que le terme charnière pour prendre en compte la prématurité dans la RPM se situe aux alentours de 34 SA.

### VII.2.1. Comparaison déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie systématique

Les études comparant l'effet du déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie sur la morbidité infectieuse néonatale et maternelle n'ont plus lieu d'être puisque l'antibiothérapie systématique a démontré son efficacité en cas de RPM avant terme, (cf. plus loin). Elles montrent un bénéfice au déclenchement, qu'il soit immédiat ou différé de quelques jours (*tableaux 63 à 66*).

**Tableau 63.** Comparaison du déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie systématique sur la morbidité infectieuse néonatale.

Auteur	Méthode	Résultat
Tan, 2001 (286) 14 études 6 334 femmes RPM > 34 SA	Ocytocine N = 2 732 Pas de déclenchement immédiat N = 4 006	Diminution du taux d'infections néonatales dans le groupe déclenchement immédiat par ocytocine (OR = 0,64 [0,44-0,93])
Mercer, 1993 (305) RPM 32-36 SA Maturité pulmonaire acquise (liquide amniotique ou fluide vaginal) Exclusion si dilatation col > 2 cm, RCIU (< 10 <sup>e</sup> percentile, liquide amniotique teinté ou malformation fœtale N = 93	Déclenchement immédiat par ocytocine N = 46 ou expectative : prélèvement vaginal à l'entrée et déclenchement si SGB ou NG+ Pas de tocolyse ; déclenchement si fièvre maternelle, tachycardie fœtale ou liquide amniotique malodorant N = 47	Ampicilline et gentamycine systématiques au nouveau-né si RPM > 48 h Pas de différence significative du taux de sepsis confirmé (hémoculture positive) entre le groupe déclenchement (6,8 %) et expectative (4,3 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RCIU : retard de croissance intra-utérin. SGB : streptocoque du groupe B. NG : *Neisseria gonorrhoeae*.

**Tableau 64.** Comparaison de l'effet du déclenchement *versus* expectative sans antibiothérapie systématique sur la morbidité infectieuse maternelle.

Auteur	Méthode	Résultat
Tan, 2001 (286) 12 études 6 738 femmes RPM > 34 SA	Ocytocine N = 2 732 Pas de déclenchement immédiat N = 4 006	Diminution du taux de chorioamniotites (OR = 0,63 [0,51-0,78]) et d'endométrites (OR = 0,72 [0,52-0,99]) en cas de déclenchement immédiat
Mercer, 1993 (305) RPM 32-36 SA Maturité pulmonaire acquise (liquide amniotique ou fluide vaginal) Exclusion si dilatation col > 2 cm, RCIU (< 10 <sup>e</sup> percentile, liquide amniotique teinté ou malformation fœtale N = 93	Déclenchement immédiat par ocytocine N = 46 ou expectative : Prélèvement vaginal à l'entrée et déclenchement si SGB ou NG+ Pas de tocolyse ; déclenchement si fièvre maternelle, tachycardie fœtale ou liquide amniotique malodorant N = 47	Pas de différence significative entre les deux groupes du taux de chorioamniotites (10,9 % <i>versus</i> 27,7 %) ni d'endométrites (8,7 % <i>versus</i> 2,1 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RCIU : retard de croissance intra-utérin. SGB : streptocoque du groupe B. NG : *Neisseria gonorrhoeae*.

**Tableau 65.** Influence du déclenchement *versus* expectative sur le taux de césariennes.

Auteur	Interventions	Résultat
Tan, 2001 (286) 18 études N = 7 943 RPM > 34 SA	Ocytocine N = 3 327 Pas de déclenchement immédiat N = 4 616	Pas de différence du taux de césariennes entre les 2 groupes OR = 1,16 [0,99-1,36]
Mercer, 1993 (305) RPM 32-36 SA Maturité pulmonaire acquise (liquide amniotique ou fluide vaginal) Exclusion si dilatation col > 2 cm, RCIU (< 10 <sup>e</sup> percentile, liquide amniotique teinté ou malformation fœtale N = 93	Déclenchement immédiat par ocytocine N = 46 ou expectative : prélèvement vaginal à l'entrée et déclenchement si SGB ou NG+ pas de tocolyse ; déclenchement si fièvre maternelle, tachycardie fœtale ou liquide amniotique malodorant N = 47	Pas de différence significative du taux de césariennes entre les 2 groupes (8,7 % <i>versus</i> 6,4 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RCIU : retard de croissance intra-utérin. SGB : streptocoque du groupe B. NG : *Neisseria gonorrhoeae*.

**Tableau 66.** Comparaison de l'effet du déclenchement immédiat *versus* différé.

Auteur	Interventions	Résultat
Van Heerden, 1996 (302) Afrique du Sud N = 70 RPM > 34 SA depuis plus de 24 h Céphalique	Ocytocine 12 h, si échec PGF2 $\alpha$ 6h, si échec césarienne N = 35 Même protocole à 8 h le lendemain matin (D) N = 35	Pas de différence significative entre les deux groupes du taux de prescription d'une antibiothérapie néonatale (1 <i>versus</i> 0) ou maternelle (14,3 % <i>versus</i> 11,4 %), ni du taux de césariennes (11,4 % <i>versus</i> 20 %)

**Tableau 66 (suite).** Comparaison de l'effet du déclenchement immédiat *versus* différé.

Auteur	Interventions	Résultat
Ladfors, 1996 (306) Suède N = 1 012 RPM : 34-42 SA Unique Céphalique	Ocytocine dans les 24 h N = 502  Ou 50-72 h plus tard (déclenchement avant si anomalies du RCF ) N = 510	Pas de différence significative entre les deux groupes du taux de prescription d'une antibiothérapie néonatale (OR 1,06 (IC 0,59-1,90)), ou maternelle (2,2 % <i>versus</i> 8,1 %), ou du taux de césariennes (4 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RCF : rythme cardiaque fœtal. PGF2 $\alpha$  : prostaglandines F2 $\alpha$ .

### VII.2.2. Comparaison effet du déclenchement *versus* expectative avec antibiotiques sur la morbidité infectieuse néonatale et maternelle

Une seule étude (307) a comparé spécifiquement ces deux attitudes entre 34 et 37 SA (tableau 67).

**Tableau 67.** Comparaison déclenchement *versus* expectative avec antibiotiques.

Auteur	Interventions	Résultats
Naef, 1998 (307) Mississippi N = 120 34-37 SA Céphalique Exclusion si travail, souffrance fœtale aiguë, liquide amniotique teinté.	Déclenchement à l'ocytocine N = 57  Expectative sous ampicilline 2 g IV Pas de corticoïdes Déclenchement si souffrance fœtale aiguë ou chorioamniotite N = 63	Pas de différence significative du taux de sepsis néonataux (0 <i>versus</i> 5 %, p = 0,15). Diminution significative du taux de chorioamniotites dans le groupe déclenchement (2 % <i>versus</i> 16 %, p = 0,007) Pas de différence significative du taux de césariennes (7 % <i>versus</i> 5 %)

SA : semaines d'aménorrhée.

Entre 34 et 37 SA, le déclenchement immédiat à l'ocytocine par rapport à l'expectative avec une injection d'antibiotiques diminue le taux de chorioamniotites sans augmenter le taux de césariennes, mais ne diminue pas significativement le taux d'infections néonatales (1 seule étude).

### VII.3. Conduite à tenir sur le plan infectieux devant une rupture prématurée des membranes avant 34 SA

#### VII.3.1. Efficacité de l'antibiothérapie en cas de RPM avant 34 SA

Toutes les études (tableau 68) excluent les femmes en travail et celles avec une indication au déclenchement immédiat du travail (fièvre maternelle, tachycardie maternelle ou fœtale, anomalies du rythme cardiaque fœtal, liquide amniotique teinté ou méconial).

Toutes les études concordent pour montrer qu'en cas de RPM < 34 SA, une antibiothérapie systématique avec ou sans corticothérapie :

- tend à faire diminuer la mortalité périnatale (NP1) (tableau 68) ;
- diminue le taux d'infections néonatales (NP1) (tableau 69) ;
- augmente la durée de la grossesse (NP1) (tableau 70) ;
- diminue le taux d'hémorragies intraventriculaires, mais pas celui de détresse respiratoire ni d'entérocolites ulcéro-nécrosantes (NP1) (tableau 71) ;
- diminue le taux de chorioamniotites et d'endomètres (NP1) (tableau 72).

**Tableau 68.** Efficacité de l'antibiothérapie en cas de RPM avant 34 SA sur la mortalité périnatale.  
**Méta-analyses antibiotiques ± corticoïdes versus placebo ou rien ± corticoïdes**

Auteur	Méthodes	Résultats
Mercer, 1995 (308) 13 études 1 594 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 673) ou pas de traitement ou placebo (N = 684) Corticoïdes non exclus	Diminution non significative de la mortalité périnatale (7,0 % versus 8,5 %) sous antibiotiques OR = 0,81 [0,54-1,20]
Mercer, 1995 (308) 6 études contre placebo 842 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Pas de différence de mortalité périnatale (7,6 % versus 7,2 %) OR = 1,07 [0,62-1,79]
Ananth, 1996 (309) 9 études 957 femmes RPM 19-34 SA	Traitement antibiotique ou pas de traitement ou placebo Corticoïdes non exclus	Diminution significative de la mortalité périnatale sous antibiotiques OR = 0,50 [0,29-0,85]
Egarter, 1996 (310) 7 études 657 femmes RPM 19-37 SA	Traitement antibiotique (N = 212) ou pas de traitement ou placebo (N = 217) Corticoïdes exclus	Pas de différence de mortalité périnatale (8,0 % versus 8,8 %) OR = 0,92 [0,46-1,81]
Maymon, 1998 (276) 16 études 1 751 femmes RPM < 37 SA	Traitement antibiotique (N = 662) ou pas de traitement ou placebo (N = 659) Corticoïdes exclus	Pas de différence de mortalité périnatale (6,6 % versus 6,9 %) OR = 0,95 [0,62-1,49]
Kenyon, 2001 (311) 11 études contre placebo 1 542 femmes RPM 20-37 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Diminution non significative de la mortalité périnatale (7,2 % versus 12,0 %) sous antibiotiques OR = 0,86 [0,59-1,26]

**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes versus placebo ou rien + corticoïdes.**

Auteur	Méthodes	Résultats
Amon, 1988 (312) Missouri Tennessee N = 82 RPM 20-34 SA Unique Exclusion si allergie ou cerclage	Corticoïdes et tocolyse non standardisés. Prélèvement vaginal à l'entrée puis :  ampicilline 1 g/6 h IV pendant 24 h puis 2 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'entrée en travail, puis 1 g/6 h IV jusqu'à l'accouchement (N = 43) ou pas de traitement	Diminution non significative de la mortalité périnatale (4 % versus 15 %) sous antibiotiques

**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes versus placebo ou rien + corticoïdes (suite).**

Auteur	Méthodes	Résultats
Morales, 1989 (313) Floride N = 87 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie ou maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée Betaméthasone 12 mg IM/j pendant 2 jours, renouvelé une semaine plus tard Pas de tocolyse Ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 44 ou pas d'antibiotiques (N = 43)	Diminution non significative de la mortalité périnatale (5 % versus 12 %) sous antibiotiques
Mercer, 1992 (314) Tennessee N = 220 RPM 20-35 SA Exclusion si RPM > 72 h, antibiotiques < 7 j, allergie ou retard de croissance	Prélèvement vaginal et amniocentèse à l'entrée Corticoïdes si maturité pulmonaire non acquise, puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 106) ou placebo (N = 114) Revue aveugle des dossiers pédiatriques	Pas de différence de mortalité périnatale (8,3 % versus 8,8 %)
Lockwood, 1993 (315) New-York N = 72 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie, retard de croissance ou cerclage	Prélèvement vaginal à l'entrée. Corticoïdes et tocolyse non standardisés Piperacilline 3 g/6 h IV pendant 72 h (N = 37) ou placebo (N = 35)	Pas de différence de mortalité périnatale (7,8 % versus 8,1 %)

**Études randomisées antibiotiques versus placebo ou rien, sans corticoïdes**

Auteur	Interventions	Mortalité périnatale
Morales, 1989 (313) Floride N = 78 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie aux antibiotiques ou si maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 37) ou pas de traitement (N = 41) Pas de tocolyse	Pas de différence de mortalité périnatale (8 % versus 11 %)
Johnston, 1990 (316) Floride N = 85 RPM 20-34 SA Céphalique Pas d'allergie ni antibiotiques pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : mezlocilline IV pendant 48 h puis ampicilline <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement. (N = 40) ou placebo (N = 45) Pas de tocolyse	Tous les nouveau-nés ont reçu ampicilline + amiklin pendant 72 h Pas de différence de mortalité périnatale (7,5 % versus 9,0 %).

**Études randomisées antibiotiques *versus* placebo ou rien, sans corticoïdes (suite)**

<b>Auteur</b>	<b>Interventions</b>	<b>Mortalité périnatale</b>
McGregor, 1991 (317) Colorado N = 55 RPM 23-34 SA. Unique Pas d'allergie ni antibiotiques depuis 15 j	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 7 j (N = 28) ou placebo (N = 27) Pas de tocolyse	1MFIU et 5 morts néonatales chez des prématurés de moins de 26 SA dans le groupe antibiotiques, pas de décès dans le groupe placebo
Kurki, 1992 (318) Finlande N = 101 (115 enfants) RPM 23-36 SA, > 12 h	Pénicilline 5M U/6 h 2 fois (N = 50) ou placebo (N = 51)	Pas de différence de mortalité périnatale (1,8 % <i>versus</i> 1,7 %)
Christmas, 1992 (319) Texas N = 94 RPM 20-34 SA Unique. Céphalique Pas d'allergie ni antibiotique pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g IV/6 h+ gentamycine 60 mg/8 h +clindamycine 800 mg/8 h pendant 24 h puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j pendant 7 j (N = 48) ou pas de traitement (N = 46) Pas de tocolyse	Pas de différence de mortalité périnatale (2,1 % <i>versus</i> 0 %)
Owen, 1993 (320) Alabama N = 117 RPM 24-34 SA, < 48 h Unique Pas d'antibiotiques depuis 7 j	Dans les deux groupes, prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g IV/6 h pendant 24 h puis 2 g/j jusqu'à l'accouchement. (érythromycine 2 g/j si allergie) (N = 59) ou pas de traitement et si culture positive à SGB, ampicilline 2 g/j (N = 58) Pas de tocolyse Déclenchement si maturité pulmonaire acquise (fluide vaginal)	Pas de différence de mortalité périnatale (6,8 % <i>versus</i> 12 %)
Mercer, 1997 (321) Multicentrique, USA N = 614 RPM 24-32 SA, < 36 h Dilatation du col < 3 cm Exclusion si allergie, antibiotiques depuis moins de 5 j ou retard de croissance	Prélèvement vaginal à l'entrée Si SGB+, ampicilline 2 g/j/7 j et pendant le travail Pas de tocolyse puis : ampicilline 8 g/j + érythromycine 2 g/j IV pendant 48 h puis amoxicilline 1 g/j + érythromycine 1g/j <i>per os</i> pendant 5 j (N = 300) ou placebo (N = 314)	Pas de différence de mortalité périnatale (6,4 % <i>versus</i> 5,8 %) RR 1,10 [0,58-2,05]

**Études randomisées antibiotiques versus placebo ou rien, sans corticoïdes (suite)**

Auteur	Interventions	Mortalité périnatale
Ovalle Salas, 1997 (322) N = 88 RPM 24-34 SA. Unique Exclusion si allergie, ou antibiotiques depuis moins de 30 j, ou retard de croissance	Chili Amniocentèse et prélèvement vaginal à l'entrée. Antibiotiques si prélèvement vaginal positif, déclenchement si cultures positives du liquide amniotique Pas de tocolyse, puis : clindamycine 2,4 g/j + gentamycine 4 mg/kg/j IV pendant 48 h puis clindamycine 1,2 g/j + gentamycine 2 mg/kg/j IM pendant 5 j (N = 42) ou placebo (N = 46)	Pas de différence de mortalité périnatale (16,7 % versus 11,4 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes. SGB : streptocoque du groupe B.

**Tableau 69.** Efficacité de l'antibiothérapie en cas de RPM avant 34 SA sur la morbidité infectieuse ou la mortalité périnatales.

**Méta-analyses de l'efficacité des antibiotiques avec ou sans corticoïdes versus placebo ou rien ± corticoïdes dans la diminution de la morbidité infectieuse néonatale**

Auteur	Interventions	Résultats
Mercer, 1995 (308) 13 études 1 594 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 673) ou pas de traitement ou placebo (N = 684) Corticoïdes non exclus	Diminution significative du taux d'infections néonatales (5,1 % versus 8,7 %) sous antibiotiques OR = 0,57 [0,36-0,88]
Mercer, 1995 (308) 6 études contre placebo 842 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Diminution significative du taux d'infections néonatales (4,8 % versus 8,8 %) sous antibiotiques OR = 0,53 [0,30-0,93]
Ananth, 1996 (309) 9 études 957 femmes RPM 19-34 SA	Traitement antibiotique ou pas de traitement ou placebo Corticoïdes non exclus	Diminution non significative du taux d'infections sous antibiotiques OR = 0,69 [0,38-1,26]
Egarter, 1996 (310) 7 études 657 femmes RPM 19-37 SA	Traitement antibiotique (N = 212) ou pas de traitement ou placebo (N = 217) Corticoïdes exclus	Diminution significative du taux d'infections néonatales (3,1 % versus 10,9 %) sous antibiotiques OR = 0,32 [0,16-0,65]
Maymon, 1998 (276) 16 études 1 751 femmes RPM < 37 SA	Traitement antibiotique (N = 662) ou pas de traitement ou placebo (N = 659) Corticoïdes exclus	Diminution significative du taux d'infections néonatales (5,2 % versus 9,2 %) sous antibiotiques OR = 0,54 [0,31-0,64]
Kenyon, 2001 (311) 11 études contre placebo 1 542 femmes RPM 20-37 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Diminution significative du taux d'infections néonatales (11,1 % versus 15,9 %, OR 0,62 [0,45 0,86]) et d'hémocultures positives (2,3 % versus 10,5 %, OR = 0,23 [0,09-0,62]) sous antibiotiques



**Études randomisées de l'efficacité des antibiotiques plus corticoïdes versus placebo ou rien plus corticoïdes dans la diminution de la morbidité infectieuse néonatale**

Auteur	Interventions	Résultats
Amon, 1988 (312) Missouri Tennessee N = 82 RPM 20-34 SA Unique Exclusion si allergie ou cerclage	Corticoïdes et tocolyse non standardisés Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g/6 h IV pendant 24 h puis 2 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'entrée en travail, puis 1 g/6 h IV jusqu'à l'accouchement (N = 43) ou pas de traitement	Diminution significative du taux de septicémies (2 % <i>versus</i> 17 %, p < 0,04)
Morales, 1989 (313) Floride N = 87 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie ou maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée Betamethasone 12 mg IM/j pendant 2 jours, renouvelé une semaine plus tard Pas de tocolyse Ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 44) ou pas d'antibiotiques (N = 43)	Pas de différence du taux de sepsis prouvés (7 % <i>versus</i> 6 %)
Mercer, 1992 (314) Tennessee N = 220 RPM 20-35 SA Exclusion si RPM > 72 h, antibiotiques < 7 j, allergie ou retard de croissance	Prélèvement vaginal et amniocentèse à l'entrée. Corticoïdes si maturité pulmonaire non acquise, puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 106) ou placebo (N = 114) Revue aveugle des dossiers pédiatriques	Pas de différence du taux de sepsis prouvés (13,1 % <i>versus</i> 13,8 %)
Lockwood, 1993 (315) New-York N = 72 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie, retard de croissance ou cerclage	Prélèvement vaginal à l'entrée Corticoïdes et tocolyse non standardisés Piperacilline 3 g/6 h IV pendant 72 h (N = 37) ou placebo (N = 35)	Diminution non significative du taux de sepsis prouvés sous antibiotiques (7,1 % <i>versus</i> 12,5 %)
Lovett, 1997 (323) Californie N = 112 RPM 23-35 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie ou maturité pulmonaire	Ampicilline + sulbactam 6 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement. (N = 38) ou ampicilline 8 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 37) ou placebo (N = 37) Tocolyse et corticoïdes pour toutes les patientes	Diminution non significative du taux de sepsis prouvés, sous antibiotiques (8 % <i>versus</i> 16,2 %, p = 0,19)



**Études randomisées de l'efficacité des antibiotiques *versus* placebo ou rien, sans corticoïdes pour diminuer la morbidité infectieuse néonatale**

Auteur	Interventions	Infections néonatales
Morales, 1989 (313) Floride N = 78 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie aux antibiotiques ou si maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 37) ou pas de traitement (N = 41) Pas de tocolyse	Diminution significative du taux de sepsis néonataux (3 % <i>versus</i> 12 %, p < 0,01) sous antibiotiques
Johnston, 1990 (316) Floride N = 85 RPM 20-34 SA Céphalique Pas d'allergie ni antibiotiques pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : mezlocilline IV pendant 48 h puis ampicilline <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 40) ou placebo (N = 45) Pas de tocolyse	Tous les nouveau-nés ont reçu ampicilline + amiklin pendant 72 h Pas de différence du taux de sepsis prouvés (0 % <i>versus</i> 4 %)
McGregor, 1991 (317) Colorado N = 55 RPM 23-34 SA Unique Pas d'allergie ni antibiotiques depuis 15 j	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 7 j (N = 28) ou placebo (N = 27) Pas de tocolyse	Pas de différence significative de la fréquence de l'antibiothérapie néonatale (84,6 % <i>versus</i> 100 %)
Kurki, 1992 (318) Finlande N = 101 (115 enfants) RPM 23-36 SA, > 12 h	Pénicilline 5M U/6 h 2 fois (N = 50) ou placebo (N = 51)	Diminution non significative du taux de septicémies néonatales sous antibiotiques (0 % <i>versus</i> 1,7 %)
Christmas, 1992 (319) Texas N = 94 RPM 20-34 SA Unique Céphalique Pas d'allergie ni antibiotique pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : Ampicilline 2 g IV/6 h + gentamycine 60 mg/8 h + clindamycine 800 mg/8 h pendant 24 h puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5g/j pendant 7 j (N = 48) ou pas de traitement (N = 46) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de sepsis prouvés (4 % <i>versus</i> 0 %) ni d'antibiothérapie néonatale (81 % <i>versus</i> 74 %).
McCaul, 1992 (324) Mississippi N = 84 RPM 19-34 SA	Prélèvement vaginal à l'entrée et exclusion si SGB+ ou NG+ (26/112) ampicilline 2 g/j pendant 7 j (N = 41) ou placebo (N = 43) Pas de tocolyse	Diminution non significative du taux de sepsis néonataux prouvés sous antibiotiques (4,9 % <i>versus</i> 7,0 %, p = 0,16)

**Études randomisées de l'efficacité des antibiotiques *versus* placebo ou rien, sans corticoïdes pour diminuer la morbidité infectieuse néonatale (suite)**

Auteur	Interventions	Infections néonatales
Owen, 1993 (320) Alabama N = 117 RPM 24-34 SA, < 48 h Unique Pas d'antibiotiques depuis 7 j	Dans les deux groupes, prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g IV/6 h pendant 24 h puis 2 g/j jusqu'à l'accouchement (érythromycine 2 g/j si allergie) (N = 59) ou pas de traitement et si culture positive à SGB, ampicilline 2 g/j (N = 58) Pas de tocolyse ; déclenchement si maturité pulmonaire acquise (fluide vaginal)	Diminution non significative du taux de sepsis néonataux prouvés sous antibiotiques p = 0,16 (3,4 % <i>versus</i> 10 %)
Ernest, 1994 (325) Caroline du Nord N = 144 RPM 21-37 SA Exclusion si allergie ou antibiotiques < 7 j	Prélèvement vaginal à l'entrée. Pas de tocolyse  Benzylpénicilline 1 million d'unités/4 h IV pendant 24 h puis phenoxyethyl pénicilline 250 mg/12 h jusqu'au résultat du prélèvement vaginal (N = 77) ou placebo (N = 67) Si prélèvement vaginal négatif, arrêt du traitement Si prélèvement vaginal positif, traitement jusqu'à l'accouchement et pénicilline pendant le travail	Pas de différence du taux de sepsis < 7 j (0 % <i>versus</i> 3 %) NS
Mercer, 1997 (321) Multicentrique, USA N = 614 RPM 24-32 SA, < 36 h Dilatation du col < 3 cm Exclusion si allergie, antibiotiques depuis moins de 5 j ou retard de croissance	Prélèvement vaginal à l'entrée Si SGB+, ampicilline 2 g/j pendant 7 j et pendant le travail Pas de tocolyse puis : ampicilline 8 g/j + érythromycine 2 g/j IV pendant 48 h puis amoxicilline 1 g/j + érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 5 j (N = 300) ou placebo (N = 314)	Diminution non significative du taux de sepsis néonataux sous antibiotiques (5,4 % <i>versus</i> 6,4 %) RR = 0,83 [0,42-1,57]
Ovalle Salas, 1997 (322) Chili N = 88 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si allergie, ou antibiotiques depuis moins de 30 j, ou retard de croissance	Amniocentèse et prélèvement vaginal à l'entrée. Antibiotiques si prélèvement vaginal positif, déclenchement si cultures positives dans le liquide amniotique Pas de tocolyse, puis : clindamycine 2,4 g/j + gentamycine 4 mg/kg/j IV pendant 48 h puis clindamycine 1,2 g/j + gentamycine 2 mg/kg/j IM pendant 5 j (N = 42) ou placebo (N = 46)	Diminution non significative du taux de sepsis néonataux sous antibiotiques (2,4 % <i>versus</i> 7,0 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes. SGB : streptocoque du groupe B.

**Tableau 70.** Comparaison de l'efficacité des antibiotiques *versus* placebo pour prolonger la grossesse.**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes *versus* placebo ou rien + corticoïdes**

Auteur	Méthode	Résultats
Amon, 1988 (312) Missouri Tennessee N = 82 RPM 20-34 SA Unique Exclusion si allergie ou cerclage	Corticoïdes et tocolyse non standardisés Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g/6 h IV pendant 24 h puis 2 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'entrée en travail, puis 1 g/6 h IV jusqu'à l'accouchement (N = 43) ou pas de traitement	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après inclusion (47 % <i>versus</i> 29 %, p = 0,05)
Mercer, 1992 (314) Tennessee N = 220 RPM 20-35 SA Exclusion si RPM > 72 h, antibiotiques < 7 j, allergie ou retard de croissance	Prélèvement vaginal et amniocentèse à l'entrée. Corticoïdes si maturité pulmonaire non acquise, puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 106) ou placebo (N = 114) Revue aveugle des dossiers pédiatriques	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après inclusion (27 % <i>versus</i> 18 %, p = 0,056)
Lockwood, 1993 (315) New-York N = 72 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie, retard de croissance ou cerclage	Prélèvement vaginal à l'entrée. Corticoïdes et tocolyse non standardisés Piperacilline 3 g/6 h IV pendant 72 h (N = 37) ou placebo (N = 35)	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après inclusion (42,1 % <i>versus</i> 10,8 %, p = 0,005)
Lovett, 1997 (323) Californie N = 112 RPM 23-35 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie ou maturité pulmonaire	Ampicilline + sulbactam 6 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 38) ou ampicilline 8 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 37) ou placebo (N = 37) Tocolyse et corticoïdes pour toutes les patientes	Diminution du délai moyen inclusion-accouchement pour ampicilline + sulbactam (13,1 <i>versus</i> 6,8 j, p = 0,025) et ampicilline seule (10,4 j, p = 0,19).

**Études randomisées antibiotiques *versus* placebo ou rien, sans corticoïdes**

<b>Auteur</b>	<b>Interventions</b>	<b>Résultats</b>
Johnston, 1990 (316), USA N = 85 RPM 20-34 SA Céphalique Pas d'allergie ni antibiotiques pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : mezlocilline IV pendant 48 h puis ampicilline <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 40) ou placebo (N = 45) Pas de tocolyse	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après inclusion (45 % <i>versus</i> 18 %, p < 0,01)
McGregor, 1991 (317), USA N = 55 RPM 23-34 SA Unique Pas d'allergie ni antibiotiques depuis 15 j	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 7 j (N = 28) ou placebo (N = 27) Pas de tocolyse	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus de 10 jours après inclusion (48,2 % <i>versus</i> 18,5 %, p = 0,04)
Christmas, 1992 (319), USA N = 94 RPM 20-34 SA Unique Céphalique Pas d'allergie ni antibiotiques pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g IV/6 h + gentamycine 60 mg/8 h + clindamycine 800 mg/8 h pendant 24 h puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j pendant 7 j (N = 48) ou pas de traitement (N = 46) Pas de tocolyse	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après inclusion (42 % <i>versus</i> 16 %, p < 0,01)
McCaul, 1992 (324), USA N = 84 RPM 19-34 SA	Prélèvement vaginal à l'entrée et exclusion si SGB+ ou NG+ (26/112). ampicilline 2 g/j pendant 7 j (N = 41) ou placebo (N = 43) Pas de tocolyse	Allongement significatif du délai moyen entre l'inclusion et l'accouchement (8,1 <i>versus</i> 17,8 j, p = 0,04)
Owen, 1993 (320), USA N = 117 RPM 24-34 SA, < 48 h Unique Pas d'antibiotiques depuis 7 j	Dans les deux groupes, prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g IV/6 h pendant 24 h puis 2 g/j jusqu'à l'accouchement. (érythromycine 2 g/j si allergie) (N = 59) Ou pas de traitement et si culture positive à SGB, ampicilline 2 g/j (N = 58) Pas de tocolyse Déclenchement si maturité pulmonaire acquise (fluide vaginal)	Allongement significatif du délai moyen entre la RPM et l'accouchement (12 jours <i>versus</i> 7 jours, p = 0,004)
Blanco, 1993 (326), USA N = 306 RPM 23-36 SA	Ceftizoxime 2 g/8 h IV pendant 7 j (N = 154) ou placebo (N = 152) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de grossesses poursuivies plus de 7 j après inclusion (39 % <i>versus</i> 34 %, p = 0,48)

**Études randomisées antibiotiques *versus* placebo ou rien, sans corticoïdes (suite)**

Auteur	Interventions	Résultats
Ernest, 1994 (325), USA N = 144 RPM 21-37 SA Exclusion si allergie antibiotiques < 7 j	Prélèvement vaginal à l'entrée. Pas de tocolyse Benzylpénicilline 1 million d'unités/4 h IV pendant 24 h puis phenoxyethyl pénicilline 250 mg/12 h jusqu'au résultat du prélèvement vaginal (N = 77) ou placebo (N = 67) Si prélèvement vaginal négatif, arrêt du traitement Si prélèvement vaginal positif, traitement jusqu'à l'accouchement et pénicilline pendant le travail	Diminution non significative du délai moyen entre l'inclusion et l'accouchement (102,0 ± 112 <i>versus</i> 79,5 ± 94,6 heures)
Mercer, 1997 (321), USA Multicentrique, N = 614 RPM 24-32 SA, < 36 h Dilatation du col < 3 cm Exclusion si allergie, antibiotiques depuis moins de 5 j ou retard de croissance	Prélèvement vaginal à l'entrée Si SGB+, ampicilline 2 g/j pendant 7 j et pendant le travail Pas de tocolyse puis : ampicilline 8 g/j + érythromycine 2 g/j IV pendant 48 h puis amoxicilline 1 g/j + érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 5 j (N = 300) ou placebo (N = 314)	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après inclusion (45 % <i>versus</i> 28 %, p < 0,01)
Ovalle Salas, 1997 (322), Chili N = 88 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si allergie, antibiotiques depuis moins de 30 j, ou retard de croissance	Amniocentèse et prélèvement vaginal à l'entrée. Antibiotiques si prélèvement vaginal positif, déclenchement si cultures positives dans le liquide amniotique Pas de tocolyse, puis : clindamycine 2,4 g/j + gentamycine 4 mg/kg/j IV pendant 48 h puis clindamycine 1,2 g/j + gentamycine 2 mg/kg/j IM pendant 5 j (N = 42) ou placebo (N = 46)	Allongement significatif du délai moyen inclusion-accouchement (12,1 ± 10,1 <i>versus</i> 7,8 ± 7,8 jours, p < 0,05)

SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes. SG : streptocoque du groupe B.

**Méta-analyses antibiotiques ± corticoïdes versus placebo ou rien ± corticoïdes**

Auteur	Interventions	Résultats
Mercer, 1995 (308) 13 études 1 594 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 673) ou pas de traitement ou placebo (N = 684) Corticoïdes non exclus	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après l'inclusion (38,5 % versus 24,1 %) OR = 1,96 [1,47-2,63]
Mercer, 1995 (308) 6 études contre placebo 842 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après l'inclusion (37,8 % versus 24,8 %) OR = 1,78 [1,32-2,44]
Ananth, 1996 (309) 9 études 957 femmes RPM 19-34 SA	Traitement antibiotique ou pas de traitement ou placebo Corticoïdes non exclus	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après l'inclusion OR = 3,53 [1,25-3,80]
Egarter, 1996 (310) 7 études 657 femmes RPM 19-37 SA	Traitement antibiotique (N = 212) ou pas de traitement ou placebo (N=217) Corticoïdes exclus	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après l'inclusion (37,8 % versus 24,8 %) OR = 1,78 [1,32-2,44]
Maymon, 1998 (276) 16 études 1 751 femmes RPM < 37 SA	Traitement antibiotique (N = 662) ou pas de traitement ou placebo (N = 659) Corticoïdes exclus	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après l'inclusion (42,3 % versus 24,1 %) OR = 2,35 [1,67-3,29]
Kenyon, 2001 (311) 11 études contre placebo 1 542 femmes RPM 20-37 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Augmentation du taux de grossesses poursuivies plus d'une semaine après l'inclusion (40,6 % versus 22,6 %) OR = 2,32 [1,75-3,03]

SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes.

**Tableau 71.** Efficacité des antibiotiques *versus* placebo ou rien pour diminuer les complications liées à la prématurité : syndrome de détresse respiratoire (SDR), entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) et hémorragie intraventriculaire (HIV).

**Méta-analyses antibiotiques ± corticoïdes versus placebo ou rien ± corticoïdes**

Auteur	Méthode	Résultats
Mercer, 1995 (308) 13 études 1 594 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 673) ou pas de traitement ou placebo (N = 684) Corticoïdes non exclus	Diminution du taux d'HIV (OR = 0,65 [0,45 0,92]) Pas de différence du taux de SDR (OR = 0,90 [0,71-1,15]) ni d'ECUN (OR = 0,96 [0,59 1,57])
Mercer, 1995 (308) 6 études contre placebo 842 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Pas de différence du taux de SDR (OR = 0,98 [0,73-1,31]), d'ECUN (OR = 0,60 [0,31 1,18]) ni d'HIV (OR = 0,78 [0,49 1,25])

**Méta-analyses antibiotiques ± corticoïdes versus placebo ou rien ± corticoïdes (suite)**

Auteur	Méthode	Résultats
Ananth, 1996 (309) 9 études 957 femmes RPM 19-34 SA	Traitement antibiotique ou pas de traitement ou placebo Corticoïdes non exclus	Pas de différence du taux de SDR (OR = 0,89 [0,65 1,24]) ni d'ECUN (OR = 1,06 [0,60 1,88])
Egarter, 1996 (310) 7 études 657 femmes RPM 19-37 SA	Traitement (N = 212) ou pas de traitement (N = 217) antibiotique ou placebo Corticoïdes exclus	Diminution du taux d'HIV (OR = 0,50 [0,28 0,89]) Pas de différence du taux de SDR (OR = 0,84 [0,58 1,22]) ni d'ECUN (OR = 1,27 [0,61 2,62])
Maymon, 1998 (276) 16 études 1 751 femmes RPM < 37 SA	Traitement (N = 662) ou pas de traitement (N = 659) antibiotique ou placebo Corticoïdes exclus	Diminution du taux d'HIV (OR = 0,51 [0,39-0,79]) Pas de différence du taux de SDR (OR = 0,94 [0,76 1,17]) ni d'ECUN (OR = 1,17 [0,68 2,00])
Kenyon, 2001 (311) 11 études 1 542 femmes RPM 20-37 SA	Traitement (N = 419) ou placebo (N=433) antibiotique Corticoïdes non exclus	Pas de différence du taux de SDR (OR = 0,84 [0,66 1,06]) ni d'ECUN (OR = 0,94 [0,61 1,44])

**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes versus placebo ou rien + corticoïdes**

Auteur	Méthode	Résultats
Amon, 1988 (312), USA Tennessee N = 82 RPM 20-34 SA Unique Exclusion si allergie ou cerclage	Corticoïdes et tocolyse non standardisés Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g/6 h IV pendant 24 h puis 2 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'entrée en travail, puis 1 g/6 h IV jusqu'à l'accouchement (N = 43) ou pas de traitement	Pas de différence du taux d'ECUN (12 % <i>versus</i> 11 %) ou d'HIV (10 % <i>versus</i> 17 %)
Morales, 1989 (313), USA N = 87 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie ou maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée Betamethasone 12 mg IM/j pendant 2 jours, renouvelé une semaine plus tard Pas de tocolyse Ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 44) ou pas d'antibiotiques (N = 43)	Pas de différence du taux de SDR (20 % <i>versus</i> 32,0 %), d'ECUN (2 % <i>versus</i> 0 %) ou d'HIV grade 3 ou 4 (2 % <i>versus</i> 5 %)



**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes versus placebo ou rien+ corticoïdes (suite)**

Auteur	Méthode	Résultats
Mercer, 1992 (314), USA N = 220 RPM 20-35 SA Exclusion si RPM > 72 h, antibiotiques < 7 j, allergie ou retard de croissance	Prélèvement vaginal et amniocentèse à l'entrée. Corticoïdes si maturité pulmonaire non acquise, puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 106) ou placebo (N = 114) Revue aveugle des dossiers pédiatriques	Pas de différence du taux de SDR (25,2 % <i>versus</i> 22,0 %), d'ECUN (7,5 % <i>versus</i> 11 %) ou d'HIV (10,3 % <i>versus</i> 12,8 %)
Lockwood, 1993 (315), USA N = 72 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie, retard de croissance ou cerclage	Prélèvement vaginal à l'entrée Corticoïdes et tocolyse non standardisés Piperacilline 3 g/6 h IV pendant 72 h (N = 37) ou placebo (N = 35)	Pas de différence du taux de SDR (63,9 % <i>versus</i> 58,8 %), d'ECUN (5,9 % <i>versus</i> 0 %) ou d'HIV (14,3 % <i>versus</i> 21,2 %)
Lovett, 1997 (323), USA N = 112 RPM 23-35 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie ou maturité pulmonaire	Ampicilline + sulbactam 6 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement. (N = 38) ou ampicilline 8 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 37) ou placebo (N = 37) Tocolyse et corticoïdes pour toutes les patientes	Diminution non significative du taux de SDR (24,0 % sous antibiotiques <i>versus</i> 37,8 %, p = 0,13)

**Études randomisées antibiotiques versus placebo ou rien, sans corticoïdes**

Auteur	Méthode	Résultats
Morales, 1989 (313), USA N = 78 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie aux antibiotiques ou si maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 37) ou pas de traitement (N = 41) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de SDR (57 % <i>versus</i> 48 %), d'ECUN (3 % <i>versus</i> 12 %) ou d'HIV grade 3 ou 4 (8 % <i>versus</i> 22 %)
Johnston, 1990 (316), USA N = 85 RPM 20-34 SA Céphalique Pas d'allergie ni antibiotiques pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : mezlocilline IV pendant 48 h puis ampicilline <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 40) ou placebo (N = 45) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de SDR (15 % <i>versus</i> 24 %), d'ECUN (5 % <i>versus</i> 6 %) ou d'HIV (12 % <i>versus</i> 31 %)



**Études randomisées antibiotiques *versus* placebo ou rien, sans corticoïdes (suite)**

<b>Auteur</b>	<b>Méthode</b>	<b>Résultats</b>
McGregor, 1991 (317), USA N = 55 RPM 23-34 SA Unique Pas d'allergie ni antibiotiques depuis 15 j	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 7 j (N = 28) ou placebo (N = 27) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de SDR (58 % <i>versus</i> 24 %), ni d'ECUN (8 % <i>versus</i> 6 %)
Kurki, 1992 (318) Finlande N = 101 (115 enfants) RPM 23-36 SA, > 12 h	Pénicilline 5M U/6 h 2 fois (N = 50) ou placebo (N = 51)	Pas de différence du taux de ventilation mécanique (14,0 % <i>versus</i> 15,5 %)
Christmas, 1992 (319), USA N = 94 RPM 20-34 SA Unique Céphalique Pas d'allergie ni antibiotique pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g IV/6 h + gentamycine 60 mg/8 h + clindamycine 800 mg/8 h pendant 24 h puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j pendant 7 j (N = 48) ou pas de traitement (N = 46) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de SDR (42 % <i>versus</i> 45 %), d'ECUN (8 % <i>versus</i> 4%) ou d'HIV (4 % <i>versus</i> 7 %)
McCaul, 1992 (324), USA N = 84 RPM 19-34 SA	Prélèvement vaginal à l'entrée et exclusion si SGB+ ou NG+ (26/112). ampicilline 2 g/j pendant 7 j (N = 41) ou placebo (N = 43) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de SDR (19,5 % <i>versus</i> 13,9 %)
Owen, 1993 (320), USA N = 17 RPM 24-34 SA, < 48 h Unique Pas d'antibiotiques depuis 7 j	Dans les deux groupes, prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g IV/6 h pendant 24 h puis 2 g/j jusqu'à l'accouchement (érythromycine 2 g/j si allergie) (N = 59) ou pas de traitement et si culture positive à SGB, ampicilline 2 g/j (N = 58) Pas de tocolyse Déclenchement si maturité pulmonaire acquise (fluide vaginal)	Pas de différence du taux de SDR (41 % <i>versus</i> 55 %, p = 0,12), d'ECUN (14 % <i>versus</i> 3,5 %, p = 0,05) ou d'HIV grade 3 ou 4 (1,7 % <i>versus</i> 8,6 %, p = 0,36)

**Études randomisées antibiotiques *versus* placebo ou rien, sans corticoïdes (suite)**

Auteur	Méthode	Résultats
Mercer, 1997 (321), USA Multicentrique, N = 614 RPM 24-32 SA, < 36 h Dilatation du col < 3 cm Exclusion si allergie, antibiotiques depuis moins de 5 j ou retard de croissance	Prélèvement vaginal à l'entrée Si SGB+, ampicilline 2 g/j pendant 7 j et pendant le travail Pas de tocolyse puis : ampicilline 8 g/j + érythromycine 2 g/j IV pendant 48 h puis amoxicilline 1 g/j + érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 5 j (N = 300) ou placebo (N = 314)	Diminution du taux de SDR (40,5 % <i>versus</i> 48,7 %) OR = 0,83 [0,69-0,99] Diminution du taux d'ECUN stade 2 ou 3 (2,3 % <i>versus</i> 5,8 %) OR = 0,40 [0,17-0,95] Pas de différence du taux d'HIV grade 3 ou 4 (6,4 % <i>versus</i> 7,7 %) OR = 0,82 [0,46-1,48]
Ovalle Salas, 1997 (322), Chili N = 88 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si allergie, ou antibiotiques depuis moins de 30 j, ou retard de croissance	Amniocentèse et prélèvement vaginal à l'entrée. Antibiotiques si prélèvement vaginal positif, déclenchement si cultures positives dans le liquide amniotique Pas de tocolyse, puis : clindamycine 2,4 g/j + gentamycine 4 mg/kg/j IV pendant 48 h puis clindamycine 1,2 g/j + gentamycine 2 mg/kg/j IM pendant 5 j (N = 42) ou placebo (N = 46)	Diminution du taux de SDR (9,5 % <i>versus</i> 30,2 %, p < 0,05) Pas de différence du taux d'ECUN (0 <i>versus</i> 2,3 %) ou d'HIV (7,1 % <i>versus</i> 16,3 %)

\* : SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes. SGB : streptocoque du groupe B.

**Tableau 72.** Efficacité des antibiotiques avec ou sans corticoïdes *versus* placebo pour diminuer la morbidité infectieuse maternelle.

**Méta-analyses antibiotiques ± corticoïdes *versus* placebo ou rien ± corticoïdes**

Auteur	Méthode	Résultats
Mercer, 1995 (308) 13 études 1 594 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 673) ou pas de traitement ou placebo (N = 684) Corticoïdes non exclus	Diminution significative du taux de chorioamniotites (OR 0,45 [0,33 0,60]) et d'endométries (OR 0,63 [0,41 0,97])
Mercer, 1995 (308) 6 études 842 femmes RPM 20-36 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Diminution significative du taux de chorioamniotites (OR 0,61 [0,39 0,95]) et d'endométries (OR 0,65 [0,36 1,16])
Ananth, 1996 (309) 9 études 957 femmes RPM 19-34 SA	Traitement antibiotique ou pas de traitement ou placebo Corticoïdes non exclus	Diminution significative du taux de chorioamniotites (OR 0,54 [0,31 0,95]) Diminution non significative du taux d'endométries (OR 0,61 [0,34 1,08])
Maymon, 1998 (276) 16 études 1 751 femmes RPM < 37 SA	Traitement antibiotique (N = 662) ou pas de traitement ou placebo (N = 659) Corticoïdes exclus	Diminution significative du taux de chorioamniotites (OR 0,51 [0,38-0,68]) et d'endométries (OR 0,57 [0,34-0,96])

**Méta-analyses antibiotiques ± corticoïdes versus placebo ou rien ± corticoïdes (suite)**

Auteur	Méthode	Résultats
Kenyon, 2001 (311) 11 études 1 542 femmes RPM 20-37 SA	Traitement antibiotique (N = 419) ou placebo (N = 433) Corticoïdes non exclus	Diminution significative du taux de chorioamniotites (OR 0,54 [0,42 0,69]) Diminution non significative du taux d'endométrites (OR 0,55 [0,28 1,07])

**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes versus placebo ou rien+ corticoïdes**

Auteur	Méthode	Résultats
Amon, 1988 (312), USA Tennessee N = 82 RPM 20-34 SA Unique Exclusion si allergie ou cerclage	Corticoïdes et tocolyse non standardisés. Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 g/6 h IV pendant 24 h puis 2 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'entrée en travail, puis 1 g/6 h IV jusqu'à l'accouchement (N = 43) ou pas de traitement	Pas de différence du taux de chorioamniotites (16 % <i>versus</i> 10 %) ni d'endométrites (12 % <i>versus</i> 8 %)
Morales, 1989 (313), USA N = 87 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie ou maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée Betaméthasone 12 mg IM/j pendant 2 jours, renouvelé une semaine plus tard Pas de tocolyse Ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 44) ou pas d'antibiotiques (N = 43)	Pas de différence du taux de chorioamniotites (7 % <i>versus</i> 14 %)
Mercer, 1992 (314), USA N = 220 RPM 20-35 SA Exclusion si RPM > 72 h, antibiotiques < 7 j, allergie ou retard de croissance	Prélèvement vaginal et amniocentèse à l'entrée. Corticoïdes si maturité pulmonaire non acquise, puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 106) ou placebo (N = 114) Revue aveugle des dossiers pédiatriques	Pas de différence du taux de chorioamniotites (17,1 % <i>versus</i> 19,6 %) ni d'endométrites (6,7 % <i>versus</i> 6,3 %)
Lockwood, 1993 (315), USA N = 72 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie, retard de croissance ou cerclage	Prélèvement vaginal à l'entrée Corticoïdes et tocolyse non standardisés Piperacilline 3 g/6 h IV pendant 72 h (N = 37) ou placebo (N = 35)	Pas de différence du taux de chorioamniotites (27 % <i>versus</i> 28,6 %) ni d'endométrites (16,7 % <i>versus</i> 20,6 %)

**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes versus placebo ou rien + corticoïdes**

Auteur	Méthode	Résultats
Lovett, 1997 (323), USA N = 112 RPM 23-35 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie ou maturité pulmonaire	Ampicilline + sulbactam 6g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 38) ou ampicilline 8 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 37) ou placebo (N = 37) Tocolyse et corticoïdes pour toutes les patientes	Diminution du taux de chorioamniotites dans les deux groupes avec antibiothérapie (10,5 % et 18,9 %) par rapport au placebo (32,4 %, $p < 0,005$ )
Morales, 1989 (313), USA N = 78 RPM 26-34 SA Unique Exclusion si allergie aux antibiotiques ou si maturité pulmonaire acquise	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g/6 h IV jusqu'au résultat des cultures (N = 37) ou pas de traitement (N = 41) Pas de tocolyse	Diminution significative du taux de chorioamniotites (0 % <i>versus</i> 39 %, $p < 0,01$ )
Johnston, 1990 (316), USA N = 85 RPM 20-34 SA Céphalique Pas d'allergie ni antibiotiques pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : mezlocilline IV pendant 48 h puis ampicilline <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 40) ou placebo (N = 45) Pas de tocolyse	Diminution significative du taux de chorioamniotites (7 % <i>versus</i> 35 %, $p < 0,01$ ) et d'endométrites (12 % <i>versus</i> 33 %, $p < 0,05$ )
McGregor, 1991 (317), USA N = 55 RPM 23-34 SA Unique Pas d'allergie ni antibiotiques depuis 15 j	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : érythromycine 1 g/j <i>per os</i> pendant 7 j (N = 28) ou placebo (N = 27) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux de chorioamniotites (25 % <i>versus</i> 22 %)
Kurki, 1992 (318), Finlande N = 101 (115 enfants) RPM 23-36 SA, > 12 h	Pénicilline 5M U/6 h 2 fois (N = 50) ou placebo (N = 51)	Diminution du taux de chorioamniotites (2 % <i>versus</i> 14 %, $p < 0,05$ ) Pas de différence du taux d'endométrites (0 <i>versus</i> 2 %)
Christmas, 1992 (319), USA N = 94 RPM 20-34 SA Unique Céphalique Pas d'allergie ni antibiotique pendant la grossesse	Prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 2 g IV/6 h + gentamycine 60 mg/8 h + clindamycine 800 mg/8 h pendant 24 h puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j pendant 7 j (N = 48) ou pas de traitement (N = 46) Pas de tocolyse	Diminution non significative du taux de chorioamniotites (10 % <i>versus</i> 18 %) Pas de différence du taux d'endométrites (6 % <i>versus</i> 2 %)

**Études randomisées antibiotiques + corticoïdes versus placebo ou rien + corticoïdes (suite)**

Auteur	Méthode	Résultats
McCaul, 1992 (324), USA N = 84 RPM 19-34 SA	Prélèvement vaginal à l'entrée et Exclusion si SGB+ ou NG+ (26/112). ampicilline 2 g/j pendant 7 j (N = 41) ou placebo (N = 43) Pas de tocolyse	Pas de différence du taux d'infections maternelles (24 % versus 21 %)
Owen, 1993 (320), USA N = 117 RPM 24-34 SA, < 48 h Unique Pas d'antibiotiques depuis 7 j	Dans les deux groupes, prélèvement vaginal à l'entrée puis : ampicilline 1 gIV/6 h pendant 24 h puis 2 g/j jusqu'à l'accouchement. (érythromycine 2 g/j si allergie) (N = 59) ou pas de traitement et si culture positive à SGB, ampicilline 2 g/j (N = 58) Pas de tocolyse Déclenchement si maturité pulmonaire acquise (fluide vaginal)	Diminution significative du taux de chorioamniotites (24 % versus 47 %, p = 0,01) Diminution non significative du taux d'endométrites (5,1 % versus 14 %, p = 0,11)
Ernest, 1994 (325), USA N = 144 RPM 21-37 SA Exclusion si allergie ou antibiotiques < 7 j	Prélèvement vaginal à l'entrée. Pas de tocolyse Benzylpénicilline 1 M UI/ 4 h IV pendant 24 h puis phénoxyéthyl pénicilline 250 mg/12 h jusqu'au résultat du prélèvement vaginal (N = 77) ou placebo (N = 67) Si prélèvement vaginal négatif, arrêt du traitement Si prélèvement vaginal positif, traitement jusqu'à l'accouchement et pénicilline pendant le travail	Diminution du taux de chorioamniotites (4 % versus 13 %, p < 0,06) Pas de différence du taux d'endométrites (1 % versus 3 %).
Ovalle Salas, 1997 (322), Chili N = 88 RPM 24-34 SA Unique Exclusion si allergie, ou antibiotiques depuis moins de 30 j, ou retard de croissance	Amniocentèse et prélèvement vaginal à l'entrée. Antibiotiques si prélèvement vaginal positif, déclenchement si cultures positives dans le liquide amniotique Pas de tocolyse, puis : clindamycine 2,4 g/j + gentamycine 4 mg/kg/j IV pendant 48 h puis clindamycine 1,2 g/j + gentamycine 2 mg/kg/j IM pendant 5 j (N = 42) ou placebo (N = 46)	Diminution du taux de chorioamniotites (4,8 % versus 24,4 %, p < 0,01) Pas de différence du taux d'endométrites (0 % versus 4,4 %)

SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes. SGB : streptocoque du groupe B. NG : *Neisseria gonorrhoeae*.

## VII.3.2. Effets de la corticothérapie en cas de RPM avant 34 SA

L'intérêt de la corticothérapie pour diminuer les complications de la prématurité avant 34 SA est démontré depuis la méta-analyse de Crowley (327) portant sur 15 essais randomisés (1 780 patientes dans chaque groupe, corticoïdes versus placebo). Cette méta-analyse

démontre une diminution sous corticoïdes de la mortalité périnatale (OR 0,6 [0,48-0,76]), des détresses respiratoires (OR 0,51 [0,42-0,60]), des entérocolites ulcéro-nécrosantes (OR 0,32 [0,16-0,64]) et des hémorragies intraventriculaires (OR 0,38 [0,23-0,94]). Toutefois, l'utilisation des corticoïdes en cas de RPM a longtemps été discutée en raison de la majoration potentielle du risque infectieux (*tableau 73*). Ces études montrent que la corticothérapie en cas de RPM avant 34 SA diminue le taux de syndrome de détresse respiratoire sans augmenter le taux d'infections néonatales (NP1) ou de chorioamniotites, mais peut augmenter le taux d'endométrites (NP2).

**Tableau 73.** Méta-analyses corticoïdes *versus* placebo.

Auteur	Interventions	Résultats
Ohlsson, 1989 (328) 5 études 564 femmes	Corticothérapie (N = 285) ou placebo (N = 279)	Diminution non significative du taux de mortalité périnatale (4,5 % <i>versus</i> 7,3 %) Pas de différence du taux d'infections néonatales (9,8 % <i>versus</i> 6,4 %) OR 1,4 [0,81-2,47] Diminution du taux de SDR (22 % <i>versus</i> 39 %) OR 0,6 [0,49-0,80] Augmentation du taux d'endométrites (27 % <i>versus</i> 11 %, OR 2,41 [1,37-4,24])
Crowley, 1995 (327) 5 études 388 femmes RPM 26-34 SA	Corticothérapie (N = 200) ou placebo (N = 188)	Pas de différence du taux d'infections néonatales (9,0 % <i>versus</i> 10,6 %) OR 0,82 [0,42-1,60] Diminution du taux de SDR (18,2 % <i>versus</i> 33,0 %) OR 0,44 [0,32-0,60]
Pattinson, 1999 (329) 6 études 895 femmes RPM 26-34 SA	Corticothérapie (N = 453) ou pas de traitement, avec ou sans placebo (N = 442). Administration d'antibiotiques et de tocolytiques non précisée	Diminution significative du taux de mortalité périnatale (4,8 % <i>versus</i> 8,6 %) OR 0,54 [0,30-0,95] Pas de différence du taux d'infections néonatales (9,4 % <i>versus</i> 7,7 %) OR 1,23 [0,71-2,14] Diminution du taux de SDR (21,3 % <i>versus</i> 31,2 %) OR 0,59 [0,46-0,76] Pas de différence du taux de chorioamniotites (12,5 % <i>versus</i> 14,1 %) ni d'endométrites (19,6 % <i>versus</i> 12,9 %, OR 1,66 [0,97-2,83])

SDR : syndrome de détresse respiratoire. SA : semaines d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes.

### **En cas de RPM < 34 SA, la corticothérapie n'augmente pas le risque de chorioamniotite (NP1), mais pourrait augmenter celui d'endomérite (NP2).**

#### — *Rôle de la corticothérapie sur l'efficacité des antibiotiques en cas de RPM < 34 SA*

Du fait du rôle immunosuppresseur des corticoïdes, il existe une réticence à leur utilisation en cas de rupture prématurée des membranes où le risque infectieux maternel et fœtal est majoré. Afin d'évaluer l'effet de la prescription simultanée d'antibiotiques et de corticoïdes en cas de RPM avant 34 SA, une étude a comparé 2 méta-analyses (330) :

- l'une, déjà publiée (310), regroupant 7 études randomisées (657 patientes) avec antibiothérapie *versus* placebo, sans tocolyse ni corticoïdes ;
  - l'autre regroupant 5 études randomisées (509 patientes) avec antibiothérapie *versus* placebo, dans lesquelles la prescription de corticoïdes était systématique ou orientée.
- Les paramètres étudiés étaient les taux de chorioamniotites, endométrites du *post-partum*, infections néonatales prouvées, syndrome de détresse respiratoire, hémorragies intraventriculaires et entérocolites ulcéro-nécrosantes.
- Une régression logistique a été effectuée pour évaluer l'influence des corticoïdes sur les effets de l'antibiothérapie (tableau 74).

**Tableau 74.** Rôle de la corticothérapie sur les effets bénéfiques de l'antibiothérapie en cas de RPM < 34 SA (310, 330).

Analyses univariées	Chorioamniotite	Endométrite	Sepsis néonatal	Hémorragie intraventriculaire
Effet de l'antibiothérapie dans toutes les études	OR = 0,53 p = 0,0001	OR = 0,64 p = 0,048	OR = 0,56 p = 0,01	OR = 0,59 p = 0,007
Effet de l'antibiothérapie dans les études sans corticothérapie	OR = 0,37 p = 0,0001	OR = 0,03 p = 0,03	OR = 0,27 p = 0,002	OR = 0,48 p = 0,02
Effet de l'antibiothérapie dans les études avec corticothérapie	OR = 0,88 p = 0,57	OR = 0,83 p = 0,56	OR = 0,84 p = 0,55	OR = 0,68 p = 0,14

Dans ces études, la prescription de corticoïdes n'était pas homogène mais ceux-ci semblent diminuer l'effet bénéfique des antibiotiques. Toutefois, les bénéfices de la corticothérapie sont tels sur le plan de la mortalité et de la morbidité respiratoire néonatales que ce bénéfice l'emporte largement sur le risque infectieux potentiel (avis d'experts).

### VII.3.3. Choix du protocole antibiotique

Peu d'études ont comparé les différents protocoles antibiotiques au cours de la RPM. Les plus utilisés sont les dérivés de l'ampicilline (tableau 75).

**Tableau 75.** Comparaison ampicilline + sulbactam *versus* ampicilline dans le traitement de la RPM < 34 SA.

Auteur	Intervention	Résultats
Lovett, 1997 (323), USA N = 75 RPM 23-35 SA Unique Exclusion si antibiothérapie en cours, allergie ou maturité pulmonaire	Ampicilline + sulbactam 6 g/j IV x 3 j puis amoxicilline + acide clavulanique 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 38) ou ampicilline 8 g/j IV pendant 3 j puis amoxicilline 1,5 g/j <i>per os</i> jusqu'à l'accouchement (N = 37) Tocolyse et corticoïdes pour toutes les patientes	Pas de différence du taux de mortalité périnatale, de sepsis néonataux, de prolongation de la grossesse ou du taux d'infections maternelles
Lewis, 1995 (331), USA N = 53 RPM 25-35 SA Exclusion si allergie ou maturité pulmonaire	Prélèvement vaginal à l'entrée et traitement approprié (32 % GBS+, 34 % CT+, 5 % NG+) Pas de corticoïdes ni de tocolyse, ampicilline-sulbactam 3 g/6 h pendant 7 jours (N = 25) ou ampicilline : 2 g/6 h pendant 7 jours (N = 28)	Augmentation du délai inclusion-accouchement (p = 0,03) et diminution du taux de ventilation > 72 h (p = 0,01) dans le groupe sulbactam



**Tableau 75 (suite).** Comparaison ampicilline + sulbactam *versus* ampicilline dans le traitement de la RPM < 34 SA.

Auteur	Intervention	Résultats
Kenyon, 2001 (332), USA N = 4 826 RPM 31-32 SA 75 % corticoïdes	Antibiotiques <i>per os</i> 4 fois/j pendant 10 j érythromycine 250 mg + placebo (N = 1 197) ou amoxicilline 250 mg + acide clavulanique 125 mg + placebo (N = 1 212) ou les deux antibiotiques (N = 1 192) ou les 2 placebo (N = 1 125)	Pas de différence entre les 4 groupes du taux d'infections néonatales Augmentation significative du taux d'ECUN prouvée dans les groupes avec acide clavulanique (1,8 % <i>versus</i> 0,7 %, p = 0,0005)

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante. GBS : streptocoque du groupe B. CT : *Chlamydia trachomatis*. NG : *Neisseria gonorrhoeae*. RPM : rupture prématurée des membranes. SA : semaines d'aménorrhée.

En l'absence d'études suffisantes comparant divers protocoles antibiotiques, il est difficile d'établir des recommandations. Toutefois,

- les dérivés de la pénicilline A ont fait la preuve de leur efficacité (NP1) ;
- l'adjonction d'un inhibiteur des bêta-lactamases ne diminue pas le taux d'infections (NP2) et ne permet de couvrir que moins de 20 % d'entérobactéries supplémentaires. Elle augmente de plus le risque de survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (NP1) ;
- en cas d'allergie à la pénicilline, l'érythromycine peut être utilisée. Il n'existe pas de données dans la littérature sur la durée optimale de cette antibiothérapie. Il paraît légitime d'attendre le résultats des cultures et d'interrompre l'antibiothérapie en l'absence de signe clinique ou biologique d'infection maternelle ou fœtale.

#### VII.3.4. Intérêt de la tocolyse

L'emploi des médicaments tocolytiques en cas de RPM avant 34 SA est courant en France pour tenter de retarder la survenue de l'accouchement. Dans notre pays, elle fait le plus souvent appel aux bêta-mimétiques et aux inhibiteurs calciques. Elle n'a toutefois pas fait la preuve de son efficacité (*tableau 76*).

**Tableau 76.** Intérêt de la tocolyse en cas de RPM avant 34 SA.

Auteur	Interventions	Résultats
Levy, 1985 (333) N = 42 RPM 25-34 SA	Ritodrine 10 mg/4 h jusqu'à l'entrée en travail (N = 21) ou pas de traitement (N = 21)	Augmentation de la durée moyenne de prolongation de la grossesse dans le groupe tocolyse (236,1 ± 292,5 h <i>versus</i> 88,2 ± 60,3 h, p = 0,03)
Garite, 1987 (334) N = 79 RPM 25-31 SA	Exclusion des femmes en travail Expectative avec tocolyse par ritrodine IV si col utérin ≥ 3/20 min, puis relais <i>per os</i> (N = 39) Expectative sans tocolyse (N = 40)	Pas de différence du délai inclusion- accouchement, ni de la morbidité maternelle.
How, 1998 (335) N = 145 RPM 24-34 SA Exclusion chorioamniotite ou souffrance fœtale	Antibiotiques et corticoïdes jusqu'au résultat du prélèvement vaginal fait à l'entrée Tocolyse par sulfate de magnésie (6 g puis 1-2 g/j) si (N = 78) ou pas de traitement (N = 67) ou	Pas de différence du délai moyen inclusion-accouchement, du taux de chorioamniotites ni d'infections néonatales

RPM : rupture prématurée des membranes. SA : semaines d'aménorrhée.



### VII.3.5. En cas de cerclage du col

Une étude rétrospective (336) a comparé le pronostic obstétrical après RPM entre 24 et 32 SA entre :

- un groupe de femmes ayant bénéficié en début de grossesse d'un cerclage prophylactique par bandelette, enlevé lors de la RPM (Groupe C-, N = 20) ;
- un groupe de femmes ayant bénéficié en début de grossesse d'un cerclage prophylactique par bandelette, non enlevé lors de la RPM (Groupe C+, N = 10). La décision d'enlever ou non le cerclage en cas de RPM était laissée au choix du praticien responsable ;
- un groupe témoin (Groupe T) de femmes non cerclées présentant une RPM entre 24 et 32 SA (inclusion de la première patiente présentant ces caractéristiques, hospitalisée après chaque inclusion d'une femme cerclée).

L'analyse rétrospective des données a montré que le fait d'enlever le cerclage augmentait les risques d'accouchement dans les 24 heures (6/20 (30 %) dans le groupe C- contre 0 dans les deux autres,  $p < 0,001$ ), mais que le fait de le laisser en place augmentait la mortalité néonatale (7/10 dans le groupe C+ contre 2/20 dans le groupe C- et 1/31 dans le groupe T,  $p < 0,001$ ).

Les auteurs concluent qu'il vaut mieux enlever le cerclage en cas de RPM. Toutefois, il s'agit d'une étude non contrôlée avec un effectif faible.

---

## **PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES**

---

- 1- **Étude comparative de l'efficacité sur le taux d'infections maternelles et néonatales du déclenchement du travail *versus* l'expectative sous antibiotiques en cas de rupture prématurée des membranes entre 34 et 37 SA.**
- 2- **Évaluation de la faisabilité et de l'efficacité du dépistage systématique du portage de streptocoque du groupe B au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse pour diminuer le taux d'infections néonatales.**
- 3- **Évaluation de l'intérêt en pratique clinique du prélèvement endocervical en cas de rupture prématurée des membranes pour le diagnostic de chorioamniotite.**
- 4- **Évaluation de l'impact infectieux du portage vaginal asymptomatique d'*Escherichia coli* lors des accouchements à terme sans facteur de risque.**
- 5- **Étude de la flore vaginale pour définir qualitativement et quantitativement ce que l'on peut considérer comme un portage vaginal d'*E. coli* à risque infectieux materno-foetal.**
- 6- **Étude du retentissement de l'antibioprophylaxie maternelle *per-partum* de l'infection à streptocoque du groupe B sur la prise en charge néonatale.**

---

## RÉFÉRENCES

---

1. Vial Courmont M, Arnaud F, Guibert M, Lacaze Masmonteil T. Épidémiologie de l'infection bactérienne materno-fœtale : expérience d'un centre périnatal. *J Pédiatr Puériculture* 2000;13(Suppl 1):4-9.
2. Aujard Y. Épidémiologie des infections néonatales bactériennes primitives. *Arch Pédiatr* 1998;5:200S-3.
3. Wu YW, Colford MJ. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-24.
4. Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000;36:293-6.
5. Resch B, Volvaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000;159:663-70.
6. De Benoist AC, Laurent E, Goulet V. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B en France en 1997 : évolution 1991-1997. *BEH* 1999;15:57-9.
7. Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity - a review. *Arch Gynecol Obstet* 1990;247:1-13.
8. Simoes JA, Giraldo PC, Faundes A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6:129-33.
9. Screening for chlamydial infection - including ocular prophylaxis in newborns. In: *Guide to clinical preventive services*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1996. p. 325-34.
10. Henry-Suchet J, Sluzhinska A, Serfaty D. *Chlamydia trachomatis* : faut-il dépister ou traiter systématiquement? Revue de la littérature et estimation coût/bénéfice en France. *Contracep Fertil Sex* 1998;26:151-8.
11. Jonsdottir K, Geirsson RT, Steingrímsson O, Olafsson JH, Stefánsdóttir S. Reduced prevalence of cervical *Chlamydia* infection among women requesting termination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:438-41.
12. Goulet V, Laurent E, Bianchi A. Les chlamydioses uro-génitales en France en 1997. Réseau RENACHLA. *BEH* 1999;16:61-3.
13. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update Software; 2001.
14. Brocklehurst P. Interventions for treating gonorrhoea in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update Software; 2001.
15. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Infections cervico-vaginales et grossesse (1997). *Recommandations pour la pratique clinique*. Available from <http://www.cngof.asso.fr>.
16. Jacqui P, Sedallian A. Rôle des mycoplasmes dans la pathologie du dernier mois de gestation et du *post-partum*. Étude prospective de 577 grossesses. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1992;87:135-44.

17. Segonds C, Francoual D, Assemekang B, Ioan A. Mycoplasmes et grossesse : étude préliminaire. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)* 1992;21:385-92.
18. Gratacos E, Figueras F, Barranco M, Ros R, Andreu A, Alonso PL, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and correlation of clinical to Gram stain diagnostic criteria in low risk pregnant women. *Eur J Epidemiol* 1999;15:913-6.
19. Cristiano L, Rampello S, Noris C, Valota V. Bacterial vaginosis: prevalence in an Italian population of asymptomatic pregnant women and diagnostic aspects. *Eur J Epidemiol* 1996;12:383-90.
20. Alfa MJ, Embree JE, Degagne P, Olson N, Lertzman J, Macdonald KS, et al. Transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to full and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:341-5.
21. Abele-Horn M, Peters J, Genzel-Boroviczeny O, Wolff C, Zimmermann A, Gottschling W. Vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. *Infection* 1997;25:286-91.
22. Horowitz S, Landau D, Shinwell ES, Zmora E, Dagan R. Respiratory tract colonization with *Ureaplasma urealyticum* and bronchopulmonary dysplasia in neonates in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:847-51.
23. Petitjean J, Bonnin F, Voirin J, Freymuth F, Laloum D. Étude prospective de l'infestation à mycoplasmes dans une unité de néonatalogie. *Ann Pédiatr (Paris)* 1993;40:5-11.
24. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr* 1995;127:640-4.
25. Iles R, Lyon A, Ross P, McIntosh N. Infection with *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* and the development of chronic lung disease in preterm infants. *Acta Paediatrica* 1996;85:482-4.
26. Da Silva O, Gregson D, Hammerberg O. Role of *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis* in development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:364-9.
27. Abele-Horn M, Genzel-Boroviczeny O, Uhlig T, Zimmermann A, Peters J, Scholz M. *Ureaplasma urealyticum* colonization and bronchopulmonary dysplasia: a comparative prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1998;157:1004-11.
28. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL. Role of *Ureaplasma urealyticum* in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 1999;81:F162-7.
29. Harstall C, Corabian P, Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Diagnostic tests for vaginosis/vaginitis. Edmonton (CA): AHFMR; 1998.
30. Pybus V, Onderdonk AB. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 1999;1:285-92.
31. McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1465-73.
32. Krohn MA, Hillier SL, Lee M-L, Rabe LK, Eschenbach DA. Vaginal bacteroides species are associated with an increased rate

of preterm delivery among women in preterm labor. *J Infect Dis* 1991;164:88-93.

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

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

35. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol* 1994;32:176-86.

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

37. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:157-67.

38. 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. *N Engl J Med* 1995;333:1737-42.

39. Krohn MA, Thwin SS, Rabe LK, Brown Z, Hillier SL. Vaginal colonization by *Escherichia coli* as a risk factor for very low birth weight delivery and other perinatal complications. *J Infect Dis* 1997;175:606-10.

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

41. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update Software; 2001.

42. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1391-7.

43. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;342:534-40.

44. Guise JM, Aickin M, Helfand M, Peipert J, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy : a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95(Suppl 4):7S.

45. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1527-31.

46. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis : a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:345-9.

47. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995;333:1732-6.

48. Mayaud P, Uledi E, Cornelissen J, Ka-Gina G, Todd J, Rwakatare M, et al. Risk scores to detect cervical infections in urban antenatal clinic attenders in Mwanza,

- Tanzania. *Sex Transm Inf* 1998;74(Suppl 1):S139-46.
49. Stray-Pedersen B. Is screening for genital infections in pregnancy necessary? *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;164:116-20.
50. Kovács L, Nagy E, Berbik I, Mészáros G, Deák J, Nyári T. The frequency and the role of *Chlamydia trachomatis* infection in premature labor. *Int J Gynecol Obstet* 1998;62:47-54.
51. Tadmor OP, Shaia M, Rosenman H, Livshin Y, Choukroun C, Barr I, et al. Pregnancy outcome in serologically indicated active *Chlamydia trachomatis* infection. *Isr Med J* 1993;29:280-4.
52. Ryan GM, Abdella TN, McNeeley SG, Baselski VS, Drummond DE. *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:34-9.
53. Cohen L, Veille JC, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA* 1990;263:3160-3.
54. Catlin BW. *Gardnerella vaginalis* : characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:213-37.
55. Quentin R. Flores bactériennes génitales chez la femme enceinte. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)* 1997;26:9-12.
56. Schlegel L, Sissia G, Fremaux A, Geslin P. Portage et infections génitales à pneumocoque chez la femme enceinte : un risque majeur pour l'enfant. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)* 1999;28:179-80.
57. Royce RA, Jackson TP, Thorp JMJ, Hillier SL, Rabe LK, Pastore LM, et al. Race/ethnicity, vaginal flora patterns, and pH during pregnancy. *Sex Transm Dis* 1999;26:96-102.
58. Schonheyder H, Ebbesen F, Grunnet N, Ejlersen T. Non-capsulated *Haemophilus influenzae* in the genital flora of pregnant and post-puerperal women. *Scand J Infect Dis* 1991;23:183-7.
59. Horowitz S, Horowitz J, Mazor M, Porath A, Glezerman M. *Ureaplasma urealyticum* cervical colonization as a marker for pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;48:15-9.
60. Engel K, Trunzer P, Schmidt W, Sonntag HG. Bacteriological examinations of the genital tract in prenatal care. Dynamics and clinical aspects. *Int J Feto Matern Med* 1990;3:19-28.
61. Mandar R, Mikelsaar M. Vaginal microflora during pregnancy. *Alpe Adria Microbiol J* 1996;1:41-50.
62. Sherman DJ, Tovbin J, Lazarovich T, Avrech O, Reif R, Hoffmann S, et al. Chorioamnionitis caused by Gram-negative bacteria as an etiologic factor in preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:417-23.
63. Mardh PA. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1163-8.
64. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990;12:856-72.
65. Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP, Gibbs RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:938-44.
66. Emmerson J, Gunputrao A, Hawkswell J, Dexter A, Sykes R, Searle S, et al. Sampling

- for vaginal candidosis: how good is it? Int J STD AIDS 1994;5:356-8.
67. Stary A. Genital candidosis. Curr Probl Dermatol 1996;24:40-99.
68. Metzger GD. Laboratory diagnosis of vaginal infections. Clin Lab Sci 1988;11:47-52.
69. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis : diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983;74:14-22.
70. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. J Clin Microbiol 1983;18:170-7.
71. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991;29:297-301.
72. Thomason JL, Anderson RJ, Gelbart SM, Osypowski PJ, Scaglione NJ, el Tabbakh G, et al. Simplified Gram stain interpretive method for diagnosis of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1992;167:16-9.
73. Carr PL, Felsenstein D, Friedman RH. Evaluation and management of vaginitis. J Gen Intern Med 1998;13:335-46.
74. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:1-102.
75. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1993;169:455-9.
76. McCoy MC, Katz VL, Kuller JA, Killam AP, Livengood CH. Bacterial vaginosis in pregnancy: an approach for the 1990s. Obstet Gynecol Survey 1995;50:482-8.
77. Reed BD, Eyster A. Vaginal infections : diagnosis and management. Am Fam Physician 1993;47:1805-16.
78. Rosenstein IJ, Morgan DJ, Sheehan M, Lamont RF, Taylor-Robinson D. Bacterial vaginosis in pregnancy: distribution of bacterial species in different Gram-stain categories of the vaginal flora. J Med Microbiol 1996;45:120-6.
79. Sobel JD. Vaginitis. N Engl J Med 1997;337:1896-903.
80. Priestley CJF, Kinghorn GR. Bacterial vaginosis. Br J Clin Pract 1996;50:331-4.
81. Asbill KK, Higgins RV, Bahrani-Mostafavi Z, Vachris JC, Kotrotsios SH, Elliot MC, et al. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* colonization of the gravid cervix. Am J Obstet Gynecol 2000;183:340-6.
82. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. Clin Microbiol Rev 1997;10:160-84.
83. Bianchi A, Bogard M, Cessot G, Bohbot JM, Malkin JE, Alonso JM. Kinetics of *Chlamydia trachomatis* clearance in patients with azithromycin, as assessed by first void urine testing by PCR and transcription-mediated amplification. Sex Transm Dis 1998;25:366-7.
84. Allery A, Bebear C, De Barbeyrac B. Diagnostic moléculaire des infections à *Chlamydia trachomatis*. Réf Gynécol Obstét 1999;6:18-24.
85. Biro FM, Reising SF, Doughman JA, Kollar LM, Rosenthal SL. A comparison of diagnostic methods in adolescent girls with and without symptoms of *Chlamydia*

- urogenital infection. *Pediatrics* 1994;93:476-80.
86. Chernesky MA, Jang D, Lee H, Burczak D, Hu H, Sellors J. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections in men and women by testing first-void urine by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1994;32:2682-5.
87. Wiesenfeld HC, Uhrin M, Dixon BW, Sweet RL. Diagnosis of male *Chlamydia trachomatis* urethritis by polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 1994;21:268-71.
88. Clarke LM, Sierra MF, Daidone BJ, Lopez N, Covino JM, McCormack WM. Comparison of the Syva Microtrak enzyme immunoassay and Gen-Probe PACE 2 with cell culture for diagnosis of cervical *Chlamydia trachomatis* infection in a high-prevalence female population. *J Clin Microbiol* 1993;31:968-71.
89. Warren R, Dwyer B, Plackett M, Petit K, Baker AM, Rizvi N. Comparative evaluation of detection assays for *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 1993;31:1663-6.
90. Altaie SS, Meier FA, Centor RM, Wakabongo M, Toksoz D, Harvey KM, et al. Evaluation of two ELISA's for detecting *Chlamydia trachomatis* from endocervical swabs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:579-86.
91. Mills RD, Young A, Cain K, Blair TM, Sitorius MA, Woods GL. Chlamydiazyme plus blocking assay to detect *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens. *Am J Clin Pathol* 1992;97:209-212.
92. Van Dyck E, Samb N, Sarr AD, Van de Velden L, Moran J, Mboup S, et al. Accuracy of two enzyme immunoassays and cell culture in the detection of *Chlamydia trachomatis* in low and high risk populations in Senegal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:527-34.
93. Genc M, Stary A, Bergman S, Mardh PA. Detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine collected from men and women attending a venereal clinic. *APMIS* 1991;99:455-9.
94. Kluytmans JAJW, Niesters HGM, Mouton JW, Quint WGV, Ijpeelaar JAJ, Van Rijsoort JH, et al. Performance of a nonisotopic DNA probe for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J Clin Microbiol* 1991;29:2685-9.
95. Moncada J, Schachter J, Bolan G, Nathan J, Shafer MA, Clark A, et al. Evaluation of Syva's enzyme immunoassay for the detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:663-8.
96. Chan EL, Brandt K, Horsman GB. A 1-year evaluation of Syva Microtrak *Chlamydia* enzyme immunoassay with selective confirmation by direct fluorescent-antibody assay in a high-volume laboratory. *J Clin Microbiol* 1994;32:2208-11.
97. Skulnick M, Chua R, Simor AE, Low DE, Khosid HE, Fraser S, et al. Use of the polymerase chain reaction for the detection of *Chlamydia trachomatis* from endocervical and urine specimens in an asymptomatic low-prevalence population of women. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;20:195-201.
98. Thomas BJ, McLeod EJ, Hay PE, Horner PJ, Taylor-Robinson D. Limited value of two widely used enzyme immunoassays for detection of *Chlamydia trachomatis* in women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:651-5.
99. Gaydos CA, Reichart CA, Long JM, Welsh LE, Neumann TM, Hook EW, et al. Evaluation of Syva enzyme immunoassay for detection of *Chlamydia trachomatis* in genital specimens. *J Clin Microbiol* 1990;28:1541-4.



100. Altwegg M, Burger D, Lauper U, Schar G. Comparison of Gen-Probe PACE 2, Amplicor Roche, and a conventional PCR for the detection of *Chlamydia trachomatis* in genital specimens. *Med Microbiol Lett* 1994;3:181-7.
101. Blanding J, Hirsch L, Stranton N, Wright T, Aarnaes S, De la Maza LM, et al. Comparison of the Clearview *Chlamydia*, the PACE 2 assay, and culture for detection of *Chlamydia trachomatis* from cervical specimens in a low-prevalence population. *J Clin Microbiol* 1993;31:1622-5.
102. Hosein IK, Kaunitz AM, Craft SJ. Detection of cervical *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* with deoxyribonucleic acid probe assays in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:588-91.
103. Limberger RJ, Biega R, Evancoe A, McCarthy L, Slivienski L, Kirkwood M. Evaluation of culture and the Gen-Probe PACE 2 assay for detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens transported to a state health laboratory. *J Clin Microbiol* 1992;30:1162-6.
104. Iwen PC, Blair TMH, Woods GL. Comparison of the Gen-Probe PACE 2 system, direct fluorescent antibody, and cell culture for detecting *Chlamydia trachomatis* in cervical specimens. *Am J Clin Pathol* 1991;95:578-82.
105. Lees MI, Newman DM, Garland SM. Comparison of DNA probe assay with culture for the detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Med Microbiol* 1991;35:159-61.
106. Yang LI, Panke ES, Leist PA, Fry RJ, Lee RF. Detection of *Chlamydia trachomatis* endocervical infection in asymptomatic and symptomatic women : comparison of deoxyribonucleic acid probe test with tissue culture. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1444-53.
107. Bianchi AC, Scieux C, Brunat N, Vexiau D, Kermanach M, Pezin P, et al. An evaluation of the polymerase chain reaction Amplicor *Chlamydia trachomatis* in male urine and female urogenital specimens. *Sex Transm Dis* 1994;21:196-200.
108. Mahony JB, Luinstra KE, Sellors JW, Pickard L, Chong S, Jang D, et al. Role of confirmatory PCRs in determining performance of *Chlamydia* Amplicor PCR with endocervical specimens from women with a low prevalence of infection. *J Clin Microbiol* 1994;32:2490-3.
109. Bass CA, Jungking DL, Silverman NS, Bondi JM. Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens. *J Clin Microbiol* 1993;31:2648-53.
110. Bassiri M, Hu HY, Domeika MA, Burczak J, Svensson LO, Lee HH, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from women by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1995;33:898-900.
111. Lee HH, Chernesky MA, Schachter J, Burczak JD, Andrews WW, Muldoon S, et al. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. *Lancet* 1995;345:213-6.
112. Schachter J, Stamm WE, Quinn TC, Andrews WW, Burczak JD, Lee HH. Ligase chain reaction to detect *Chlamydia trachomatis* infection of the cervix. *J Clin Microbiol* 1994;32:2540-3.
113. Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C. Précis de bactériologie clinique. Paris: ESKA; 2000.

114. Crotchfelt KA, Welsh LE, De Bonville D, Rosenstraus M, Quinn TC. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in genitourinary specimens from men and women by a coamplification PCR assay. *J Clin Microbiol* 1997;35:1536-40.
115. Hook EW, Ching SF, Stephens J, Hardy KF, Smith KR, Lee HH. Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* infections in women by using the ligase chain reaction on patient obtained vaginal swabs. *J Clin Microbiol* 1997;35:2129-32.
116. Lewis JS, Fakile O, Foss E, Legarza G, Leskys A, Lowe K, et al. Direct DNA probe assay for *Neisseria gonorrhoeae* in pharyngeal and rectal specimens. *J Clin Microbiol* 1993;31:2783-5.
117. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, McDonald PJ. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994;84:343-8.
118. Berrebi A. Antibiotiques et vaginoses bactériennes. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1993;88:215-7.
119. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez RA, Rodriguez PE. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179-82.
120. Burtin P, Taddio A, Aribumu O. Safety of metronidazole in pregnancy : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-9.
121. Mercer BM, Ramsey RD, Sibai BM. Prenatal screening for group B Streptococcus. II. Impact of antepartum screening and prophylaxis on neonatal care. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:842-6.
122. Hall RT, Barnes W, Krishnan L, Harris DJ, Rhodes PG, Fayez J, et al. Antibiotic treatment of parturient women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:630-4
123. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1062-5.
124. Lewin EB, Amstey MS. Natural history of group B streptococcus colonization and its therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:512-5.
125. Davies HD, Wang EEL. Screening for chlamydial infection. *CMAJ* 1996;154:1631-44.
126. Linnemann CC, Heaton CL, Ritchey M. Treatment of *Chlamydia trachomatis* infections : comparison of 1- and 2-g doses of erythromycin daily for seven days. *Sex Transm Dis* 1987;14:102-6.
127. Miller JM. Efficacy and tolerance of single-dose azithromycin for treatment of chlamydial cervicitis during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;3:189-92.
128. Magat AH, Alger LS, Nagey DA, Hatch V, Lovchik JC. Double-blind randomized study comparing amoxicillin and erythromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:745-9.
129. Alary M, Joly JR, Moutquin JM, Mondor M, Boucher M, Fortier A, et al. Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. *Lancet* 1994;344:1461-5.
130. Turrentine MA, Newton ER. Amoxicillin or erythromycin for the treatment

of antenatal chlamydial infection: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;86:1021-5.

131. Bush MR, Rosa C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:61-3.

132. Rosenn MF, Macones GA, Silverman NS. Randomized trial of erythromycin and azithromycin for treatment of chlamydial infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;3:241-4.

133. Edwards MS, Newman RB, Carter SG, LeBoeuf FW. Randomized clinical trial of azithromycin vs erythromycin for the treatment of chlamydia cervicitis in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;4:333-7.

134. Adair CD, Gunter M, Stovall TG, McElroy G, Veille JC, Ernest JM. *Chlamydia* in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998;91:165-8.

135. Wehbeh HA, Ruggeirio RM, Shahem S, Lopez G, Ali Y. Single-dose azithromycin for *Chlamydia* in pregnant women. *J Reprod Med* 1998;43:509-14.

136. McCormack WM, Rosner B, Lee YH, Munoz A, Charles D, Kass EH. Effect of birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987;69:202-7.

137. Antsaklis A, Daskalakis G, Michalas S, Aravantinos D. Erythromycin treatment for subclinical *Ureaplasma urealyticum* infection in preterm labor. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:89-92.

138. Ogasawara KK, Goodwin TM. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1999;8:12-6.

139. Cavenee MR, Farris JR, Spalding TR, Barnes DL, Castaneda YS, Wendel GD. Treatment of gonorrhea in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:33-8.

140. Ramus R, Mayfield J, Wendel G. Evaluation of the current CDC recommended treatment guidelines for gonorrhea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:409.

141. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.

142. Lejeune C, Floch-Tudal C, Montamat S, Jaby-Sergent MP. Conduite à tenir face à une colonisation materno-infantile à streptocoques du groupe B. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 1999;2:47-54.

143. Roy Niox Chateau F. Prévalence du portage du streptocoque du groupe B dans la population tourangelle. Étude prospective sur 1 041 femmes enceintes. Variations et pouvoir pathogène. Tours: Université François-Rabelais; 1996.

144. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e77.

145. Bobitt JR, Damato JD, Sakakini J. Perinatal complications in group B streptococcal carriers: a longitudinal study of prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:711-7.

146. Iams JD, O'Shaughnessy R. Antepartum versus intrapartum selective screening for maternal group B streptococcal colonization. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:153-6.

147. Allardice JG, Baskett TF, Seshia MM, Bowman N, Malazdrewicz R. Perinatal group B streptococcal colonization and infection. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:617-20.

148. Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC, Mantilla G, Baer H, Spellacy WN. Rectal colonization with group B streptococcus : relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis* 1977;135:308-12.
149. Dillon HC, Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1982;145:794-9.
150. Kontnick CM, Edberg SC. Direct detection of group B streptococci from vaginal specimens compared with quantitative culture. *J Clin Microbiol* 1990;28:336-9.
151. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983;148:802-9.
152. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus : longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis* 1978;137:524-30.
153. Yancey MK, Clark P, Armer T, Duff P. Use of a DNA probe for the rapid detection of group B streptococci in obstetric patients. *Obstet Gynecol* 1993;81:635-40.
154. Park CH, Ruprai D, Vandell NM, Hixon DL, Mecklenburg FE. Rapid detection of group B streptococcal antigen from vaginal specimens using a new Optical ImmunoAssay technique. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:125-8.
155. Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979;95:437-43.
156. Carroll KC, Ballou D, Varner M, Chun H, Traver R, Salyer J. Rapid detection of group B streptococcal colonization of the genital tract by a commercial optical immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:206-10.
157. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease : a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987;110:31-6.
158. Anthony BF, Eisentadt R, Carter J, Kim KS, Hobel CJ. Genital and intestinal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1981;143:761-6.
159. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1354-60.
160. Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973;83:919-25.
161. Armer T, Clark P, Duff P, Saravanos K. Rapid intrapartum detection of group B streptococcal colonization with an enzyme immunoassay. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:39-43.
162. Morales WJ, Lim DV, Walsh AF. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum chemoprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:979-83.
163. Jones DE, Friedl EM, Kanarek KS, Williams JK, Lim DV. Rapid identification of pregnant women heavily colonized with group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1983;18:558-60.
164. Beachler CW, Baker CJ, Kasper DL, Fleming DK, Webb BJ, Yow MD. Group B streptococcal colonization and antibody status in lower socioeconomic parturient women. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:171-3.
165. Clark P, Armer T, Duff P, Davidson K. Assessment of a rapid latex agglutination test

for group B streptococcal colonization of the genital tract. *Obstet Gynecol* 1992;79:358-63.

166. Gibbs RS, McDuffie RS, McNabb F, Fryer GE, Miyoshi T, Merenstein G. Neonatal group B streptococcal sepsis during 2 years of a universal screening program. *Obstet Gynecol* 1994;84:496-500.

167. Embil JA, Martin TR, Hansen NH, McDonald SW. Group B beta-haemolytic streptococci in the female genital tract : a study of four clinic populations. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:783-6.

168. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665-9.

169. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. *J Infect Dis* 1999;179:1410-5.

170. Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol* 1994;84:816-9.

171. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973;82:707-18.

172. Tseng PI, Kandall SR. Group B streptococcal disease in neonates and infants. *N Y State J Med* 1974;74:2169-73.

173. Siegel JD, Cushion NB. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:692-8.

174. Pyati SP, Pildes RS, Ramamurthy RS, Jacobs N. Decreasing mortality in neonates with early-onset group B streptococcal

infection : reality of artifact. *J Pediatr* 1981;98:625-7.

175. Aber RC, Allen N, Howell JT, Wilkenson HW, Facklam RR. Nosocomial transmission of group B streptococci. *Pediatrics* 1976;58:346-53.

176. Cochi SL, Feldman RA. Estimating national incidence of group B streptococcal disease: the effect of adjusting for birth weight [letter]. *Pediatr Infect Dis J* 1983;2:414-5.

177. Payne NR, Burke BA, Day DL, Christenson PD, Thompson TR, Ferrieri P. Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:836-47.

178. Opal SM, Cross A, Palmer M, Almazan R. Group B streptococcal sepsis in adults and infants. Contrasts and comparisons. *Arch Intern Med* 1988;148:641-5.

179. Pass MA, Khare S, Dillon HC. Twin pregnancies : incidence of group B streptococcal colonization and disease. *J Pediatr* 1980;97:635-7.

180. Siegel JD, McCracken GH, Threlkeld N, DePasse BM, Rosenfeld CR. Single-dose penicillin prophylaxis of neonatal group streptococcal disease. *Lancet* 1982;1:1426-30.

181. Yagupsky P, Menegus MA, Powell KR. The changing spectrum of group B streptococcal disease in infants : an eleven-year experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:801-8.

182. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sykes RK, Hightower A, Plikaytis B, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease : results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990;162:672-7.

183. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis : a current assessment. *J Pediatr* 1992;121:428-33.
184. Philipson EH, Herson VC. Intrapartum chemoprophylaxis for group B streptococcus infection to prevent neonatal disease: who should be treated? *Am J Perinatol* 1996;13:487-90.
185. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990 : report from a multistate active surveillance system. *MMWR CDC Surveillance Summary* 1992;41:25-32.
186. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill KM, Mohle-Boetani J, Wenger JD. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:623-9.
187. Patel DM, Leblanc MH, Morrison JC. Postnatal penicillin prophylaxis and the incidence of group B streptococcal sepsis in neonates. *South Med J* 1994;87:1117-20.
188. McLaren RA, Chauhan SP, Gross TL. Intrapartum factors in early-onset group B streptococcal sepsis in term neonates: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1934-40.
189. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:381-5.
190. American Academy of Pediatrics, Committee on Infections Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;90:775-8.
191. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103:e76.
192. Group B streptococcal infections in pregnancy. *ACOG Technical Bull* 1992;170:1-5.
193. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease : a public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-24.
194. Gotoff SP, Boyer K. Combined, selective chemoprophylaxis of early onset neonatal group B streptococcal disease (GBS EOD). *Adv Exp Med Biol* 1997;418:267-8.
195. Rosenstein NE, Schuchat A. Opportunities for prevention of perinatal group B streptococcal disease: a multistate surveillance analysis. *Obstet Gynecol* 1997;90:901-6.
196. McDonald SW, Manuel FR, Embil JA. Localization of group B beta-hemolytic streptococci in the female urogenital tract. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:57-9.
197. Bourbeau PP, Heiter BJ, Figdore M. Use of Gen-Probe AccuProbe Group B streptococcus test to detect group B streptococci in broth cultures of vaginal-anorectal specimens from pregnant women: comparison with traditional culture method. *J Clin Microbiol* 1997;35:144-7.
198. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188-94.
199. Dunne WM, Holland-Staley CA. Comparison of NNA agar culture and selective broth culture for detection of group B streptococcal colonization in women. *J Clin Microbiol* 1998;36:2298-300.

200. Carey JC, Klebanoff MA, Regan JA. Evaluation of the Gram stain as a screening tool for maternal carriage of group B beta-hemolytic streptococci. *Obstet Gynecol* 1990;76:693-7.
201. Thermo BioStar™ STEP B OIA package insert, 1995.
202. Bergeron MG, Ke D, Ménard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med* 2000;343:175-9.
203. Nguyen TM, Gauthier DW, Myles TD, Nuwayhid BS, Viana MA, Schreckenberger PC. Detection of group B streptococcus: comparison of an optical immunoassay with direct plating and broth-enhanced culture methods. *J Matern Fetal Med* 1998;7:172-6.
204. Auvray C, Decaux J, Deliege R, Delesalle S, Reveil JC. Intérêt d'une technique rapide de dépistage vaginal du portage de streptocoque du groupe B au cours des grossesses à risque. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:494-6.
205. Song JY, Lin LL, Shott S, Kimber N, Tangora J, Cohen A, et al. Evaluation of the Strep B OIA test compared to standard culture methods for detection of group B streptococci. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:202-5.
206. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2001.
207. Easmon CSF, Hastings MJG, Deeley J, Bloxham B, Rivers RPA, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:633-5.
208. Matorras R, Garcia-Perea A, Omeñaca F, Diez-Enciso M, Madero R, Usandizaga JA. Intrapartum chemoprophylaxis of early-onset group B streptococcal disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:57-62.
209. Garland SM, Fliegner JR. Group B streptococcus (GBS) and neonatal infections: the case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:119-22.
210. Poulain P, Betremieux P, Donnio PY, Proudhon JF, Karege G, Giraud JR. Selective intrapartum anti-bioprophylaxy of group B streptococci infection of neonates : a prospective study in 2454 subsequent deliveries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:137-40.
211. Jeffery HE, Moses Lahra M. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. *Pediatrics* 1998;101:e2.
212. Truong V, Yancey MK, Lentz SL. Reduction of early-onset group B streptococcal sepsis with universal screening and intrapartum antimicrobial therapy for preterm and colonized term parturients. *Obstet Gynecol* 2000;95:8S.
213. Brozanski BS, Jones JG, Krohn MA, Sweet RL. Effect of a screening-based prevention policy on prevalence of early-onset group B streptococcal sepsis. *Obstet Gynecol* 2000;95:496-501.
214. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
215. De Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-4.

216. Ohlsson A, Myhr TL. Intrapartum chemoprophylaxis of perinatal group B streptococcal infections: a critical review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:910-7.
217. Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease : intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet Gynecol* 1989;73:583-7.
218. Allen UD, Navas L, King SM. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 1993;149:1659-65.
219. Amstey MS, Gibbs RS. Is penicillin G a better choice than ampicillin for prophylaxis of neonatal group B streptococcal infections ? *Obstet Gynecol* 1994;84:1058-9.
220. American Academy of Pediatrics, Committee on Infections Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997;99:1-10.
221. Bloom SL, Cox SM, Bawdon RE, Gilstrap LC. Ampicillin for neonatal group B streptococcal prophylaxis: how rapidly can bactericidal concentrations be achieved ? *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:974-6.
222. Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B streptococcus : impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:310-4.
223. Rouse DJ, Andrews WW, Lin F-Y, Mott CW, Ware JC, Philips JB. Antibiotic susceptibility profile of group B streptococcus acquired vertically. *Obstet Gynecol* 1998;92:931-4.
224. Fitoussi F, Loukil C, Gros I, Clermont O, Mariani P, Bonacorsi S, et al. Mechanisms of macrolide resistance in clinical group B streptococci isolated in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1889-91.
225. Heim K, Alge A, Marth C. Anaphylactic reaction to ampicillin and severe complication in the fetus [letter]. *Lancet* 1991;337:859-60.
226. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:879-83.
227. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:816-21.
228. Kurkinen-Raty M, Koivisto M, Jouppila P. Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;92:408-15.
229. Morales WJ, Talley T. Premature rupture of membranes at < 25 weeks : a management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:503-7.
230. Major CA, Kitzmiller JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:838-44.
231. Berardi JC, Colau JC, Engelmann P, Botto JN, Vige P, Robichez B. Étude de la colonisation bactérienne du liquide amniotique prélevé par amniocentèse en cas de rupture prématurée des membranes. Étude prospective multicentrique. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)* 1995;24:69-73.
232. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:135-76.



233. Rusin P, Adam RD, Peterson EA, Ryan KJ, Sinclair NA, Weinstein L. *Haemophilus influenzae* : an important cause of maternal and neonatal infections. *Obstet Gynecol* 1991;77:92-6.
234. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates : a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.
235. Gibbs RS. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:460-2.
236. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990;75:52-8.
237. Watts DH, Eschenbach DA, Kenny GE. Early post partum endometritis : the role of bacteria, genital microplasmas, and *Chlamydia trachomatis*. *Obstet Gynecol* 1989;73:52-60.
238. French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:344-68.
239. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.
240. Kimberlin DF, Andrews WW. Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 1998;22:242-50.
241. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:75-80.
242. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982;59:539-45.
243. Cotton DB, Gonik B, Bottom SF. Conservative versus aggressive management of preterm rupture of membranes. A randomized trial of amniocentesis. *Am J Perinatol* 1984;1:322-4.
244. Broekhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for Gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:316-21.
245. Feinstein SJ, Vintzileos AM, Lodeiro JG, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. Amniocentesis with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1986;68:147-52.
246. Romero R, Emanian M, Quintero R, Hobbins JC, Mazor M, Edberg S. The value and limitations of the Gram stain examination in the diagnosis of intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:114-9.
247. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:661-6.
248. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8.
249. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intra-amniotic infection in low birth weight infants. *J Infect Dis* 1988;157:113-7.
250. Gibbs RS, Weiner MH, Walmer K, St Clair PJ. Microbiologic and serologic studies of *Gardnerella vaginalis* in intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1987;70:187-90.

251. Blanco JD, Gibbs RS, Malherbe H, Strickland-Cholmley M, St Clair PJ, Castaneda YS. A controlled study of genital mycoplasma in amniotic fluid from patients with intra-amniotic infection. *J Infect Dis* 1983;147:650-3.
252. Audibert F. Diagnostic de l'infection en cas de rupture prématurée des membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:635-41.
253. Coultrip L, Grossman JH. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1231-42.
254. Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1092-5.
255. Vintzileos AM, Knuppel RA. Fetal biophysical assessment in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:45-58.
256. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6 and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839-51.
257. Font GE, Gauthier DW, Meyer WJ, Myles TD, Janda W, Bieniarz A. Catalase activity as a predictor of amniotic fluid culture results in preterm labor or premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1995;85:656-8.
258. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:54-9.
259. Nadisauskiene R, Bergström S, Stankeviciene I, Spukaite T. Endocervical pathogens in women with preterm and term labour. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:179-82.
260. Romem Y, Artal R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:546-50.
261. Carroll SG, Abbas A, Ville Y, Meher-Homji N, Nicolaides K. Concentration of fetal plasma and amniotic fluid interleukin-1 in pregnancies complicated by preterm prelabour amniorrhexis. *J Clin Pathol* 1995;48:368-71.
262. Yoon B, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996;88:1034-40.
263. Hawrylyshyn P, Bernstein P, Milligan J, Pollard A, Soldin S, Paspin FR. Premature rupture of membranes : the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:240-6.
264. Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:541-4.
265. Steinborn A, Sohn C, Scharf A, Geka F, Heger S, Kaufmann M. Serum intracellular adhesion molecule-1 levels and histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;95:671-6.
266. Farb HF, Arnesen M, Geistler P, Knox E. C-reactive protein with premature rupture

- of membranes and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1983;62:49-51.
267. Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jeffery H, Bradfield AH. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes ? *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:159-64.
268. Murtha A, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Johnson B, Allen J, Herbert WNP. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:966-9.
269. Laham N, Rice GE, Bishop GJ, Ransome C, Brennecke SP. Interleukin-8 concentrations in amniotic fluid and peripheral venous plasma during human pregnancy and parturition. *Acta Endocrinol Copenh* 1993;129:220-4.
270. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K, Kimura T. Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol* 2000;47:185-96.
271. El Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol* 2000;95:1056-64.
272. Santhanam U, Avila C, Romero R, Vignat H, Ida N, Sakurai S, et al. Cytokines in normal and abnormal parturition : elevated amniotic fluid interleukin-6 levels in women with premature rupture of membranes associated with intrauterine infection. *Cytokine* 1991;3:155-63.
273. Yoon BH, Romero R, Park JS, Chang JW, Kim YA, Kim JC, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1254-60.
274. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions in the prediction of intrauterine infection in preterm premature rupture of the membranes. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:91-5.
275. Carbonne B. Indications et modalités de déclenchement en cas de rupture prématurée des membranes. Recommandations pour la Pratique Clinique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod (Paris)* 1999;28:683-6.
276. Maymon E, Chaim W, Sheiner E, Mazor M. A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:173-81.
277. Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:177-201.
278. Ustun C, Kokcu A, Cil E, Kandemir B. Relationship between endomyometritis and the duration of premature membrane rupture. *J Matern Fetal Med* 1998;7:243-6.
279. 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;7:238-42.
280. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:349-52.
281. Seaward PGR, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International Multicenter Term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature

- rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:635-9.
282. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International multicentre term prelabor rupture of membranes study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1024-9.
283. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996;334:1005-10.
284. Morales WJ, Lazar AJ. Expectant management of rupture of membranes at term. *South Med J* 1986;79:955-8.
285. Mozurkewich EL, Wolf FM. Premature rupture of membranes at term: a meta-analysis of three management schemes. *Obstet Gynecol* 1997;89:1035-43.
286. Tan BP, Hannah ME. Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2001.
287. Alcalay M, Hourvitz A, Reichman B, Luski A, Quint J, Barkai G, et al. Prelabour rupture of membranes at term: early induction of labour versus expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;70:129-33.
288. McCaul JF, Rogers LW, Perry KGJ, Martin RW, Allbert JR, Morrison JC. Premature rupture of membranes at term with an unfavorable cervix: comparison of expectant management, vaginal prostaglandin, and oxytocin induction. *South Med J* 1997;90:1229-33.
289. Akyol D, Mungan T, Unsal A, Yuksel K. Prelabour rupture of the membranes at term - no advantage of delaying induction for 24 hours. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:291-5.
290. Hannah ME, Ohlsson A, Wang EEL, Matlow A, Foster GA, Willan AR, et al. Maternal colonization with group B Streptococcus and prelabor rupture of membranes at term: the role of induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:780-5.
291. Carbonne B, Goffinet F, Cabrol D. Prostaglandine E2 par voie vaginale dans les ruptures prématurées des membranes à terme avec col défavorable. Méta-analyse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod (Paris)* 1996;25:783-91.
292. Tan BP, Hannah ME. Prostaglandins for prelabour rupture of membranes at or near term (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2001.
293. Tan BP, Hannah ME. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2001.
294. Wagner MV, Chin VP, Peters CJ, Drexler B, Newman LA. A comparison of early and delayed induction of labor with spontaneous rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1989;74:93-7.
295. Rydhström H, Ingermarsson I. No benefit from conservative management in nulliparous women with premature rupture of the membranes (PROM) at term. A randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:543-7.
296. Grant JM, Serle E, Mahmood T, Sarmandal P, Conway DI. Management of prelabour rupture of the membranes in term

- primigravidae : report of a randomized prospective trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:557-62.
297. Shalev E, Peleg D, Eliyahu S, Nahum Z. Comparison of 12- and 72-hour expectant management of premature rupture of membranes in term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995;85:766-8.
298. Sperling LS, Schantz AL, Wahlin A, Duun S, Jaszczak P, Scherling B. Management of prelabour rupture of membranes at term. A randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:627-32.
299. Natale R, Milne K, Campbell K, Potts PGG, Webster K, Halinda E. Management of premature rupture of membranes at term : randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:936-9.
300. Hjertberg R, Hammarström M, Moberger B, Nordlander E, Granström L. Premature rupture of membranes (PROM) at term in nulliparous women with a ripe cervix. A randomized trial of 12 or 24 hours of expectant management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:48-53.
301. Ottervanger HP, Keirse MJ, Smit W, Holm JP. Controlled comparison of induction versus expectant care for prelabor rupture of the membranes at term. *J Perinat Med* 1996;24:237-42.
302. Van Heerden J, Steyn DW. Management of premature rupture of the membranes after 34 weeks' gestation - early versus delayed induction of labour. *South Afr Med J* 1996;86:264-8.
303. Ovalle Salas A, Gomez R, Martinez MA, Giglio MS, Bianchi R, Diaz L, et al. Antibiotic treatment of patients with term premature rupture of membranes: a randomized clinical trial. *Prenat Neonat Med* 1998;3:599-606.
304. Cararach V, Botet F, Sentis J, Almirall R, Perez-Picanol E. Administration of antibiotics to patients with rupture of membranes at term: a prospective, randomized, multicentric study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:298-302.
305. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks : a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:775-82.
306. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. A randomised trial of two expectant managements of prelabour rupture of the membranes at 34 to 42 weeks. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:755-62.
307. Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126-30.
308. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995;346:1271-9.
309. Ananth CV, Guise JM, Thorp JM. Utility of antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Survey* 1996;51:324-8.
310. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:589-97.
311. Kenyon S, Bouvain M. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2001.

312. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes : a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:539-43.
313. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;73:721-6.
314. Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes. A prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:794-802.
315. Lockwood CJ, Costigan K, Ghidini A, Wein R, Chien D, Brown BL, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:970-6.
316. Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes. A randomized, prospective, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:743-7.
317. McGregor JA, French JI, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:632-40.
318. Kurki T, Hallman M, Zilliacus R, Teramo K, Ylikorkala O. Premature rupture of the membranes : effect of penicillin prophylaxis and long-term outcome of the children. *Am J Perinatol* 1992;9:11-6.
319. Christmas JT, Cox SM, Andrews W, Dax J, Leveno KJ, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes : effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:759-62.
320. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:976-81.
321. 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. *JAMA* 1997;278:989-95.
322. Ovalle Salas A, Gomez R, Martinez MA, Rubio R, Fuentes A, Valderrama O, et al. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes : a prospective, randomized, placebo-controlled study with microbiological assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *Prenat Neonat Med* 1997;2:213-22.
323. Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1030-8.
324. McCaul JF, Perry KG, Moore JL, Martin RW, Bucovaz ET, Morrison JC. Adjunctive antibiotic treatment of women with preterm rupture of membranes or preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 1992;38:19-24.
325. Ernest JM, Givner LB. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:516-21.
326. Blanco J, Iams JD, Artal R, Baker J, Hibbard J, MacGregor JA. Multicenter double-blind prospective random trial of ceftizoxime vs placebo in women with

preterm premature ruptured membranes (PPROM). *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:378.

327. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy : a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.

328. Ohlsson A. Treatments of preterm premature rupture of the membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:890-6.

329. Pattinson RC. A meta-analysis of the use of corticosteroids in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *South Afr Med J* 1999;89:870-3.

330. Leitich H, Egarter C, Reisenberger K, Kaider A, Berghammer P. Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalysis on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:899-908.

331. Lewis DF, Fontenot MT, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: a comparison of ampicillin with and without sulbactam. *Obstet Gynecol* 1995;86:392-5.

332. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes : the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001;357:979-88.

333. Levy DL, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:621-3.

334. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with preterm rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:388-93.

335. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998;7:8-12.

336. Ludmir J, Bader T, Chen L, Lindenbaum C, Wong G. Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1994;84:823-6.