

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1509

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Fanny ROBERT-PARRA**

Interne des Hôpitaux de Toulouse

le 11 Avril 2014

**ETUDE DESCRIPTIVE PROSPECTIVE DES INFECTIONS  
MATERNO-FOETALES DANS UNE MATERNITE DE NIVEAU III.  
EVALUATION DES PRATIQUES ET PROPOSITION DE  
NOUVELLES RECOMMANDATIONS.**

Directeur de thèse : Dr Corinne ASSOULINE

**JURY**

Madame le Professeur Charlotte CASPER	Président
Monsieur le Professeur Olivier PARANT	Assesseur
Madame le Professeur Nicole MARTY	Assesseur
Madame le Docteur Corinne ASSOULINE	Assesseur
Madame le Docteur Hélène LOPEZ	Suppléant



**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1509

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Fanny ROBERT-PARRA**

Interne des Hôpitaux de Toulouse

le 11 Avril 2014

**ETUDE DESCRIPTIVE PROSPECTIVE DES INFECTIONS  
MATERNO-FOETALES DANS UNE MATERNITE DE NIVEAU III.  
EVALUATION DES PRATIQUES ET PROPOSITION DE  
NOUVELLES RECOMMANDATIONS.**

Directeur de thèse : Dr Corinne ASSOULINE

**JURY**

Madame le Professeur Charlotte CASPER	Président
Monsieur le Professeur Olivier PARANT	Assesseur
Madame le Professeur Nicole MARTY	Assesseur
Madame le Docteur Corinne ASSOULINE	Assesseur
Madame le Docteur Hélène LOPEZ	Suppléant

## **REMERCIEMENTS**

**A Madame le Professeur Charlotte CASPER**

**Professeur des Universités**

**Praticien Hospitalier**

**Service de Néonatalogie**

Merci de me faire l'immense honneur d'être la Présidente de mon jury.

Merci de faire partager ta passion pour la Néonatalogie avec autant de patience et de gentillesse.

Merci pour ton enseignement et ta confiance.

A chacune des grandes étapes de ma vie professionnelle et personnelle, tu m'as encouragée avec cette énergie exceptionnelle.

Quelle révélation pour la pédiatrie j'ai eue lorsque j'étais externe dans ton service !

Encore merci pour tout et j'espère être à la hauteur de tes espérances.

**A Monsieur le Professeur Olivier PARANT**

**Professeur des Universités**

**Praticien Hospitalier**

**Service de Gynécologie et Obstétrique**

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury et à l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

J'espère que ce travail sera à la hauteur des exigences de votre spécialité.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**A Madame le Professeur Nicole MARTY**

**Professeur des Universités**

**Praticien Hospitalier**

**Service de Bactériologie**

Vous m'avez fait le plaisir de siéger dans mon jury de thèse.

Je vous en remercie et vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Corinne ASSOULINE**

**Praticien Hospitalier**

**Service de Néonatalogie – Maternité**

Merci Corinne de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail. Merci d'avoir patienter de longs mois pour avoir des résultats !

Tu m'as offert un beau challenge et tu m'as soutenu et encouragé à chaque étape. Ta disponibilité et ton écoute m'ont été très précieuses.

Merci de m'avoir appris tant de choses en salle de naissances et lors de nos gardes.

Merci pour ta bonne humeur et tes éclats de rire qui nous font oublier le stress, la fatigue et les gardes.

Trouve ici la preuve de mon immense respect et une gratitude inébranlable.

**A Madame le Docteur Hélène LOPEZ**

**Praticien Hospitalier**

**Service de Néonatalogie – Maternité**

Je ne pouvais envisager que tu ne sois pas présente dans mon jury de thèse.

Merci à toi qui fut la première interne en pédiatrie que j'ai eue. Tu m'as fait découvrir la néonatalogie quant j'étais externe.

Je te remercie infiniment pour tout ce que tu m'as appris.

Merci à la grande sprinteuse que tu es, d'avoir été là le jour de la naissance de mon petit Léo.

Encore merci pour tout et je te souhaite plein de bonheur !

Merci à toute l'équipe de Néonatalogie, Isabelle, Nathalie, Sabine, Mélinda et Julie pour votre enseignement, votre bonne humeur et votre confiance.

Merci à tous ces Docteurs qui ont partagé ma vie d'interne, qui ont fait de moi la pédiatre que je suis et que je n'oublierai pas. Merci Arnaud G, Karine B, Sophie B, Marie-Claude B, Martine G, Mom, Audrey M-B, Julien B, Caroline L-C, Adélaïde D, Thomas E, Isabelle O et bien d'autres...

Merci à l'équipe de pédiatrie d'Auch (Valérie A et Jean-Pierre D) pour leur accueil et tous ces bons moments !

Merci à toute l'équipe des sages-femmes du bloc naissance pour leur enseignement et leur gentillesse. Merci à Marie-Françoise, Domi, Coco, Alexia ...

Merci à toutes et tous mes co-internes pour tous ces bons moments :

A Sophie DUB ma première co-interne. Cela a toujours été un plaisir de travailler avec toi, merci pour nos fous rires et ta bonne humeur. Nous avons débuté et pataugé ensemble lors de notre premier semestre...Je te souhaite d'être comblée en tant que future maman et de réussir ton projet en gastro !

A Sophie DER pour notre semestre galère en réa, pour ta gentillesse et ton soutien...En espérant bientôt pouvoir retravailler avec toi.

A Cécile, une co-interne sur qui on peut vraiment compter, la plus organisée de toutes ! Tes conseils, ton soutien et ton amitié m'ont toujours été très précieux.

A Carole, Myriam, Maéva, Maylis, Audrey, Lucas, Julie P, Pauline, Alexandre, Odile, Julie R, Diane, Emilie, Adeline, Amélie, Sitraka, Moulay, Imane...Merci

A Stéphanie, avec qui je n'ai jamais eu la chance d'être en stage ...Beau mariage et plein de bonheur !

Merci à Cyril, mon mari, pour ton soutien tout au long de ces années d'étude, ton amour, ta confiance...Merci pour ta disponibilité et ta tolérance lors de mes lendemains de garde... Je t'aime.

Merci à mes parents, de m'avoir élevée dans une famille aimante et soutenante. Sans vous je n'aurais pu réaliser ces études. Merci d'avoir cru en moi et d'être là tout simplement !

Merci à Emilie, ma sœur, pour notre relation privilégiée et unique. Je te suis reconnaissante pour tout l'amour que tu m'as toujours témoigné. Merci à Olivier, Arthur et Romane qui partagent ta vie.

Merci à Annie, ma tante, pour son inébranlable soutien et ses encouragements qui me sont très précieux. Merci à ma grand-mère pour tout son amour...

Merci à ma Marraine, d'avoir toujours veillé sur moi et d'avoir été un modèle depuis toujours. J'espère que tu es fière de moi aujourd'hui...



Merci à ma belle-famille, Evelyne, Natacha, Tristan, Karine, Eric, Lilian et Lucie pour leur soutien.

Merci à So et Ju, pour votre amitié inestimable et ce lien unique qui nous unit ainsi que nos enfants...Vous êtes notre famille toulousaine...Merci pour votre confiance.

Merci à Laure et Clément, mes 2 filleuls, pour leur sourire et leur amour...

Merci à Laetitia et Reynald ainsi qu'Emma et Axelle pour leur amitié sincère et tous ces jours magnifiques où nous avons « cohabité »...Des souvenirs inoubliables. Merci pour tout...

Merci aux amis de Bordeaux, Julien et Jean pour tous ces bons moments...

Merci aux amis de Toulouse, Pierre, Sandra, Alex 13, Alex 33, Capu, François, Christelle, Dicho pour votre soutien.

A Léo et Titouan, mes amours...cette thèse est pour vous...

Je vous aime. Maman

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>2. DEFINITIONS ET EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>14</b>
2.1. Définitions .....	14
2.1.1. Infection bactérienne néonatale .....	14
2.1.2. Classification selon l’HAS .....	15
2.2. Epidémiologie .....	15
2.2.1. Le portage vaginal à Streptocoque B .....	15
2.2.2. Les Infections néonatales .....	18
2.2.2.1. Incidence en France et dans le Monde .....	18
2.2.2.2. Facteurs de risque .....	20
<b>3. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>21</b>
3.1. Mode de contamination .....	21
3.2. Flore cervicovaginale .....	22
3.3. Immaturité du système immunitaire néonatal .....	22
3.4. Traduction clinique .....	23
<b>4. INFECTION NEONATALE A SB</b> .....	<b>24</b>
4.1. Généralités .....	24
4.2. Conséquences cliniques maternelles .....	25
4.3. Impact de l’antibioprophylaxie maternelle .....	25
4.4. Vaccination .....	27
<b>5. INFECTION NEONTALE A E.COLI</b> .....	<b>28</b>
5.1. Généralités .....	28
5.2. Sepsis à EColi et nouveau-né de petit poids de naissance .....	28
<b>6. RECOMMANDATIONS ACTUELLES</b> .....	<b>30</b>

6.1. Sur le plan obstétrical.....	30
6.1.1. Recommandations du CDC.....	30
6.1.2. Recommandations du CNGOF.....	31
6.1.3. Recommandations de l’HAS.....	31
6.2. Sur le plan pédiatrique .....	32
<b>7. PROTOCOLES DE LA MATERNITE PAULE DE VIGUIER .....</b>	<b>34</b>
7.1. Protocole obstétrical [65].....	34
7.2. Protocole pédiatrique.....	35
<b>8. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>36</b>
8.1. Type d’étude.....	36
8.2. Population étudiée .....	36
8.3. Variables étudiées .....	36
8.3.1. Facteurs anamnestiques maternels et fœtaux .....	36
8.3.2. Facteurs de risque majeurs et mineurs.....	37
8.3.3. Antibio prophylaxie perpartum maternelle .....	37
8.3.4. Prélèvements réalisés chez le nouveau né .....	37
8.3.5. Attitude thérapeutique chez le nouveau-né.....	38
8.3.6. Conclusion sur présence ou non d’IBNP .....	38
8.4. Recueil de données et analyse statistique .....	39
<b>9. RESULTATS.....</b>	<b>39</b>
9.1. Population étudiée .....	39
9.2. Incidence des IBNP .....	41
9.3. IBNP à SB.....	42
9.3.1. Colonisation vaginale à SB et infection à SB .....	42
9.3.2. IBNP certaines et probables.....	43
9.3.3. Efficacité de l’antibio prophylaxie à SB.....	45
9.4. IBNP à EColi.....	46
9.4.1. Incidence et mortalité .....	46

9.4.2. Antibiothérapie perpartum et profil bactériologique.....	47
9.4.3. FDR associés .....	48
9.5. Taux d'antibiothérapie néonatale et efficacité du protocole de traitement .....	49
9.6. Prélèvements bactériologiques périphériques .....	51
<b>10.DISCUSSION.....</b>	<b>52</b>
<b>11.CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>
ANNEXE 1: Recommandations CDC en cas d'accouchement prématuré .....	65
ANNEXE 2 : Recommandations du CDC en cas de RPDE.....	66
ANNEXE 3 : Recommandations HAS 2002 chez le nouveau-né symptomatique.....	68
ANNEXE 4 : Recommandations HAS 2002 pour nouveau-né asymptomatique .....	69
ANNEXE 5 : Recommandations du CDC pour la prise en charge néonatale .....	70
ANNEXE 6 : Résumé des résultats .....	71
ANNEXE 7 : Protocole pédiatrique Gen/p'titmip 04/2013 .....	72

## **ABREVIATIONS**

ABCs	Active Bacterial Core surveillance
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ATCD	Antécédent
CAE	Conduit Auditif Externe
CDC	Center for Disease Control
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
CRP	C-Reactive Protein
EColi	Escherichia Coli
ETF	Echographie Transfontanellaire
FDR	Facteur de risque
HAS	Haute Autorité de Santé
IBN	Infection Bactérienne Néonatale
IBNP	Infection Bactérienne Néonatale Précoce
IBNT	Infection Bactérienne Néonatale Tardive
IMF	Infection Materno-Fœtale
IV	Intra Veineux
KTVo	Cathéter Veineux Ombilical
LA	Liquide Amniotique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAP	Menace d'Accouchement Prématuro
NFS	Numération Formule Sanguine
PCR	Polymerase Chain Reaction

PMSI Prestation Médicale Standardisée Individualisée

PO Per OS

PV Prélèvement Vaginal

RPDE Rupture Poche Des Eaux

RPM Rupture Prématuration des Membranes

SA Semaine d'Aménorrhée

SB Streptocoque du groupe B

TRCF Trouble du Rythme Cardiaque Fœtal

VPN Valeur Prédictive Négative

VPP Valeur Prédictive Positive

## **1. INTRODUCTION**

Les infections invasives à Streptocoque du groupe B (SB) sont, depuis les années 1970, l'une des principales causes de morbi-mortalité néonatale dans les pays industrialisés. Ces infections sont responsables chaque année de 1,4 millions de décès à travers le monde soit 36% de l'ensemble de la mortalité néonatale [1]. L'infection bactérienne néonatale (IBN) qui apparait le plus souvent dans les 3 premiers jours de vie est généralement secondaire à une transmission materno-fœtale [2].

Dans les années 1990, l'incidence des IBN était entre 2 et 3 cas pour 1000 naissances. Les premières recommandations officielles ont été émises par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) puis par le Center for Disease Control (CDC) en 1997 aux Etats-Unis. En France, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) en 1997 et la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2001 ont également édité des recommandations pour la « *Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce* ». Celles-ci préconisent entre autres un dépistage vaginal systématique du SB entre 34 et 38 SA ainsi que la réalisation d'une antibioprofylaxie perpartum (si la présence de SB est retrouvée ou si la femme enceinte présente des facteurs de risque (FDR)) [3].

L'application de ces protocoles a permis de réduire l'incidence des IBNP à SB de façon significative (70%). La diffusion de ces recommandations a entraîné une augmentation importante de la consommation des antibiotiques pendant le travail (20% des femmes recevaient des antibiotiques avant la publication des recommandations versus 28% actuellement [4]). La conséquence sur l'incidence des IBNP à d'autres germes que le SB, et en particulier à EColi, est controversée : pour certains auteurs le taux d'infections à d'autres germes que le SB est resté stable [5], [6] avec une augmentation des infections à EColi uniquement chez les nouveau-nés de petit poids de naissance [1], [7], [8] et pour d'autres il y a une émergence d'IBN aux autres germes que le SB [9], [10]. De même, la modification du profil microbien maternel et néonatal est étudiée car le problème d'émergence de bactéries résistantes est soulevé par de nombreuses études [8], [11].

L'objectif principal de cette étude était d'estimer de manière prospective l'incidence des infections bactériennes précoces à SB et à EColi à la maternité Paule de Viguier afin d'évaluer l'efficacité du protocole de prévention issu des recommandations de l'HAS.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les IBNP chez les prématurés (incidence, mortalité, germe), définir les facteurs de risques obstétricaux les plus associés aux IBNP, étudier le profil d'antibiorésistance de l'EColi responsable d'infection et évaluer le taux d'enfants recevant une antibiothérapie néonatale.

## 2. DEFINITIONS ET EPIDEMIOLOGIE

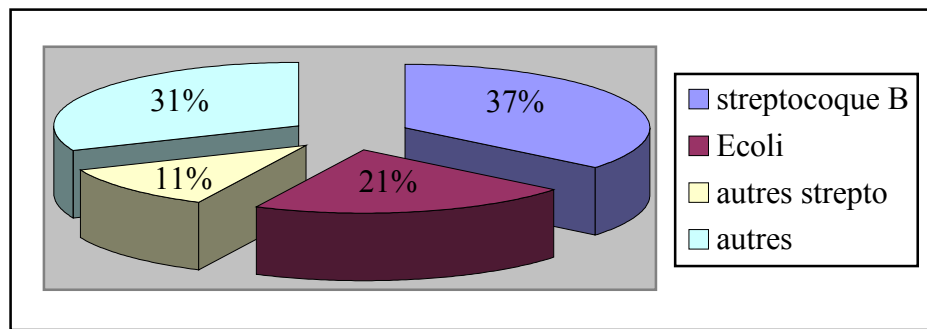
### 2.1. Définitions

#### 2.1.1. Infection bactérienne néonatale

L'infection bactérienne materno-fœtale se définit comme une infection néonatale transmise par la mère, que cette dernière présente ou non elle-même des signes d'infection. La transmission bactérienne materno-fœtale peut se faire par voie hématogène mais se fait le plus souvent par voie ascendante ou lors du passage dans la filière vaginale [12].

Les infections bactériennes néonatales (IBN) sont séparées en deux groupes : les IBN précoces et les IBN tardives en fonction du délai d'apparition par rapport à la naissance [13]. Les IBN précoces représentent 80% des infections néonatales [14].

- Les IBN précoces sont définies par la survenue d'une infection au cours de la première semaine de vie mais cette période est variable selon les auteurs. Le groupe de travail de l'HAS a limité cette période aux 3 premiers jours de vie [15] alors qu'aux USA, le CDC retient la période des 7 premiers jours [16]. Durant cette période, l'origine de ces infections est essentiellement maternofoetale. Les principaux germes essentiellement responsables sont le streptocoque du groupe B (37%), *Escherichia Coli* (21.4%), Streptocoques des autres groupes (11.3 %), les entérocoques et *Listeria monocytogenes*, [4], [17]. Ces germes sont des bactéries opportunistes issues de la flore maternelle naturelle.



**Figure 1** : répartition par germes des IBNP

- Les IBN tardives apparaissent entre une semaine de vie et 3 mois. L'âge médian est de 37 jours [18]. En général, ces dernières sont dues à des agents pathogènes de transmission post-natale lors de la réalisation de gestes invasifs (intubation endotrachéale, pose de cathéter central), lors de l'utilisation prolongée de voie d'abord centrale ou par exemple lors d'une rupture de la barrière cutanée [13][19]. Elles sont en majorité d'origine nosocomiale. Les



germes retrouvés sont le Staphylocoque à coagulase négative, le *staphylocoque aureus*, les entérocoques et les Bacilles Gram Négatifs (BGN) multi-résistants [13]. Le SB peut également être responsable d'IBN tardives et en particulier le sérotype III. Dans 50% des cas il s'agit de méningite et concerne les extrêmes prématurés. [20]

La traduction clinique des IBN tardives est : bactériémie (65%), méningite (27%), cellulite (3%), pneumopathie (3%) [18]. La mortalité est d'environ 5%. Elles sont plus fréquentes chez les prématurés 52% avec une mortalité plus élevée dans cette sous-population (prématuré 5.4%, nouveau-né à terme 1.4%) [18].

### **2.1.2. Classification selon l'HAS**

L'HAS, en 2002, lorsqu'elle émet ses recommandations *pour la « pratique clinique concernant le diagnostic et le traitement de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né »*, classe les infections en certaines, probables et possibles. Elle définit également la colonisation [15].

- **Infection certaine** : infection prouvée par, au moins, un prélèvement d'un germe dans un site normalement stérile (sang, Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), poumon, urine).
- **Infection probable** : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, et documentée par un ou des prélèvements microbiologiques périphériques positifs à un seul germe pathogène.
- **Infection possible** : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, mais non documentée par un ou des prélèvements microbiologiques.
- **Colonisation** : présence d'un germe dans un prélèvement périphérique sans signes cliniques ni biologiques.

## **2.2. Epidémiologie**

### **2.2.1. Le portage vaginal à Streptocoque B**

La colonisation vaginale à SB, germe commensal du tractus digestif, varie selon les périodes de la vie : elle est peu fréquente durant l'enfance et augmente dès la fin de l'adolescence. Le portage peut être transitoire, chronique ou intermittent [21]. Le taux de récurrence lors des grossesses ultérieures est d'environ 40% [22].

Il est le plus souvent asymptomatique. Parmi les mères porteuses de SB, 50% le transmettent aux nouveau-nés et parmi les nouveau-nés porteurs 1 à 4 % développeront une infection materno-fœtale prouvée et 1 à 4% développeront une

infection materno-fœtale probable [1], [3]. La relation entre portage pendant la grossesse et portage à l'accouchement est imprévisible [23].

Lorsqu'on réalise une antibiothérapie pour éradiquer le SB vaginal, le portage est alors rapidement restauré à l'arrêt du traitement.

La relation entre portage maternel vaginal de SB et accouchement prématuré est démontrée en cas de forte colonisation maternelle vaginale avec un odd ratio de 1,5 [23].

Le portage vaginal à SB peut être influencé par certains facteurs de risque : l'ethnie (en particulier les femmes d'origine africaine et les hispaniques), l'âge (facteur très controversé), professionnels de santé, antécédent de maladie sexuellement transmissible, obésité [21], [24].

Le tableau 1 résume les prévalences du portage vaginal à SB dans le monde (Tableau 1).

	Prévalence portage SB (%)
<b>USA</b> : Mulla ZD <i>et al</i> 2013	14.1%
<b>Brésil</b> : Linhares JJ <i>et al</i> 2011	9.8%
<b>Pologne</b> : Brzychczy-Wloch <i>et al</i> 2012	19%
<b>Taiwan</b> : Ma Y <i>et al</i> 2012	13.25%
<b>Lituanie</b> : Barcaite <i>et al</i> 2012	15.3%
<b>Suisse</b> : Martin <i>et al</i> 2013	16.3%
<b>Allemagne</b> : Brimil <i>et al</i> 2006	16%
<b>France</b> : HAS 2001	10%

**Tableau1** : Prévalence du portage à SB à travers le monde

- En Europe :

La littérature montre que la prévalence du portage vaginal à SB varie entre 10% et 20% sur le continent Européen [25]. En Suisse, la prévalence est de 16.3% (cohorte prospective) [26].

En Pologne, elle est de 19% selon Brzychczy-Wloch M. *et al* [27] et en Lituanie 15.3% [28].

En France, l'HAS en 2001 rapporte une prévalence de 10% de portage vaginal à SB avec des variations interrégionales [3]. Le tableau 2 résume les prévalences du portage vaginal à SB dans certaines villes françaises (Tableau 2).

- En Amérique :

Aux USA, 10 à 30% des femmes enceintes sont colonisées au niveau recto-vaginal [16].

Au Brésil, 9.8% des femmes sont colonisées selon Linhares *et al* [29].

- En Asie :

A Taiwan, la prévalence est de 13.25% [30].

Les différences de prévalence entre l'Europe et les USA sont en partie liées à la méthode de dépistage puisqu'aux USA le dépistage se fait en vaginal et rectal ce qui augmente la sensibilité [31]. Jaureguy *et al* ont montré, en 2003, que l'association du dépistage vaginal au prélèvement rectal augmentait la sensibilité du test de 4 % [32]. Par contre, l'HAS ne recommande pas de réaliser un prélèvement ano-rectal car il n'a pas été démontré que l'efficacité en termes d'infections materno-fœtales évitées était plus grande [3].

**→ La prévalence du portage vaginal est de 10 à 30%. Les variations sont pour grande partie dues à la méthode de dépistage et l'ethnie. Au CHU de Toulouse, elle était de 10,7% en 2008, c e qui est représentatif de la population française.**

	Prévalence portage SB (%)
Lille : Thibaudon <i>et al</i> 2008	7%
Soisson : Chuy <i>et al</i> 2005	6.9%
Paris : El helali <i>et al</i> 2009	14.8% avec enrichissement 12.3% sans enrichissement
Caen : Muris C <i>et al.</i> 2010	16.1% (dépistage après 35 SA) et 8.6% (dépistage avant 35 SA)
Toulouse : thèse R. Honorat 2008	10.7%

**Tableau 2 : prévalence du portage à SB en France**

Une **bactériurie à SB** est retrouvée chez 2 à 7% des femmes enceintes [33], [34]. C'est un marqueur de forte colonisation génitale et elle est associée à un risque augmenté d'IBNP à SB chez le nouveau-né [35], [36]. Bien que les femmes présentant une bactériurie à SB pendant la grossesse soient traitées par une antibiothérapie, les recolonisations au cours de celle-ci sont typiques [37]. La présence de SB dans les urines au cours d'une grossesse est donc considérée comme un facteur de risque et nécessite d'emblée une antibioprofylaxie perpartum [3], [38].

## **2.2.2. Les Infections néonatales**

### **2.2.2.1. Incidence en France et dans le Monde**

Dans les années 1970, les IBN sont apparues comme un problème de santé publique devant un fort taux de morbidité (séquelles neurologiques et pulmonaires) et mortalité. Cette dernière pouvait atteindre 55 % à cette époque et les taux de séquelles de 4 à 6 % [39]. Une leucomalacie est présente chez 30% des enfants survivants à une infection bactérienne néonatale (versus 4.7% chez les nouveau-nés sans histoire infectieuse) [1]. Chez les enfants de petits poids de naissance le risque d'infirmité motrice cérébrale est augmenté. Le risque de décès est inversement corrélé à l'âge gestationnel [13] : 20 à 30% de mortalité pour les prématurés <33SA et 2 à 3% pour les nouveau-nés à terme.

Depuis l'utilisation d'une antibioprofylaxie perpartum pour la prévention des infections néonatales précoces à SB dans les années 1990, l'incidence de ces dernières a chuté considérablement (70%) [40].

- **En France**

Selon l'HAS, le taux d'IBN était de 1 à 4/1000 naissances vivantes au début des années 2000 [15]. D'après le réseau Epibac, l'incidence annuelle des IBNP à SB est restée relativement stable entre 1997 et 2002, passant de 0.69/1000 à 0.46/1000 naissances vivantes. Depuis, une nette diminution a été observée avec en 2006 une incidence de 0.23/1000 naissances vivantes [32].

Au contraire, l'incidence des IBNT est restée stable durant les 2 dernières décennies avec une incidence de 0.26/1000 naissances vivantes (absence d'impact de l'antibioprofylaxie perpartum). Le taux de mortalité a par contre, diminué à 7 % et les méningites ne représentent plus que 4% [41]. Chez les enfants survivants de méningite à SB, 30% auront des séquelles neurologiques modérés et 19% des séquelles neurologiques sévères (retard mental, infirmité motrice cérébrale, cécité corticale, surdité) [42].

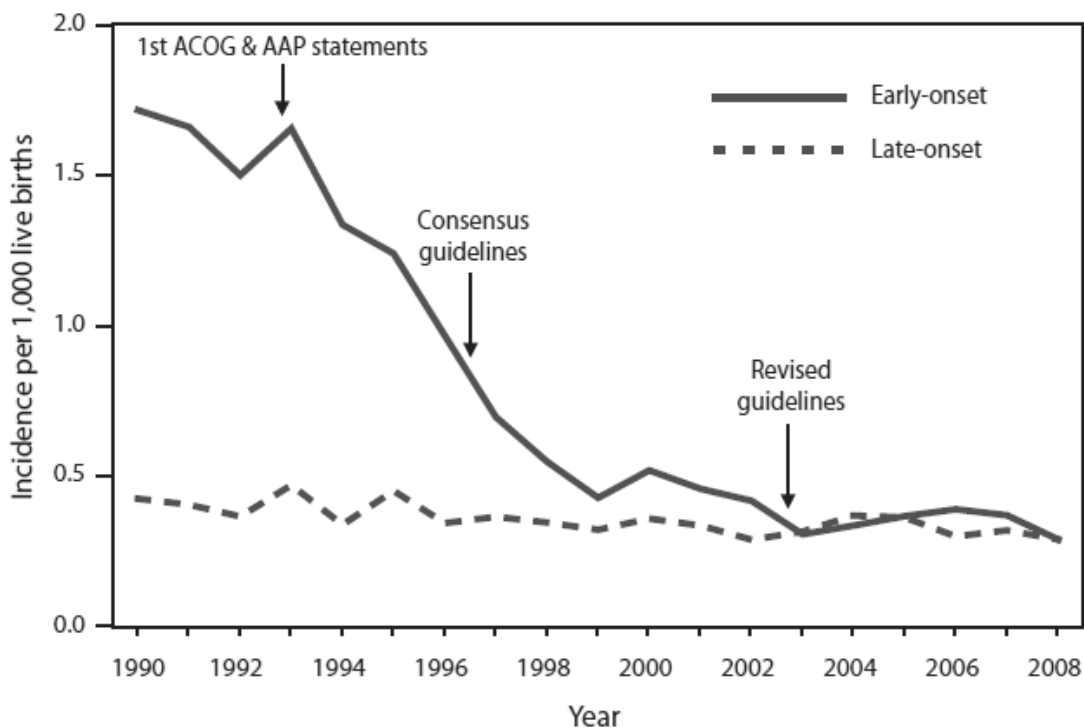
Plusieurs études ont été réalisées en France et retrouvent :

- En Bourgogne, selon Labenne *et al*, l'incidence est de 12.4/1000 pour les IBNP certaines et probables [43].
- Selon Thibaudon *et al*, à Lille, l'incidence des IBNP probables et certaines est de 14.90/1000 naissances (et les IBNP possibles à 8.96/1000 naissances) [2].

- Dans le Monde

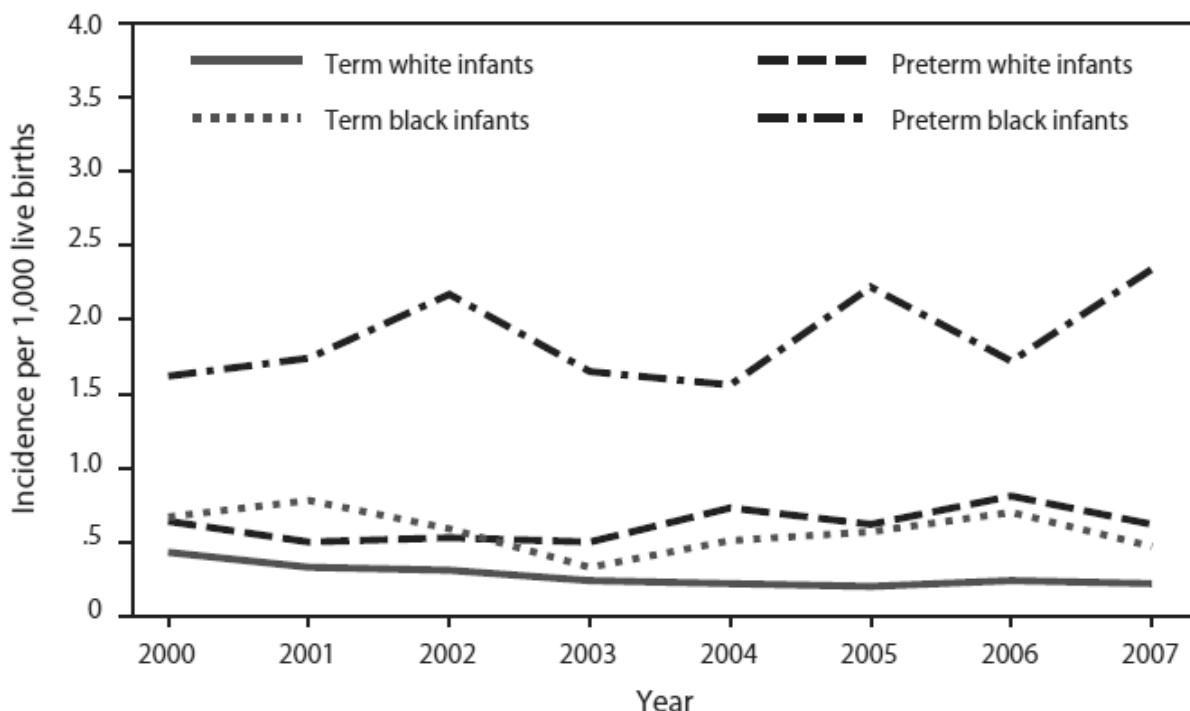
- Dans les années 1980, aux USA, les IBN précoces avaient une incidence de 2/1000 naissances (environ 8000 cas/an) avec un taux de mortalité de 25%, méningite 25% et présence de séquelles neurologiques irréversibles chez 50% des enfants survivants à une méningite [41]. A partir des années 1990, le taux de mortalité des IBNP est passé à 4% devant les progrès des soins néonataux [44] et l'incidence des IBN à 1.7/1000 naissances vivantes [38]. En 2000, l'incidence des IBNP était de 0.47/1000 puis en 2003, 0.32/1000 et en 2005, 0.22/1000 naissances vivantes [32]. La mortalité est actuellement entre 20% et 30% pour les enfants nés avant 35SA et de 2 à 3% pour les enfants nés à terme [44].

La Figure 2 représente l'évolution de l'incidence des IBN précoce et tardive à SB depuis les années 1990 aux Etats-Unis. Lorsqu'on reprend ces variations, on retrouve un fort impact des premières recommandations émises en 1992 et 1996 sur l'incidence. Depuis 2010, on observe une relative stabilité (date à laquelle la dernière révision a eu lieu).



**Figure 2.** Incidence of early- and late-onset invasive group B streptococcal (GBS) disease --- Active Bacterial Core surveillance areas, 1990--2008, and activities for prevention of GBS disease

La Figure 3 représente l'évolution des IBN précoces selon l'origine ethnique et l'âge gestationnel.



**Figure 3.** Incidence of early-onset invasive group B streptococcal disease, stratified by race and term --- Active Bacterial Core surveillance areas, 2000—2007

- Aux Pays-Bas, l'incidence des IBNP certaines et probables était de 0.9/1000 naissances avant l'émission de recommandations. Au début des années 2000, grâce aux recommandations, l'incidence des IBNP certaines a diminué à 0.56/1000 naissances [45].

→ **La décroissance de l'incidence des IBN précoces évolue au rythme de l'émission de nouvelles recommandations que se soit en France ou dans le Monde. Ceci prouve l'efficacité des protocoles d'antibioprophylaxie vis-à-vis du SB sur les IBN précoces. Il n'y a par contre aucun impact sur les IBN tardives.**

### **2.2.2.2. Facteurs de risque**

- Origine, niveau social, âge maternel

L'influence de l'âge maternel sur l'incidence et la mortalité est controversée : pour certain il n'y a pas de lien [18], [46] et pour d'autre l'âge <20 ans est un facteur de risque [36]. Le niveau socio-économique n'intervient pas. Il n'y a pas de variation cyclique ni saisonnière [46]. Pour certains auteurs, les enfants de race noire ont une incidence augmentée d'IBNP à SB [1], [18], [36], [47], [48], alors que pour d'autres il n'y a pas de variations inter-ethniques [46].

- Facteurs de risques périnataux [36], [46]
  - poids de naissance < 2,500gr (les enfants <2.5kg ont 7 fois plus de risque d'avoir une IBN précoce que ceux pesant plus de 2.5kg). La mortalité est de 3% chez les nouveau-nés de plus de 2500 gr et de 90% chez les nouveau-nés de moins de 1000 gr.
  - Durée de rupture de la poche des eaux : l'incidence varie de 0.8/1000 pour les RPDE < 6h à 10.8/1000 pour les RPDE ≥48 heures. Pas d'influence sur le taux de méningite ni sur la mortalité.
  - Hyperthermie maternelle : l'incidence augmente à 6.5/1000 sans modification de la mortalité. La détermination du seuil est variable mais pour la majorité il s'agit de 38°C. De nombreux auteurs ont étudié cette variable : il en ressort qu'il s'agit d'un FDR majeur d'IMF. D'après l'étude de Benitz *et al* [49], le taux d'attaque en présence d'une hyperthermie supérieure à 38° C est de 14 ‰. En cas d'IMF, les germes responsables sont des BGN plutôt que du SB [50]. L'anesthésie péridurale influence l'hyperthermie maternelle après 5-6 heures de travail et après 1h d'anesthésie (1° C toutes les 7 heures) [15].
  - Le mode d'accouchement est discuté : d'après Boyer *et al*, il n'y a pas de différence significative entre les enfants nés par voie basse et ceux nés par césarienne bien qu'il y ait un taux plus élevé chez les enfants nés par césarienne (les césariennes sont souvent faites dans un contexte de complications du travail elles-mêmes liées à la survenue d'IBNP). Lorsque la césarienne est programmée et réalisée avant toute rupture de membranes, le risque de transmission néonatale est très faible [16], [26].

→Les enfants nés avec un ou plusieurs facteurs de risques ont un risque relatif de 12.5 (p<0.001) de développer une IBNP à SB.

### 3. PHYSIOPATHOLOGIE

#### 3.1. Mode de contamination

Le principal mode de contamination est une **transmission verticale** soit par voie ascendante (infection du liquide amniotique) soit par voie descendante (voie périnatale) lorsque le nouveau-né passe au travers de la filière génitale. Le taux de transmission verticale dépend de l'importance de la colonisation maternelle : plus celle-ci est importante plus la transmission est élevée. Par contre il n'y a pas de relation entre l'importance de la colonisation vaginale et le taux d'IBNP invasive ou avec la mortalité [46].

La contamination peut également se faire par **voie hématogène**. Il s'agit de la voie transplacentaire par bactériémie maternelle (par exemple lors d'une pyélonéphrite aigüe). Ce mode de contamination est rare.

Dans le cas des IBN tardives, la **transmission peut être horizontale** : contamination par le personnel soignant [39].

### **3.2. Flore cervicovaginale**

Le vagin n'est pas stérile, il est constitué de différents groupes de bactéries :

- Groupe 1 : présent dans 98% des cas. Il s'agit de la flore de Döderlein qui est constituée de lactobacilles ainsi que de streptocoques  $\alpha$  hémolytiques et de Corynebacteries. Ce groupe n'est pas à risque d'IMF.
- Groupe 2 : il est présent dans 2 à 80% des cas. Il comprend des entérobactéries, des staphylocoques, des bactéries anaérobies et des mycoplasmes. Ce groupe représente un risque moyen d'IMF.
- Groupe 3 : présent de 0.1 à 2% des cas. Il comprend les méningocoques, pneumocoques. Il est à haut risque d'IMF.

### **3.3. Immaturité du système immunitaire néonatal**

La contamination des nouveau-nés est favorisée par une **immaturité de leur système immunitaire en période néonatale**. Des études comparant le système immunitaire inné chez l'adulte et chez le nouveau-né montrent que les cellules immunitaires néonatales ont une capacité diminuée à produire des cytokines (TNF, IL6). Les Polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques ont également des capacités réduites du fait de la diminution d'expression des molécules d'adhésion et une réponse altérée aux facteurs chemotactiques, une diminution de la production d'IL12 et d'IFN  $\gamma$  ainsi qu'une diminution de l'activation des cellules Natural Killer. Tout ceci conduit à une augmentation de la sensibilité aux infections bactériennes et virales [13].

Le passage transplacentaire des IgG est inversement corrélé à l'âge gestationnel et limite la capacité du nouveau-né à répondre à un agent pathogène [51], [52].

De plus au niveau splénique, la zone marginale n'est pas entièrement développée avant l'âge de 2 ans ce qui augmente la susceptibilité aux infections par des germes encapsulés.

Le taux de complément augmente avec l'âge gestationnel mais il atteint au maximum 50% de celui de l'adulte : la mort bactérienne est aléatoire ainsi que le niveau d'activation de la voie du complément est variable. Une déficience en C9 entraîne un défaut de fonctionnement du complexe C5b-9 qui est bactériolytique ce qui favorise les infections invasives.

Le tableau 3 résume les principaux intervenants et leurs actions du système immunitaire néonatal (Tableau 3).



	<b>Action normale</b>	<b>Chez le nouveau-né</b>
<u>Polynucléaires neutrophiles</u>	Production IL12 et IFN $\gamma$ Activation des cellules NK	Action diminuée
<u>Système du complément</u>	Lyse les micro-organismes Favorise la phagocytose	Action diminuée
<u>Lymphocyte B</u>	Production d'Anticorps Présente les Antigènes aux Lymphocytes T CD4	Action diminuée
<u>Lymphocyte T auxiliaire CD4</u>	Production d'interleukines	Action diminuée
<u>Lymphocyte T cytotoxique CD8</u>	Tue les cellules infectées par des virus ou germes intracellulaires	Action diminuée
<u>Cellules Natural Killer NK</u>	Tue les cellules infectées par des virus ou germes intracellulaires	Action diminuée

**Tableau 3** : Système immunitaire néonatal

### **3.4. Traduction clinique**

Dans le cas d'IBN précoce, la bactériémie chez le nouveau-né résulte d'une inhalation de liquide amniotique infecté et/ou de sécrétions génitales dans les poumons [41].

Lorsque les nouveau-nés sont symptomatiques (asphyxie néonatale et/ou détresse respiratoire) dès la naissance (et non pas après un intervalle libre), la mortalité est plus élevée malgré une mise en place rapide du traitement (37% versus 5%). L'infection a eu lieu dès la période intra-utérine et les enfants présentent une bactériémie d'emblée [46].

Dans 90% des cas, la traduction clinique de l'infection materno-fœtale se fait dans les 48 premières heures [26].

Les symptômes sont : détresses respiratoire (74%), cardiovasculaire (cyanose 63% et hypotension 42%), neurologique (hypotonie) (42%), instabilité thermique (68%) [14]. Ces infections sont des septicémies, des méningites, pneumopathies.

## 4. INFECTION NEONATALE A SB

### 4.1. Généralités

- Rappels historiques

C'est en 1933, que les travaux de Lancefield ont permis la première identification du streptocoque [53] et en 1935, elle a été l'auteur d'un rapport sur la colonisation vaginale par le SB chez les femmes enceintes [54]. En 1938, est paru le premier rapport d'infections périnatales au Royaume-Uni avec 3 cas d'infections à SB chez les parturientes [41].

Il faudra attendre 1973 pour que Baker et Barrett décrive la colonisation vaginale à SB chez la femme enceinte et le mode de contamination verticale pour les IBNP [55]. Dans les années 1980, des études ont été menées aux USA et elles ont montré que le SB était la cause majeure d'infection invasive néonatale.

Dès lors, une politique de prévention de ces infections a été mise en place.

- Rappels bactériologiques

La famille des *Streptococcaceae* comprend sept genres dont les caractéristiques communes sont : cocci à Gram positif, non sporulés, immobiles, ne réduisant pas les nitrates et résistants aux aminosides. Ils sont classés soit d'après leur pouvoir hémolytique, soit d'après leur équipement antigénique (selon Lancefield) soit d'après leurs caractères biochimiques.

Le SB (*streptococcus agalactiae*) fait parti des **streptocoques pyogènes** et possède l'antigène du groupe B. Il est **β hémolytique**, ce qui favorise l'invasion du germe dans les cellules pulmonaires et permet l'invasion dans les vaisseaux sanguins puis la multiplication intravasculaire. Il s'agit d'un **germe encapsulé** et l'immunité protectrice est liée à la présence d'anticorps spécifiques du sérotype (polysaccharide capsulaire) [24]. Il existe 10 sérotypes : groupe Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX.

Le réservoir naturel du SB est le **système digestif**, le **système génital féminin** et les voies respiratoire supérieures.

Le SB possède plusieurs **facteurs de virulence** qui détermine la capacité à causer des infections invasives :

- polysaccharide capsulaire (qui évite la phagocytose)
- pili qui permet l'adhésion du SB aux cellules épithéliales de l'hôte
- C5a peptidase qui inhibe le facteur C5a du complément (qui est un facteur chemoattractif neutrophile)

Le **sérotype III** (21%) est un des plus virulents et il est responsable de la majorité des décès (54%) [5], [24].

- Adaptation immunologique maternelle

La colonisation vaginale à SB induit une réponse immunitaire maternelle mais aléatoire en fonction des femmes et de l'ethnie (l'origine africaine est liée à un plus faible taux d'anticorps). Campbell *et al* ont montré qu'une concentration suffisante d'anticorps maternels spécifique du sérotype III était associé à une diminution du risque d'IBN à SB de type III [24]. On sait que la présence d'anticorps maternels à un certain taux est protectrice vis-à-vis des IBN ce qui explique en partie la différence entre le taux de transmission verticale des mères colonisées à leur enfant (50%) et l'incidence des IBN à SB (1 %) [24], [36]. Le taux protecteur n'est pas connu. Ce taux a une variabilité interindividuelle mais également intra-individuelle puisqu'il est variable en fonction de l'âge [24]. Il est maximal après 30 ans.

#### 4.2. Conséquences cliniques maternelles

Le lien entre portage maternel de SB et perte fœtale est incertain [23].

La plupart du temps, la colonisation vaginale à SB ne cause aucun symptôme chez la femme enceinte. Il peut y avoir une **infection urinaire** associée dans 2 à 4% des grossesses [33], [35]. Le portage vaginal peut provoquer pendant la grossesse ou durant la période postpartum des **chorioamniotites**, **endométrite**, sepsis voire méningite. La mortalité reste rare. Le SB serait responsable de 20 % des endométrites du post-partum, et de 25 % des bactériémies après césarienne [23].

Les infections maternelles périnatales à SB sont favorisées par une forte colonisation, l'existence d'une bactériurie, d'un accouchement prématuré et par la réalisation d'une césarienne en cours de travail.

Une chorioamniotite (1% des grossesses) entraîne une production de cytokines (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) responsable de rupture des membranes et/ou d'une production de prostaglandines locales à l'origine d'une maturation cervicale et de contractions utérines. Malheureusement, son diagnostic est parfois tardif dans la mesure où elle est paucisymptomatique dans au moins 30 % des cas [23].

#### 4.3. Impact de l'antibioprophylaxie maternelle

- Efficacité

A la suite de la mise en place des premières recommandations d'antibioprophylaxie par le CDC en 1990, une grande étude de surveillance a été initiée aux États-Unis par l'Active Bacterial Core surveillance (ABCs) et l'Emerging Infections Network. La diffusion de l'utilisation de l'antibioprophylaxie à SB a permis de réduire l'incidence des IMF à SB de 1.8/1000 en 1990 à 0.26/1000 naissances en 2010 et d'éviter par

conséquent environ 70 000 cas aux Etats-Unis [48]. Cette évolution a pu être observée chez les nouveau-nés à terme mais également chez les prématurés. Etant donné que l'utilisation perpartum d'antibiotiques peut négativer les prélèvements bactériologiques initiaux (faux négatifs), Lukacs *et al*, ont montré que si l'on change la définition des IBNP en s'appuyant plus sur la clinique et non pas sur des résultats bactériologiques centraux positifs, alors on retrouve une diminution annuelle de 3.6% des IBNP chez les nouveau-nés à terme depuis 1996 [56].

L'efficacité de l'antibioprophylaxie (bétalactamine) est estimée à 86% pour la prévention des IBNP à SB [48]. D'après certains auteurs l'efficacité diminue si elle a été réalisée moins de 2 heures avant l'accouchement (47%) ou chez les femmes qui présentaient une hyperthermie. L'ampicilline atteint un taux bactéricide (au niveau de la CMI dans le liquide amniotique) au bout de 2 heures après l'injection IV de 500mg [12]. La concentration de celle-ci continue à augmenter pendant 8 heures après l'injection. Pour d'autres, le taux bactéricide est atteint en 5 minutes dans le sang fœtal et le liquide amniotique après administration maternelle d'ampicilline [17]. Cela suggère un bénéfice de l'antibioprophylaxie même en cas de travail très rapide.

Comme la colonisation vaginale à SB est un FDR d'infections utérines maternelles, l'utilisation d'une antibiothérapie en perpartum pour la prévention du SB a également permis une diminution de l'incidence des chorioamniotites et des endométrites [44], [57].

- Emergence de germes résistants

Concernant le SB : le dernier rapport du CDC, retrouve que le SB est toujours sensible à la pénicilline, à l'ampicilline et à la première génération de céphalosporines. Quelques publications font mention d'augmentation de CMI pour la céfazoline (0.05% des SB isolés) [38]. La proportion de SB avec des résistances à la clindamycine (lincosamide) et à l'érythromycine (macrolide) a augmenté depuis les 20 dernières années [58]. Elle est estimée à environ 30% pour l'érythromycine et 15% pour la clindamycine [18]. Malgré cela, l'antibiotique recommandé par le CDC en cas d'allergie à la pénicilline reste la clindamycine (si l'antibiogramme est compatible).

- Allergie

Il est estimé qu'il y a 12% des femmes enceintes qui rapportent être allergiques aux pénicillines [58]. Les réactions allergiques survenant au cours d'un traitement par pénicilline sont estimées entre 0.7 et 4% des cas. Ce sont dans la grande majorité, des éruptions maculopapuleuses. La mortalité est extrêmement rare (car la réaction allergique a lieu dans un milieu médical où la prise en charge thérapeutique est rapide).

Les antibiotiques utilisés en cas d'allergie sont la clindamycine et l'érythromycine. L'utilisation de céfazoline peut-être intéressante du fait de ses propriétés pharmacocinétiques proches de celles de l'ampicilline avec des concentrations

obtenues dans le liquide amniotique correctes. Cependant 10% des personnes qui ont une allergie aux pénicillines ont également une allergie aux céphalosporines [38].

#### **4.4. Vaccination**

Dès les années 1975, la stratégie de protection contre le SB par vaccination a été explorée. En effet, il avait été montré que des anticorps spécifiques des antigènes capsulaires étaient protecteur vis-à-vis des infections invasives à SB mais ils sont présents naturellement à un faible taux. Initialement, les efforts de recherche ont été concentrés sur le sérotype III car il était responsable de la majorité des méningites. L'objectif premier était de créer un vaccin qui serait utilisé chez la femme enceinte au 2<sup>o</sup> trimestre après que l'organogénèse soit terminée mais suffisamment tôt pour permettre une réponse immunitaire satisfaisante même lors des accouchements prématurés. Etant donné que l'utilisation de vaccin durant la grossesse est controversée, l'idée est de l'administrer chez les femmes en âge de procréer avant qu'elles ne soient enceintes (ou à l'adolescence) mais cela nécessite que l'immunité soit durable [39].

Un vaccin conjugué (sérotypes Ia, Ib et III) est actuellement en phase II d'essai clinique aux Etats-Unis.

Les **avantages** de la vaccination par rapport à l'antibioprophylaxie sont [48] :

- Le caractère intermittent du portage vaginal du SB et les difficultés techniques de culture ne permet pas de prévenir les faux-négatifs.
- Lors des accouchements rapides où la durée d'antibiothérapie est < à 2heures, la protection vis-à-vis des infections bactériennes néonatales est diminuée.
- Absence d'efficacité de l'antibiothérapie perpartum sur les IBN tardives ainsi que sur les pertes fœtales in utéro (dont l'incidence est difficile à estimer).
- Impact sur la prématurité : l'association entre portage maternel à SB et accouchement prématuré a été rapportée sans véritable lien causal mais l'on peut penser que théoriquement la vaccination pourra diminuer le taux de prématurité.
- Le problème soulevé par l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques en perpartum est l'émergence de germes résistants (en particulier l'EColi et résistance à l'ampicilline). Une surveillance bactériologique a été débutée après la mise en place des recommandations par le CDC et continue d'être d'actualité. La vaccination limitera donc cette modification du profil d'antibiorésistance des germes concernés.
- Difficulté chez les femmes allergiques aux pénicillines : utilisation de clindamycine ou d'erythromycine

L'antibioprophylaxie a certains avantages par rapport à la vaccination :

- Elle protège contre l'ensemble des sérotypes (et non pas uniquement le Ia, Ib et III qui représentent environ 58% des IMF)
- Elle est aussi efficace chez les nouveau-nés à terme que chez les prématurés (alors que le vaccin confèrera une moins bonne protection chez les prématurés du fait d'un passage transplacentaire diminué des anticorps).

## **5. INFECTION NEONTALE A E.COLI**

### **5.1. Généralités**

*Escherichia coli* est un bacille gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae*. C'est une bactérie commensale du tube digestif de l'homme et de l'animal. Elle possède trois types d'antigène : antigène somatique O, antigène flagellaire H et l'antigène capsulaire ou d'enveloppe K.

L'antigène K1 est le plus redoutable et il est responsable de 80% des méningites néonatales et de 50% des septicémies [2], [23]. La contamination est le plus souvent par transmission verticale et n'est responsable d'une infection néo-natale que dans 1 % des cas. La prévalence du portage vaginal d'EColi est de 3.5% à 7% [59]. L'infection, une fois déclarée, est grave. Le taux de mortalité des infections septicémiques et méningées du nouveau-né serait de 38 % dans la première semaine.

#### EColi et la résistance à l'ampicilline :

Il présente un haut taux de résistance à l'ampicilline. Certaines études ont montré une association entre l'exposition perpartum aux antibiotiques et à la résistance à l'ampicilline mais aucun lien direct n'a été prouvé [2], [8], [36].

Une autre étude réalisée en 2013 par Schrag *et al*, a montré qu'il n'y avait pas d'association entre l'utilisation d'antibioprophylaxie perpartum et les IBNP à EColi résistant à l'ampicilline [8]. Une autre grande étude multicentrique de surveillance rapporte une augmentation de l'incidence des IBNP à EColi chez les nouveau-nés de petit poids de naissance sans modification du taux de résistance à l'ampicilline [11], [60], [61].

Il est paru en 2010, une étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un test de détection rapide simultanée du SB et d'EColi. La sensibilité du test était de 71% pour l'EColi et de 97% pour le SB, la spécificité de 92 et 86% respectivement. La durée d'obtention des résultats était de 2.5 heures. Bien que le test doive être optimisé pour la détection d'EColi , il représente une perspective d'avenir très intéressante [59].

### **5.2. Sepsis à EColi et nouveau-né de petit poids de naissance**

Le portage génital d'EColi chez la femme enceinte a été corrélé avec la naissance d'enfants hypotrophes et ce, indépendamment du terme de naissance (RR = 1,9). Lorsque la colonisation vaginale est importante, ce risque s'élève à 2,4 [23].

E.Coli est actuellement une cause importante de décès chez les nouveau-nés et en particulier ceux de petits poids de naissance [8]. Bien que plusieurs études descriptives aient montré que l'incidence des sepsis à E.Coli était stable depuis la mise en place des recommandations concernant le SB [11], il a été prouvé que l'incidence des IBNP à E.Coli avait augmenté chez les nouveau-nés de petit poids (de 3.2 à 6.8/1000 naissance) [7], [8], [36], [60], [61].

Les facteurs de risque d'IBN à E.Coli sont :

- Chorioamniotite avec sévérité des signes cliniques (liquide amniotique nauséabond, tension utérine) [7]
- Prématurité et faible poids de naissance [7]

Le tableau 4 résume les principales caractéristiques des deux principaux germes responsables d'IMF (Tableau 4).

<b>SB</b>	<b>E.Coli</b>
- <u>PV</u> : 10 à 30%	- <u>PV</u> : 3.5 à 7%
- <u>Epidémiologie</u> : 37% des IMF ; 1 <sup>o</sup> cause	- <u>Epidémiologie</u> : 21% des IMF ; 2 <sup>o</sup> cause
- <u>Mode de contamination</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voie ascendante +++</li> <li>• Voie périnatale (descendante)</li> <li>• Hématogène : rare</li> </ul>	- <u>Mode de contamination</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voie périnatale +++</li> <li>• Voie ascendante +</li> <li>• Voie hématogène rare</li> </ul>
Sérotype III : le plus virulent	K1 : neurotropisme (traverse la barrière hémato-méningée) → forme grave

**Tableau 4** : caractéristiques des principaux germes responsables d'IMF

## 6. RECOMMANDATIONS ACTUELLES

### 6.1. Sur le plan obstétrical

#### 6.1.1. Recommandations du CDC

Au milieu des années 1980, des études cliniques ont montré que l'administration d'antibiotiques durant le travail, chez les femmes à risque de transmettre le SB, permettait de prévenir les IBN survenant durant la première semaine de vie [62].

A la suite de ces travaux et avec les efforts de plusieurs groupes de travail, le CDC a émis, en 1996, des recommandations pour la prévention des IBN à SB [63]. Après plusieurs années de mise en place de celles-ci, une étude multicentrique observationnelle a permis de faire un état des lieux des IBN à SB en 2001. A partir de ces données, le CDC a actualisé ces recommandations en 2002 [16] puis en 2010 [38].

Ces recommandations décrivaient initialement deux types de stratégie de prévention : une basée sur le dépistage vaginal systématique du SB et l'autre basée sur les facteurs de risque.

- La première stratégie consiste à réaliser de façon systématique entre 35 et 37 SA un dépistage vaginal et rectal du SB. Les femmes colonisées recevront une antibiophylaxie dès le début du travail. Cette méthode induit 26.7% d'antibiophylaxie et prévient 90% d'IBNP à SB [45].
- La deuxième stratégie basée sur les risques identifie les femmes nécessitant une antibiothérapie perpartum si un des facteurs de risque suivants est présent : accouchement avant 37 SA, hyperthermie maternelle supérieure à 38° ou rupture des membranes supérieures à 18 heures. Avec cette méthode, 18% des femmes enceintes reçoivent une antibiothérapie et 69% des IBNP à SB sont évitées [45].

Les femmes qui ont eu pendant la grossesse une bactériurie à SB ou celles qui ont donné naissance lors des grossesses antérieures à un enfant atteint d'une IBN à SB recevront d'emblée une antibiophylaxie perpartum car elles ont un risque augmenté de donner naissance à un enfant avec une IBN [21].

Dans la fin des années 1990, une grande étude réalisée par Schrag *et al* sur une vaste population a montré la supériorité du dépistage systématique du portage vaginal à SB par rapport aux facteurs de risques pour la prévention des IBNP à SB [40]. Par conséquent, en 2002, lors de la révision de ses recommandations, le CDC a recommandé un **dépistage systématique du SB au PV entre 35 et 37 SA** pour déterminer si la femme enceinte devait recevoir ou non une antibiothérapie perpartum afin de prévenir la transmission du SB au nouveau-né. Les femmes, dont le résultat du PV n'est pas connu au moment de l'accouchement, sont prises en charge en fonction de la présence de facteurs de risque.



L'antibioprophylaxie est soit l'ampicilline soit la pénicilline en intraveineux. Plusieurs études ont démontré que pour une efficacité maximum pour prévenir la transmission verticale il faut qu'elle soit réalisée au moins 4 heures avant l'accouchement [38].

La synthèse des recommandations est présentée en algorithme de prise en charge en Annexe 1 et 2 (Annexe 1, 2).

### **6.1.2. Recommandations du CNGOF**

En 1997, le CNGOF a émis des recommandations pour la *Pratique clinique des infections cervicovaginales et grossesse* [23]. Elles consistaient en la réalisation systématique d'un **prélèvement vaginal entre 35 et 37 SA** ainsi que dans les situations suivantes :

- déclenchement,
- touchers vaginaux répétés ( $\geq 6$ ),
- rupture prématurée des membranes (RPM),
- monitoring interne  $\geq 12$  heures,
- hyperthermie maternelle,
- ainsi que dès l'apparition de FDR d'infection gravidique (MAP, RPM).

Une antibioprophylaxie perpartum (ampicilline 2 gr IV puis 1 gr/4heures) est réalisée si :

- présence de signes évocateurs de chorioamniotite,
- portage vaginal SB,
- présence de FDR : bactériurie asymptomatique à SB, déclenchement, RPM  $\geq 12$  heures, hyperthermie maternelle, touchers vaginaux répétés  $\geq 6$ , antécédent de **pathologie périnatale à bactéries à haut risque infectieux**.

### **6.1.3. Recommandations de l'HAS**

En 2001, l'HAS émet des recommandations pour la pratique clinique pour la *Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce* [3].

Elle recommande le **dépistage systématique du portage vaginal du SB entre 34 et 38 SA**. Il s'agit d'une recherche isolée par culture de SB sur gélose au sang, sans enrichissement sélectif en milieu liquide. Le prélèvement est réalisé à l'écouvillon incluant absolument le balayage des parois de la moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule et la vulve. Il n'est pas recommandé de réaliser un prélèvement ano-rectal associé.

Il n'y a pas d'indication à réaliser un dépistage chez les femmes ayant un antécédent d'infection materno-fœtale à SB ou ayant présenté au cours de la grossesse une bactériurie à SB car chez elles l'antibioprophylaxie sera systématique.

L'antibioprophylaxie est recommandée :

- en cas de portage vaginal de SB,
- en cas de bactériurie à SB,
- en cas d'antécédent d'infection néonatale à SB,
- en l'absence de PV si l'un des facteurs de risque est présent : accouchement avant 37 SA, RPDE supérieure à 12 heures ou hyperthermie maternelle supérieure à 38° au cours du travail.

L'antibioprophylaxie utilise l'amoxicilline en IV (2gr puis 1 gr toutes les 4h). Elle doit être débutée le plus précocement possible car son efficacité n'est optimale qu'à partir de la 2<sup>o</sup> injection.

## **6.2. Sur le plan pédiatrique**

De nombreuses recommandations ont été émises pour le diagnostic et le traitement de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né.

**En France, l'HAS en 2002** [15], a défini des critères anamnestiques et des signes cliniques de suspicion d'une IBN du nouveau-né et les a catégorisés en critères majeurs et mineurs.

Ces critères sont détaillés dans le tableau 5 (Tableau 5).

<b>Critères majeurs</b>	Chorioamniotite, IMF chez le jumeau, hyperthermie maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , prématurité spontanée $< 35$ SA, RPDE $\geq 18\text{h}$ , RPM $< 37$ SA  <u>En l'absence d'une antibioprophylaxie maternelle complète</u> : Antécédent d'IMF à SB, PV à SB, bactériurie à SB
<b>Critères mineurs</b>	RPDE entre 12 et 18h, prématurité spontanée entre 35 et 37SA, TRCF, asphyxie fœtale non expliquée, LA teinté ou méconial

**Tableau 5 : Critères anamnestiques selon l'HAS**

Concernant les examens paracliniques, il est recommandé de réaliser sur le plan bactériologique : l'analyse bactériologique du liquide gastrique et de 2 prélèvements périphériques ainsi qu'une hémoculture si l'on suspecte une IBN. Le bilan comprend également une numération formule sanguine (NFS) et le dosage de la C-Reactive Protein (CRP). La ponction lombaire sera immédiate si l'état de l'enfant le permet ou différée.

Le traitement antibiotique doit être débuté en urgence chez tout **nouveau-né symptomatique** par voie parentérale avec une réévaluation à 48h. Il y a alors 3 stratégies possibles :

- Si l'infection est certaine : poursuite de l'antibiothérapie adaptée au germe identifiée et à la localisation pendant 8 jours en IV pour les infections systémiques et 15 à 21 jours pour les méningites.
- Si l'infection est probable : poursuite de l'antibiothérapie pour une durée qui sera adaptée à la clinique et à la biologie.
- Si l'infection est exclue : arrêt de l'antibiothérapie à 48 heures.

Si le **nouveau-né est asymptomatique** :

- Si le protocole SB a été appliqué correctement alors il n'y a pas d'exams complémentaires à réaliser et une simple surveillance clinique pendant 48 heures est recommandée.
- Si le protocole SB n'a pas été appliqué ou de façon partielle : réalisation des prélèvements bactériologiques périphériques.

La stratégie thérapeutique chez le nouveau-né symptomatique et asymptomatique est présentée en Annexe 3 et Annexe 4 (Annexe 3, 4).

Une biantibiothérapie est recommandée par voie parentérale ( $\beta$ lactamines (amoxicilline ou céfotaxime) + aminoside). Il n'est pas recommandé d'utiliser ni la voie per os (bien que l'étude de la pharmacocinétique de l'amoxicilline montre des concentrations suffisantes vis-à-vis du SB) ni la voie intramusculaire (effets locaux toxiques et douleur). L'association de 3 antibiotiques (amoxicilline + céfotaxime + aminoside) est conseillée si le tableau clinique de l'enfant est préoccupant ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente.

L'HAS recommande la surveillance des nouveau-nés au moins pendant 48 heures quelque soit le tableau clinique (90% des IMF surviennent durant les 2 premiers jours).

Dans le monde :

- **En Suisse**, la Swiss Society of Neonatology et la Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland ont également émis des recommandations en 2001 puis

en 2013 : antibiothérapie chez tout nouveau-né symptomatique ; observation de 48h si présence de facteurs de risque [26].

- **Aux Etats-Unis**, l'American Academy of Pediatrics (AAP) et le Committee on Fetus and Newborn (CCFN) ont publié, en 2012, des guides pour la prise en charge des nouveau-nés suspectés ou atteints de sepsis néonatal précoce [64].
  - Tous les nouveau-nés symptomatiques doivent recevoir une antibiothérapie associée à un bilan biologique complet (hémoculture, NFS, ponction lombaire) ainsi qu'une radiographie du thorax.
  - Si la mère présente une chorioamniotite alors ils seront également traités mais le bilan comprendra une hémoculture, une NFS et un dosage de la CRP entre la sixième et la douzième heure.
  - Si la mère a un PV – alors une simple surveillance clinique suffit.
  - Si la mère a un PV + à SB et que l'antibioprophylaxie a été complète alors soit l'enfant est surveillé pendant 48 heures à l'hôpital ou si le milieu le permet (accessibilité aux soins et compréhension des consignes de surveillance de la part des parents) et que l'enfant est né à plus de 37 SA alors le retour à domicile peut avoir lieu au bout de 24 heures. Si l'antibioprophylaxie n'a pas pu être réalisée ou qu'elle est incomplète alors : soit il n'y pas de RPDE  $\geq 18$  heures et l'enfant est né à terme alors une simple surveillance clinique de 48 heures suffit ; soit il est né avant 37 SA et/ou il y a une RPDE  $\geq 18$  heures alors un bilan sera réalisé (hémoculture, NFS et CRP entre H6 et H12) et surveillance clinique de 48 heures.

L'algorithme de prise en charge est présenté en Annexe 5 (Annexe 5).

## **7. PROTOCOLES DE LA MATERNITE PAULE DE VIGUIER**

### **7.1. Protocole obstétrical [65]**

Le dépistage vaginal du SB par PV est réalisé entre 34 et 38 SA comme les recommandations de l'HAS. Il est réalisé sur un milieu non enrichi mais sensibilisé.

L'antibioprophylaxie est réalisée si :

- Portage vaginal de SB au PV ou bactériurie et accouchement attendu  $\geq 2h$
- Antécédent d'infection néonatale à SB et accouchement attendu  $\geq 2h$
- PV non fait ou PV datant de plus de 5 semaines et expectative  $\geq 18h$

- Signes cliniques infectieux maternels.

L'antibiothérapie utilisée en première intention est l'amoxicilline (2 gr IV puis 1 gr toutes les 4 heures IV jusqu'à l'expulsion). En cas d'allergie à la pénicilline, la clindamycine ou la céfazoline peuvent être utilisées. L'antibioprophylaxie est complète si elle a été débutée plus de 4 heures avant la naissance avec au moins deux injections d'antibiotique.

## **7.2. Protocole pédiatrique**

Le protocole a été rédigé en 2006 [66], il s'appuie sur les critères anamnestiques définis par l'ANAES en 2002.

- **Nouveau-né symptomatique** : antibiothérapie IV à débiter dès la salle de naissance après la réalisation des prélèvements bactériologiques périphériques et d'une hémoculture. Le dosage de la CRP se fera à H12 ou H24.
- **Nouveau-né asymptomatique** :
  - 1 critère anamnestique majeur ou association de 2 critères mineurs : prélèvements bactériologiques, CRP à H24 et début d'antibiothérapie en fonction des résultats de la CRP (précédée d'une hémoculture)
  - 1 critère anamnestique mineur : prélèvements bactériologiques. Si ces prélèvements retrouvent une colonisation au niveau d'au-moins 2 sites, on réalise un dosage de la CRP.
  - Dans le cas d'un portage maternel à SB avec une antibioprofylaxie perpartum complète, on réalise à J3 un contrôle de CRP même en l'absence de positivité des cultures périphériques.

Le dosage de la CRP est considéré comme positif s'il est supérieur à 15 mg/l.

L'antibiothérapie de première intention est l'association d'amoxicilline et d'un aminoside (amikacine). Celle-ci sera adaptée à 48h aux résultats bactériologiques. On fait un relai per os après la 4<sup>o</sup> injection sauf si une hémoculture est positive. La durée totale du traitement dépend de l'évolution de la CRP à 48h :

- Si elle est < 15mg/l : durée totale 7 jours
- Si elle est encore supérieure à 15mg/l : durée totale 10 jours avec contrôle de la CRP avant la sortie.

## **8. MATERIEL ET METHODE**

### **8.1. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude prospective descriptive de prévalence, unicentrique, réalisée du 01/05/2010 au 31/12/2010.

L'Hôpital Paule de Viguier est une maternité de niveau III et réalise en moyenne 4500 accouchements/an.

Il s'agit d'une étude de niveau de preuve 4 (faible niveau de preuve scientifique).

### **8.2. Population étudiée**

Tous les enfants nés vivants (âgés de plus de 24 SA ou pesant plus de 500 gr) étaient inclus ainsi que leur mère.

Nous avons réalisé 2 sous-groupes : les enfants nés à plus de 37 SA et les enfants nés prématurément soit à moins de 37 SA.

Il n'y avait pas de critères d'exclusion.

### **8.3. Variables étudiées**

#### **8.3.1. Facteurs anamnestiques maternels et fœtaux**

- Anamnèse maternelle avant la grossesse en cours

Il s'agit d'un antécédent d'infection bactérienne néonatale précoce à streptocoque B.

- Anamnèse maternelle pendant la grossesse

Nous avons étudié le résultat du prélèvement vaginal soit dans le cadre du dépistage systématique de fin de grossesse soit dans les situations suivantes : rupture prématurée des membranes, hyperthermie maternelle, menace d'accouchement prématuré. Celui-ci est réalisé sous spéculum par écouvillonnage dans le cul de sac postérieur et sur les parois latérales du vagin.

Nous avons également recherché la notion d'infection urinaire durant le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

- Anamnèse maternelle perpartum

Nous avons retenu un des signes évocateurs de chorioamniotite (hyperthermie maternelle supérieure à 38°) ainsi que la rupture prolongée de la poche des eaux et la présence d'un liquide amniotique teinté ou méconial.

- Age gestationnel

- Anomalies du rythme cardiaque fœtal (bradycardies et tachycardie)

### **8.3.2. Facteurs de risque majeurs et mineurs**

Nous avons étudié ces facteurs anamnestiques en fonction du classement de l'ANAES (septembre 2002) en critères majeurs et mineurs.

- Critères majeurs

1. Température maternelle avant ou en début de travail supérieure à 38° (grade A)
2. Prématurité inférieure à 35 SA
3. Durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure à 18 heures (grade A)

- Critères mineurs

1. Prématurité entre 35 SA et 37 SA
2. Durée d'ouverture de la poche des eaux entre 12 et 18 heures
3. Anomalie du rythme cardiaque fœtal
4. Liquide amniotique teinté ou méconial

### **8.3.3. Antibio prophylaxie perpartum maternelle**

Nous avons recueilli si une antibio prophylaxie avait été instaurée et combien d'injections avaient été faites.

### **8.3.4. Prélèvements réalisés chez le nouveau né**

- Prélèvements bactériologiques périphériques

Ils sont au nombre de 3 et sont réalisés en salle de naissance par les sages-femmes ou le pédiatre lorsqu'il est présent.

Deux prélèvements dits « périphériques » sont réalisés par écouvillonnage des cavités naturelles du nouveau né : le conduit auditif externe (CAE) et l'anus ainsi qu'un prélèvement du liquide gastrique (qui est en fait à la naissance du liquide amniotique).

Le liquide gastrique est recueilli par sondage gastrique, quelques millilitres sont aspirés et mis dans un récipient stérile.

Ces 3 prélèvements sont systématiquement réalisés devant un nouveau né symptomatique ou devant la présence d'un critère anamnestique majeur ou mineur ainsi que lorsque le PV était positif à SB. Ces critères sont définis et affichés en salle de naissance.

Ces prélèvements sont rapidement acheminés au laboratoire à température ambiante et la culture se fait sur un milieu non enrichi.

- Hémoculture

Il s'agit du gold standard dans le diagnostic des IBN.

Les hémocultures sont réalisées (avant toute antibiothérapie) soit par ponction veineuse périphérique après désinfection cutanée soit sur KTVo.

Une seule hémoculture est réalisée et ensemencée sur un milieu enrichi.

Les indications sont les nouveaux nés symptomatiques ainsi que dans les cas de prématurité inexplicée.

- Ponction lombaire avec examen bactériologique du LCR et analyse cytochimique

Elle est réalisée lorsque la CRP est supérieure à 45mg/l ou devant la présence de signes neurologiques ou septiques chez le nouveau-né.

- Dosage de la CRP

Le dosage de la CRP est réalisé à H12 ou H24 ou à J3. Le taux est considéré comme pathologique s'il est supérieur à 15 mg/l.

Les indications sont : nouveau-né symptomatique, présence d'un critère majeur ou de 2 critères mineurs, colonisation par un germe pathogène sur les prélèvements périphériques.

### **8.3.5. Attitude thérapeutique chez le nouveau-né**

Nous recensons la réalisation ou non d'une antibiothérapie chez le nouveau-né ainsi que l'antibiotique utilisé.

Chez les nouveau-nés symptomatiques ou devant une prématurité inexplicée, une antibiothérapie probabiliste est débutée par voie intraveineuse. En première intention l'amoxicilline (Clamoxyl<sup>o</sup>) à la dose de 100mg/kg/jr ainsi qu'un aminoside tel que l'amikacine (Amiklin<sup>o</sup>) 15mg/kg/jr étaient utilisés. Cette antibiothérapie était adaptée au dosage de CRP ainsi qu'au résultat des prélèvements périphériques (antibiogramme et profil de résistance).

Chez les nouveau-nés asymptomatiques, l'antibiothérapie était débutée devant un résultat pathologique de la CRP que nous ayons ou non les résultats des prélèvements bactériologiques périphériques.

### **8.3.6. Conclusion sur présence ou non d'IBNP**

Pour chaque couple mère-enfant, nous avons réalisé une synthèse des différents paramètres étudiés et avons conclu à la présence ou non d'IBNP selon les définitions de l'ANAES, c'est-à-dire IBNP certaine, probable, possible, colonisation et absence d'IBNP.



#### **8.4. Recueil de données et analyse statistique**

Les données ont été recueillies sur un questionnaire rempli par les pédiatres au moment de la sortie de l'enfant du service de suite de couches.

Pour les enfants hospitalisés dans les services de néonatalogie et de réanimation nous avons complété les données à partir du courrier de sortie.

Lorsqu'il nous manquait des données bactériologiques ou biochimiques (CRP) nous les avons complétées à partir du serveur informatique.

### **9. RESULTATS**

#### **9.1. Population étudiée**

Notre étude a inclus 3095 couples mères-enfants. Nous avons interprété 3064 couples car dans 31 cas les données étaient incomplètes. L'âge maternel moyen était de 30.5 ans.

Le tableau 6 résume les caractéristiques de la population étudiée (Tableau 6).

##### **Caractéristiques maternelles :**

- Le PV a été réalisé chez **97.3 %** des femmes incluses. Il y a 70 femmes qui n'ont pas eu de dépistage vaginal. Les causes de la non application des recommandations ne sont pas connues, en particulier le nombre de grossesses non suivies ne peut-être estimé. En effet cette information ne fait pas partie de notre recueil de données.
- Le taux de portage vaginal de SB était de **14%** (ainsi que 1.2% d'ATCD d'IBNP à SB) chez les femmes dépistées. La proportion de ce portage entre les nouveau-nés à terme et les prématurés est respectivement de 14.5% et 10.6%.
- L'antibioprophylaxie perpartum du SB avait été réalisée chez **63.3%** des femmes colonisées (soit 8.9% des femmes incluses). Il y avait 65.6% des femmes accouchant à terme qui avaient reçu une antibioprophylaxie pour le SB et 3.8% des femmes accouchant prématurément.  
Il y avait 158 femmes colonisées (36.7%) qui n'avaient pas reçu d'antibioprophylaxie pour SB.  
Les femmes présentant un antécédent d'infection maternofoetale à SB étaient de 7 % soit 14 femmes
- L'antibiothérapie perpartum hors prophylaxie SB concerne **6.5%** (201) des femmes incluses soit 4.8% des accouchements à terme et 21.5% des accouchements prématurés.  
Les raisons de cette mise en place de l'antibioprophylaxie sont :

- L'hyperthermie maternelle : 4.9% soit 10 femmes
  - La rupture prolongée de la poche des eaux supérieure à 18 heures : 55.7% soit 112 femmes
  - L'association d'une hyperthermie maternelle à une RPDE supérieure à 18 heures : 4.5% soit 9 femmes
  - La rupture prolongée de la poche des eaux entre 12 et 18 heures : 7 % soit 14 femmes
  - Infection urinaire du 3<sup>o</sup> trimestre : 2.5% soit 5 femmes
  - Dans 16 cas nous n'avons pas retrouvé la raison
- Au total l'exposition perpartum aux antibiotiques représente **15.5%** des femmes de l'étude.

**Caractéristiques du nouveau-né :**

- Nous avons dans notre étude 2753 enfants nés à terme (89.8%) et 311 prématurés (10.2%).
- Concernant les nouveau-nés prématurés il y avait 271 enfants nés entre 24 et 35 SA et 40 enfants nés entre 35 et 37 SA.

		<u>Accouchement à Terme</u>	<u>Accouchement prématuré &lt;37 SA</u>
	N= 3064	N=2753	N=311
<b><u>Mère</u></b>			
PV n (%)	2994 (97.3%)	2684 (97.5%)	310 (99.7%) <35SA n=271 35-37SA n=39
Portage vaginal à SB n (%)	431 (14%)	398 (14.5%)	33 (10.6%)
ATCD IBNP à SB	35 (1.2%)		
Antibioprophylaxie pour SB n (%)	273 (63.3%)	261 (65.6%)	12 (3.85%)
Antibiothérapie per partum hors prophylaxie SB	201 (6.5%)	134 (4.8%)	67 (21.5%)

**Tableau 6 :** Caractéristiques de la population étudiée

L'ensemble des résultats est résumé en annexe 6 (Annexe 6).

## 9.2. Incidence des IBNP

Le tableau 7 reprend l'incidence des IBNP en fonction du terme de naissance et du germe (Tableau 7).

	<u>Tous les NNés</u>	<u>Terme ≥37SA</u>	<u>Prématuré</u>	<u>Incidence pour 1000 naissances</u>
<b><u>IBNP</u></b>	n= 147	n=127	n=20	47.9/1000
-certaine	11	5	6	3.6/1000
-probable	59	51	8	19.2/1000
-possible	77	71	6	25.1/1000
<b><u>Germes</u></b>				
IBNP certaine				
✓ SB	3	2	1	1/1000
✓ EColi	3	1	2	1/1000
✓ Pathogènes autres	5	2	3	1.6/1000

**Tableau 7** Nombre et incidence des IBNP à l'Hôpital Paule de Viguière de mai à décembre 2010

Dans notre étude, le nombre de nouveau-nés atteint d'IBNP est de 147 soit une incidence de **47.9 ‰ naissances**.

Parmi celles-ci nous avons retrouvé :

- **11 cas d'IBNP certaine** soit une incidence de **3.6/1000** naissances.

Le SB était le responsable dans 27.3% des cas et en proportion identique (27.3%) on retrouvait de l'EColi. Les autres pathogènes retrouvés étaient du *streptocoque mitis*, du pneumocoque, de la *klebsielle* et du *corynebacterium*. Parmi ces 11 IBNP certaines il y avait 6 nouveau-nés prématurés et 5 nouveau-nés à terme.

Le taux de mortalité était de 36.4% (uniquement des enfants prématurés).

- **59 cas d'IBNP probables** (soit 86.4% de nouveau-né à terme) avec une incidence de **19.2/1000** naissances. Le SB était retrouvé dans 37.3% et EColi dans 47.4%. Le taux de mortalité était de 1.7% (1 cas à EColi).
- **77 cas d'IBNP possibles** (soit 92.4% de nouveau-né à terme). L'incidence est de 25.1/1000 naissances. Concernant les IBNP probables 37.3% étaient à SB et 47.4% à EColi. Aucun enfant n'est décédé.

Le tableau 8 résume la mortalité des IBNP avec la répartition selon l'âge gestationnel (Tableau 8).

	<u>NNé à terme</u>	<u>NNé prématuré</u>
<u>IBNP certaine n(%)</u>	0	4 (36.4%)
<u>IBNP probable n(%)</u>	0	1 (1.7%)

**Tableau 8** Mortalité des IBNP

### **9.3. IBNP à SB**

#### **9.3.1. Colonisation vaginale à SB et infection à SB**

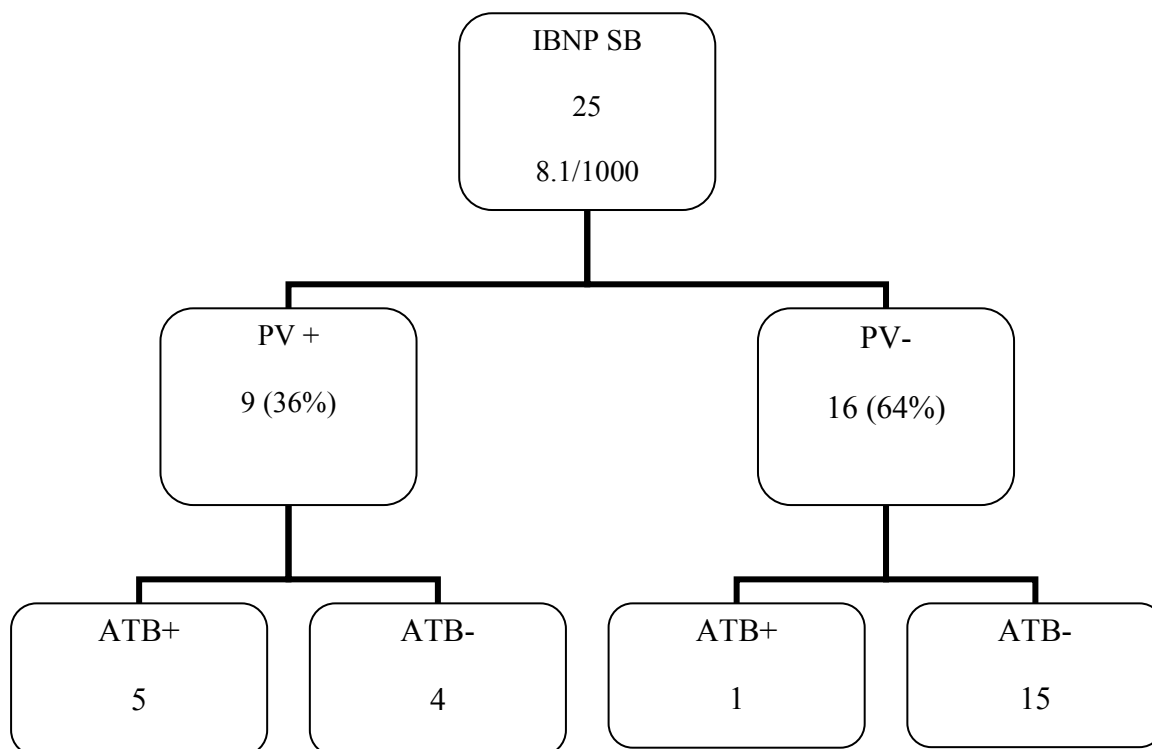
Dans notre étude nous avons 25 cas d'IBN certaines et probables à SB soit une incidence à **8.15 pour 1000 naissances**.

La mortalité était de **4%** (1 décès d'une enfant prématurée).

Sur les 25 cas d'IBNP certaines et probables à SB, le PV était négatif chez 16 mères soit 64% des cas où le dépistage par le PV n'était pas contributif. Parmi elles, 1 avait reçu une antibiothérapie perpartum pour hyperthermie maternelle.

Chez les 9 femmes colonisées par le SB, l'antibioprophylaxie n'avait pas été réalisée dans 4 cas et l'antibioprophylaxie était optimale dans 1 cas. Dans ce cas là, les prélèvements bactériologiques avaient été réalisés devant la présence de FDR associés (hyperthermie maternelle, TRCF et liquide teinté).

Le Tableau 9 résume la répartition du portage vaginal à SB ainsi que la réalisation d'une antibiothérapie perpartum pour les IBNP certaines et probables à SB. (Tableau 9)



**Tableau 9** : IBNP certaines et probables à SB et colonisation vaginale.

→ Dans 36% des cas, les mères des nouveau-nés infectés présentaient un portage vaginal à SB dépisté lors du PV du 9<sup>o</sup> mois. Parmi ces femmes, notre taux d'application des recommandations concernant l'antibioprophylaxie est de 55%.

### 9.3.2. IBNP certaines et probables

Nous avons dans notre étude 3 cas d'IBNP certaines (2 avec hémocultures positives et 1 avec un placenta positif). Il s'agissait de 2 nouveau-nés à terme et d'un prématuré. Les PV réalisés chez ces 3 mères étaient négatifs. Il n'y avait pas eu d'antibiothérapie perpartum.

- Cas n°1 : il avait comme FDR anamnestique une RPDE de 6 heures et la présence d'un liquide amniotique teinté.
- Cas n°2 : il s'agissait d'une naissance prématurée avec d'emblée un aspect septique. Il est décédé dans les premières heures de vie.
- Cas n°3 : Devant l'absence de FDR, les prélèvements bactériologiques n'ont pas été réalisés initialement en salle de naissance. L'enfant est devenu symptomatique dans le service des suites de couches et il a alors été réalisé une hémoculture (il était trop tard pour faire les prélèvements périphériques).

Ces 3 enfants étaient symptomatiques.

→Aucune des infections certaines n'avait été détectée par le PV du 9<sup>o</sup> mois.

Nous avons retrouvé 22 cas d'IBNP probables à SB.

- 9 avaient un portage vaginal à SB avec 50% d'antibioprophylaxie perpartum (4 cas). Dans 3 cas, il s'agissait de l'unique FDR infectieux.
- 13 avaient un PV négatif et pour 1 cas le PV n'avait pas été réalisé (la raison de cette absence de PV était un accouchement prématuré avant 35 SA).

Dans ces 25 cas (IBNP certaines et probables) on retrouve comme FDR présents : RPDE supérieure à 18h (3 cas soit 13.6%), liquide méconial ou teinté (11 cas soit 50%), hyperthermie maternelle (5 cas soit 22.7%), prématurité (2 cas soit 9.1%), TRCF (8 cas soit 36.4%). Dans 1 cas il n'y avait aucun FDR retrouvé.

→**Dans 12% (3 cas /25 cas d'IBN à SB), seul le résultat du PV du 9<sup>o</sup> mois a permis de dépister une IMF.**

Le tableau 10 reprend les FDR retrouvés pour les IBN certaines et probables à SB (Tableau 10).

	<b>IBN certaine</b>	<b>IBN probable</b>
<u>Hyperthermie maternelle</u>	0	5 (22.7%)
<u>RPDE≥18h</u>	0	3 (13.6%)
<u>Prématurité</u>	1 (33%)	2 (9.1%)
<u>Liquide teinté</u>	1 (33%)	11(50%)
<u>TRCF</u>	0	8 (36.4%)
<u>PV + SB</u>	0	9 (36%)

**Tableau 10 : FDR pour les IBNP probables et certaines**

Si l'on reprend l'ensemble des IBN certaines et probables à SB on retrouve que dans 52% des cas, le nouveau-né avait un FDR majeur d'infection maternofoetale. L'association de 2 FDR majeurs ou au contraire l'absence de FDR infectieux étaient peu fréquentes (8%). Dans 20% il y avait 1 seul critère mineur retrouvé et dans 12% il y en avait au moins deux.

Le tableau 11 résume le nombre de critères majeurs et mineurs associés aux IBN certaines et probables à SB (Tableau 11).

	2 critères majeurs	1 critère majeur	≥ 2 critères mineurs	1 critère mineur	Absence de FDR
IBN n (%)	2 (8%)	13 (52%)	3 (12%)	5 (20%)	2 (8%)

**Tableau 11** : Nombre de critères majeurs et mineurs dans les IBN certaines et probables à SB

→Le FDR anamnestique majeur retrouvé le plus fréquemment dans les IBN à SB est l'hyperthermie maternelle (possible signe de chorioamniotite). Le FDR mineur est la présence d'un liquide amniotique méconial ou teinté (signe indirecte de souffrance fœtale). La présence d'un FDR majeur est fortement associée à la survenue d'une IMF à SB (52%).

### **9.3.3. Efficacité de l'antibioprophylaxie à SB**

Parmi les 431 femmes porteuses d'un SB vaginal, 273 femmes ont reçu une antibioprophylaxie perpartum pour le SB soit 63.3%. Celle-ci était complète (2 doses au moins 4h avant l'accouchement) pour 109 mères (25.3%). Il y avait 164 mères qui n'ont reçu qu'une seule dose soit 38%. Dans 36.7% (158 femmes) il n'y a pas eu d'injection d'antibiotique à visée prophylactique.

Les taux de transmission du SB (colonisation et infection) et les taux d'infection sont :

- Absence d'antibioprophylaxie : transmission dans 39.3% (62 cas) et infection dans 5.7% (9 cas)
- Antibioprophylaxie incomplète : transmission 36.5% (60 cas) et infection 6% (10 cas)
- Antibioprophylaxie complète : transmission 35.7% (39 cas) et infection 10% (11 cas)

→La réalisation d'une antibioprophylaxie complète permet de réduire de 9% le taux de transmission du SB de la mère au nouveau-né (de 39.3% à 35.7%).

Le tableau 12 résume ces données (Tableau 12).

	Absence d'antibioprophylaxie	1 dose d'ATB	2 doses d'ATB
<b>IBNP</b>	n=158	n=164	n=109
-certaines n(%)	0	0	0
-probables n(%)	4(2.5%)	5(3.1%)	2(1.8%)
-possibles n(%)	5 (3.2%)	5 (3%)	5 (4.6%)
<b>Colonisation</b>	53 (33.5%)	50 (30.5%)	28 (25.7%)

**Tableau 12 : antibioprophylaxie et transmission du SB**

#### **9.4. IBNP à EColi**

##### **9.4.1. Incidence et mortalité**

Dans notre étude nous avons 31 cas d'IBN à EColi (3 IBNP certaines et 28 IBNP probables) soit une incidence à **10.1/1000 naissances**.

Parmi ces IBNP nous avons eu 3 décès (**9.7%**) et tous les enfants décédés étaient des prématurés.

- Cas n°1 et cas n°2 : il s'agissait de jumeaux nés à 29 SA dans un contexte de chorioamniotite et septicémie maternelle (RPDE sur un des jumeaux de plusieurs semaines avec antibiothérapie maternelle par Clamoxyl prolongée). Ces jumeaux ont présenté d'emblée une atteinte respiratoire infectieuse associée à une hypoplasie pulmonaire expliquant leurs décès dans les premières heures de vie.
- Cas n°3 : il s'agissait également d'un prématuré né à 30 SA avec une RPDE de 3 jours (antibiothérapie maternelle par Clamoxyl). Ce nouveau-né présentait d'emblée un examen neurologique inquiétant avec à l'ETF une HIV grade IV associée à une leucomalacie précoce bilatérale (conséquence connue de l'infection bactérienne chez le prématuré). Devant la sévérité des lésions neurologiques, des soins d'accompagnement ont été mis en place et il est décédé 5 jours plus tard.

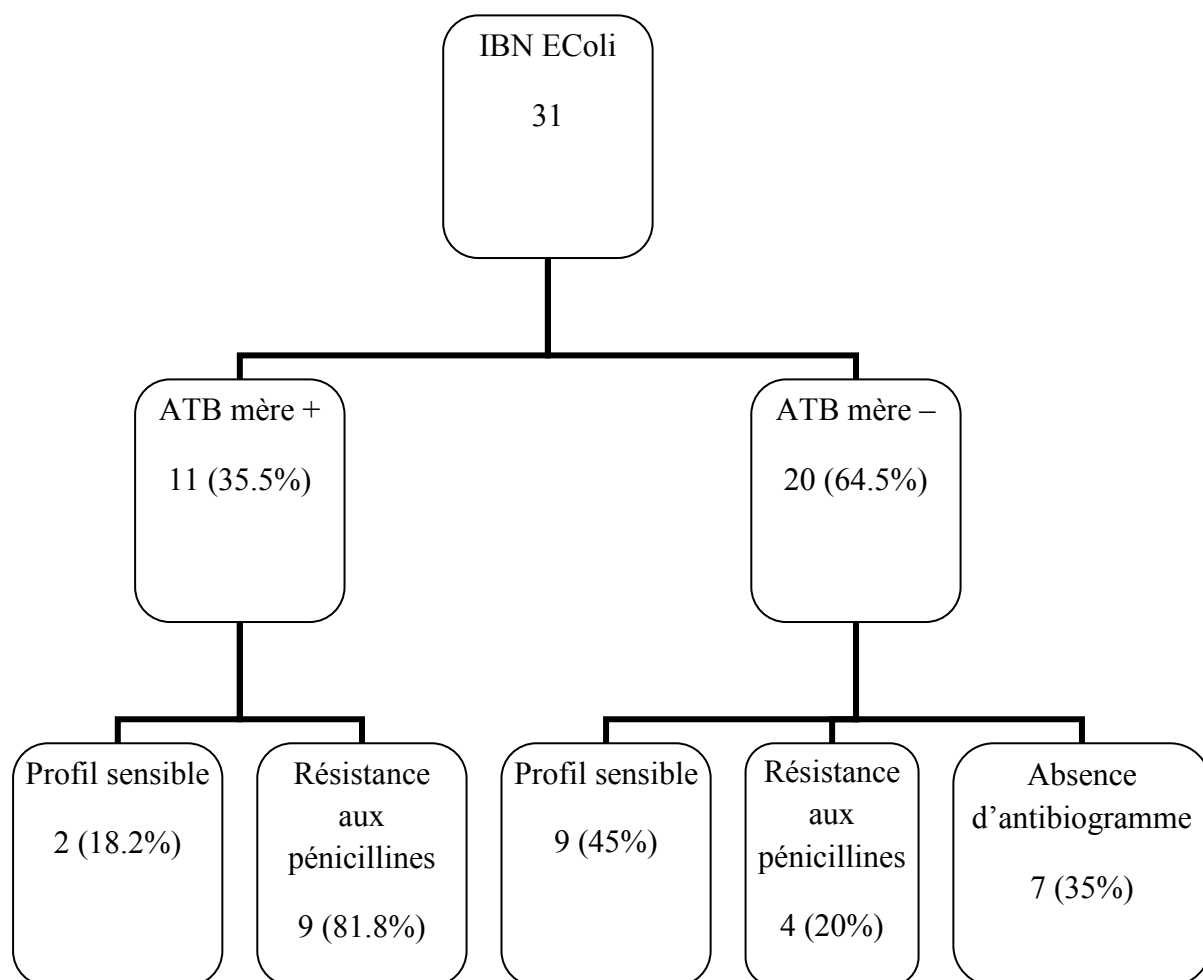
**→Les infections maternofoetales à EColi ont une incidence à 10.1/ 1000 naissances avec une mortalité de 9.7% dont 100% de prématuré.**



#### 9.4.2. Antibiothérapie perpartum et profil bactériologique

Parmi les 31 IBNP à EColi, il y avait 11 femmes (35.5%) qui avaient reçu une antibiothérapie soit dans le cadre de la prophylaxie à SB, soit devant la présence d'autres FDR (RPDE prolongée ou hyperthermie maternelle). Les nouveau-nés infectés de mères ayant eu une exposition anténatale aux antibiotiques, ont dans 81.8% (9 cas) des cas, un EColi avec une résistance aux pénicillines versus 20% (4 cas) chez ceux dont les mères n'ont pas eu d'antibiothérapie.

Le tableau 13 reprend le profil d'antibiorésistance de ces enfants (Tableau 13).



**Tableau 13 :** antibiothérapie perpartum et profil d'antibiogramme

→L'exposition anténatale aux antibiotiques augmente de 20 à 81.8% le risque d'être infecté par une souche d'EColi présentant une résistance aux pénicillines.

### 9.4.3. FDR associés

Dans notre étude, sur les 31 IBNP (certaine et probable) à EColi les FDR anamnestiques retrouvés sont :

➤ Concernant le résultat du dépistage par le PV du 9<sup>o</sup> mois :

- 3 femmes (9.7%) avec un portage vaginal à SB (dont deux avaient reçu une antibioprofylaxie)
- 2 femmes (6.4%) avec un portage vaginal à EColi
- il y avait 24 femmes avec un PV négatif (77.4%)
- 2 femmes dont le dépistage n'avait pas été fait (grossesse gémellaire avec un accouchement à 26 SA)

Le tableau 14 reprend ces données (Tableau 14).

	PV -	PV+ SB	PV+EColi	PV NF
IBNP certaine n=3	3	0	0	0
IBNP probable n=28	21	3	2	2
Total	24(77.4%)	3(9.7%)	2(6.4%)	2(6.4%)

**Tableau 14** : Portage vaginal et IBNP à EColi

✓ Concernant les autres FDR infectieux :

- Rupture prolongée de la poche des eaux supérieure à 18 heures : 12 (38.7%)
- Prématuration <35 SA : 8 (25.8%)
- hyperthermie maternelle : 5 cas (16.1%)
- TRCF : 11 cas soit 35.5%
- Liquide amniotique teinté ou méconial : 11 cas soit 35.5 %

Le tableau 15 résume les principaux FDR retrouvés (Tableau 15). Le tableau 16 reprend le nombre de critères en fonction de leur catégorie (majeur ou mineur) (Tableau 16).

IBNP EColi n=31	IBN certaine n=3	IBN probable n=28
<u>RPDE</u>	3 (100%)	9 (32.1%)
<u>Prématurité &lt;35SA</u>	3 (100%)	5 (17.8%)
<u>Hyperthermie maternelle</u>	2 (66.7%)	5 (17.8%)
<u>Liquide teinté</u>	0	11 (39.3%)
<u>TRCF</u>	0	11 (39.3%)
<u>PV+ SB</u>	0	3 (10.7%)

**Tableau 15 : FDR des IBNP à EColi**

	2 critères majeurs	1 critère majeur	≥ 2 critères mineurs	1 critère mineur	Absence de FDR
IBN n (%)	8 (25.8%)	9 (29%)	4 (12.9%)	5 (16.1%)	5 (16.1%)

**Tableau 16 : Nombre de critères majeurs et mineurs dans les IBN certaines et probables à EColi**

➔ La prématurité avant 35 SA associée à une rupture de la poche des eaux supérieure à 18 heures sont présentes dans l'ensemble des IBN certaines à EColi et dans respectivement 17.8% et 32.1% des IBN probables. L'hyperthermie maternelle est également fortement associée au risque d'être infecté par EColi.

#### 9.5. Taux d'antibiothérapie néonatale et efficacité du protocole de traitement

Dans notre étude, nous avons 449 enfants qui ont reçu une antibiothérapie néonatale soit 14.6% de notre cohorte. 1784 enfants soit 58.2% ont eu un dosage de la CRP au moins une fois durant leur hospitalisation.

- Parmi les 2684 nouveau-nés à terme : 230 enfants avec une antibiothérapie soit 7.5% de notre population (8.6% des nouveau-nés à terme)
  - Infection (certaine+probable+possible) 50% (115 cas)

- Pas d'infection (colonisation +absence de colonisation) 50% (115 cas)

➤ Parmi les 311 nouveau-nés prématurés : 219 enfants sous antibiothérapie néonatale soit 7.1% de notre population (70.4% des prématurés)

- Infection (certaine+probable+possible) 8.3% (18 cas)
- Pas d'infection (colonisation +absence de colonisation) 91.7% (201 cas)

Il y a donc 10.3% des nouveau-nés (316 cas) qui ont eu une antibiothérapie néonatale probabiliste qui a été interrompue au 3<sup>o</sup> jour devant l'absence d'infection dont en majorité des prématurés.

La mortalité est de 1.1% (5 cas).

Parmi les IBNP certaines et probables à SB et à EColi (n=56) il a été retrouvé 4 consultations aux urgences dans les 3 mois suivant la naissance. Les diagnostics de sortie n'étaient pas en rapport avec une origine bactérienne. Il n'y a eu aucune réhospitalisation pour infection materno fœtale. Le traitement a donc été efficace selon notre protocole .

Le tableau 17 résume ces données (Tableau 17).

	Nouveau-né à terme n=2684	Prématuré n=311
<u>Antibiothérapie néonatale</u>	230 (8.6%)	219 (70.4%)
• Infection	115 (50%)	18 (8.3%)
• Sain	115 (50%)	201 (91.7%)
<u>Pas d'antibiothérapie</u>	2454 (91.4%)	92 (29.6%)

**Tableau 17** : antibiothérapie néonatale et infections

→**Notre exposition néonatale aux antibiotiques est de 14.6% avec un taux de traitement interrompu de 10.3% pour absence d'infection.**

## 9.6. Prélèvements bactériologiques périphériques

Sur l'ensemble des nouveau-nés de notre étude nous avons réalisé chez 1858 enfants des prélèvements bactériologiques périphériques en salle de naissance soit 60.6% de notre population.

Les raisons justifiant la réalisation de ceux-ci sont :

- *Présence d'un critère anamnestique majeur ou plus* : 622 nouveau-nés (33.5%)
- *Présence d'au moins deux critères anamnestiques mineurs* : 274 nouveau-nés (14.7%)
- *Présence d'un seul critère anamnestique mineur* : 615 nouveau-nés (33.1%)
- *Autres* : 347 nouveau-nés (18.7%)

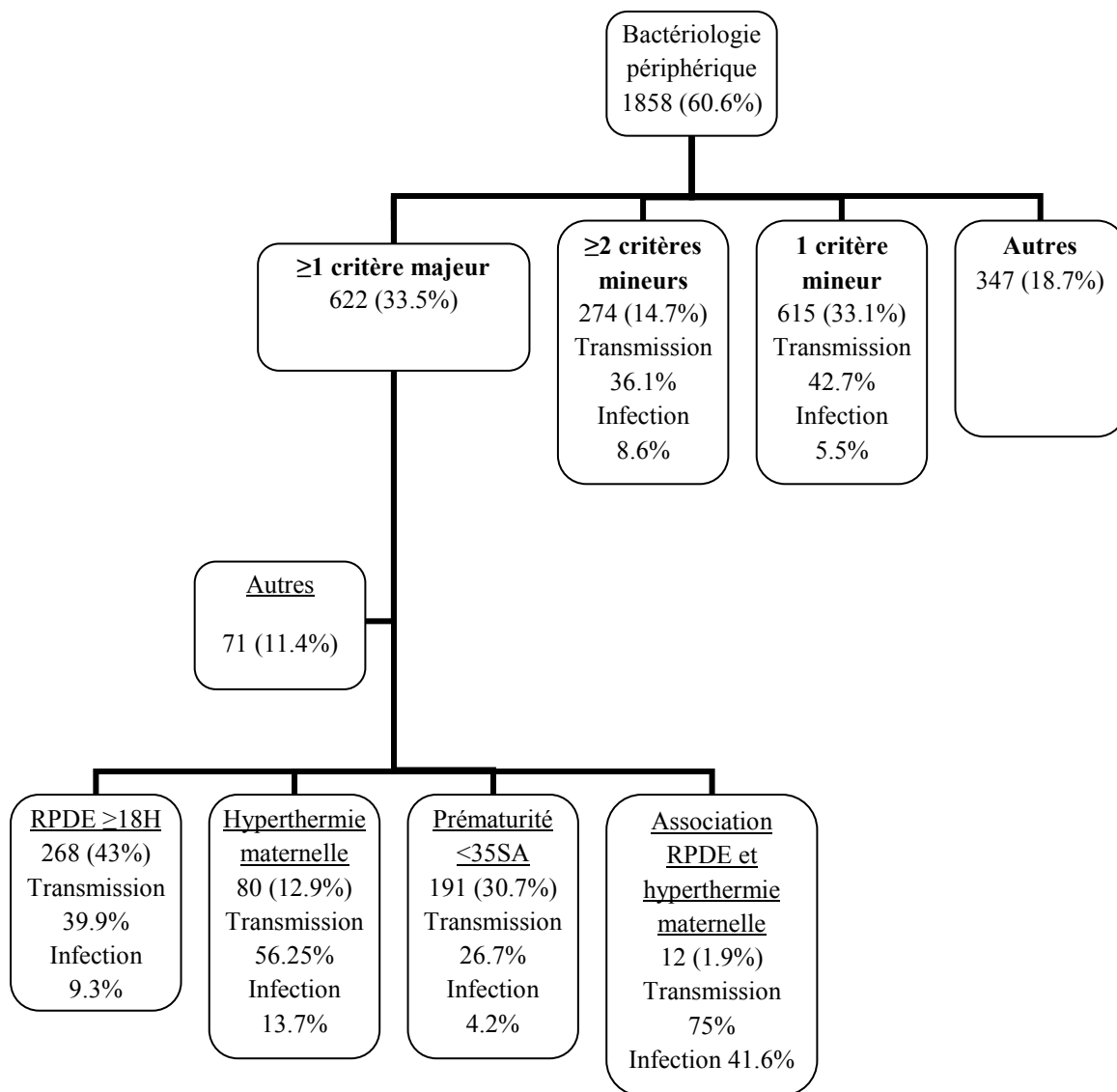
Lorsqu'on étudie en détail les critères anamnestiques majeurs, on retrouve :

- RPDE  $\geq 18$  heures : 268 cas soit 43% avec une transmission d'un germe au nouveau-né dans 39.9% (107 cas) et un taux d'infection de 9.3% (25 cas)
- Hyperthermie maternelle : 80 cas soit 12.9% avec une transmission d'un germe au nouveau-né dans 56.25% (45 cas) et un taux d'infection de 13.7% (11 cas)
- Association d'une RPDE  $\geq 18$  heures et d'une hyperthermie maternelle : 12 cas soit 1.9% avec une transmission de 75% (12 cas) et un taux d'infection de 41.6%
- Prématurité  $< 35$  SA : 191 cas soit 30.7% avec une transmission de 26.7% (51 cas) et un taux d'infection de 4.2% (8 cas)
- Si l'on regroupe les 3 cas précédents on retrouve une transmission dans 38.5% (212 cas) avec un taux d'infection de 8.9% (49 cas).

Lorsqu'il y avait au moins deux critères mineurs présents, le taux de transmission était de 36.1% (99 cas) avec un taux d'infection de 8.6% (24 cas). Le taux de transmission lorsqu'il y avait qu'un seul critère anamnestique mineur était de 42.7% (263 cas) et le taux d'infection de 5.5% (34 cas).

→ **Les prélèvements bactériologiques périphériques réalisés en salle de naissance permettent de dépister une infection maternofoetale dans 8.9% des cas lorsqu'ils sont réalisés devant la présence d'au moins 1 critère majeur (avec une fort risque pour le nouveau-né lorsqu'il y a une RPDE  $\geq 18$  heures avec une hyperthermie maternelle). Ce taux d'infection diminue à 8.6% lorsqu'il y a au moins deux critères mineurs et à 5.5% lorsqu'il y en a qu'un seul.**

Le tableau 18 reprend les critères justifiant la réalisation des prélèvements bactériologiques périphériques néonataux ainsi que les taux de transmission et d'infection (Tableau 18).



**Tableau 18** : Prélèvements bactériologiques périphériques

## **10.DISCUSSION**

Notre étude est une étude prospective, unicentrique et réalisée sur une importante cohorte. Il y a eu peu d'étude de ce type publiée en France. Une d'entre elles a été réalisée au CHU de Lille en 2005 avec une population de 4353 couples mère-enfant.

Les limites de l'étude sont :

- Le manque de puissance car l'incidence des infections bactériennes néonatales est tellement faible qu'il faut une population beaucoup plus grande pour avoir des résultats significatifs du point de vue statistique.
- Le recueil de données a été réalisé en partie par des pédiatres de garde n'étant pas sensibilisés à l'importance de l'exhaustivité des données (et en particulier celles concernant la mère).
- Notre population est celle d'une maternité de niveau III, unique dans la région Midi-Pyrénées et donc le nombre de nouveau-nés prématurés est important (en particulier les grands et très grands prématurés <32 SA). Notre population de nouveau-nés <37 SA est de 10.2% alors que dans la population générale ils représentent 8% des naissances. Cette part importante de prématurité influe sur le nombre de PV non réalisés ainsi que sur le taux d'antibiothérapie perpartum (prophylaxie du SB et prévention des infections néonatales en fonction des FDR périnataux).

Concernant l'antibiothérapie perpartum :

Dans notre étude 474 femmes enceintes ont reçu une antibiothérapie perpartum soit 15.5% alors que dans la plupart de la littérature les chiffres sont plus élevés :

- Schrag *et al* [40] ont montré que le taux de femmes recevant des antibiotiques en perpartum était de 31% avec la méthode basée sur le dépistage systématique et de 29% avec la stratégie basée sur les FDR.
- Pour Fairlie *et al* [61], 31% des femmes reçoivent une antibiothérapie en perpartum.

Notre taux d'antibiothérapie est inférieur à leurs données d'une part parce que l'incidence du portage à SB dans notre population est plus faible qu'aux Etats-Unis (10 à 30% versus 14% dans notre maternité) et d'autre part par la difficulté de recueil de cette variable dans le dossier pédiatrique à partir duquel était rempli le questionnaire.

Thibaudon *et al*, à Lille, lors d'une étude similaire ont retrouvé des chiffres se rapprochant des nôtres : 12.4% des femmes ont reçu une antibioprofylaxie pour le SB et 11.7% pour la présence de FDR périnataux (versus respectivement 8.9% et 6.5% dans notre maternité) [2].

Les recommandations de l'HAS de 2001 sont correctement appliquées avec un taux de couverture du dépistage vaginal de 97.3% des femmes. Les recommandations concernant l'antibioprofylaxie pour le SB sont appliquées à hauteur de 63.3% des femmes dépistées positives. Ce taux médiocre peut être expliqué, en plus de la difficulté de recueil de cette donnée par l'impossibilité de par notre méthode de pouvoir séparer celles dont les recommandations n'étaient pas applicables comme par exemple une expectative d'accouchement <2 heures. Les autres explications possibles

sont un surcroît d'activité et des possibles oublis du protocole de la part du personnel (sages-femmes).

Dans notre étude, la prévalence du portage vaginal à SB est de 14%. Ce résultat est proche des données de la littérature puisqu'il est de 10% en France selon l'HAS [3] et de 10 à 20% en Europe [25]. En 2008, un premier état des lieux avait été réalisé à la maternité Paule de Viguier. Les résultats retrouvaient une prévalence de portage à SB à 10.7% (données issues du PMSI) [67]. Cette augmentation de patientes porteuses du SB peut être liée en partie par l'intensification du dépistage vaginal et donc une meilleure application des recommandations. Sur le plan épidémiologique, il n'est pas retrouvé dans la littérature la notion d'une augmentation de la prévalence du portage vaginal de SB. Notre résultat est proche de celui retrouvé par Muris *et al*, en 2010, lors de son étude réalisée à Caen dans une maternité de même niveau : la prévalence de SB au PV était de 14.9% [4]. De même, Mulla *et al*, en 2013, ont montré un portage de SB à 14.1% aux Etats-Unis (association du dépistage vaginal et rectal) [68]. Dans notre étude, 10.4% des PV ont été réalisés avant 35 SA. Or on sait que le portage est intermittent [67]:

- 32.8% des femmes dépistées positives au 2<sup>o</sup> trimestre se négativeraient au 3<sup>o</sup> trimestre
- Inversement, 15 à 20% des femmes avec un PV négatif se positivent au 3<sup>o</sup> trimestre

L'incidence des IBNP est élevée par rapport aux données de la littérature : 47.9/1000 naissances. Cette incidence est en partie due à un fort taux d'infections probables (19.2/1000 naissances) et possibles (25.1/1000 naissances). L'incidence des IBNP certaines et probables (22.8/1000 naissances) se rapproche de celle retrouvée par Labenne *et al* en Bourgogne (12.4/1000 naissances) [43] ou de celle de Thibaudon *et al* à Lille (14.9/1000 naissances) [2]. Notre prévalence élevée d'IBNP probables et possibles est liée au nombre important d'enfants ayant eu des prélèvements bactériologiques périphériques (60.6% des nouveau-nés) et des dosages de CRP (58.2%). L'HAS, lorsqu'elle a édité ses recommandations, avait précisé que la culture des prélèvements gastriques et périphériques permet de mettre en évidence la colonisation du nouveau-né mais que sa positivité n'implique pas une infection mais constitue un facteur de risque d'infection. Concernant la CRP, elle n'est contributive que si elle est dosée qu'après les 12 premières heures et que son dosage est répété : la cinétique permet alors de différencier les faux négatifs des vrais négatifs [15]. Benitz *et al* a montré que des résultats anormaux de CRP étaient associés à une augmentation du risque d'infection de 3 à 6 fois. Dans 80% des cas où le taux de CRP était anormal en l'absence d'infection, les valeurs de la CRP n'excédaient pas 50mg/l ce qui suggère que des taux élevés auraient une meilleure VPP. Pour l'auteur les nouveau-nés avec une élévation modérée de la CRP (autour de 20mg/l) ne nécessitent pas d'emblée une antibiothérapie [69]. Dans notre étude il n'y a que 25 nouveau-nés parmi ceux ayant une IBNP probable et possible, qui ont une CRP supérieure à 45 mg/l (ce qui réduit considérablement l'incidence des IBNP probables et possibles (8.15/1000) et l'incidence totale des IBNP serait de 11.7/1000 naissances).



Notre incidence des IBNP certaines (3.6/1000 naissances) est élevée par rapport à celle rapportée par le réseau Epibac en 2006 (0.23/1000 naissances) [70]. Ceci est probablement lié à notre fort taux de grossesse pathologique. Blond *et al*, en 2004, énoncent une incidence d'IBNP certaine de 1.2 à 3.6/1000 naissances ce qui se rapproche de nos chiffres [1].

Cet état des lieux nous a permis de retrouver une relative stabilité de l'incidence des infections maternofoetales à la maternité Paule de Viguier puisqu'en 2007 le taux d'infections certaines, probables et possibles était de 4%, en 2008 de 4.1% et en 2010 de 4.8%. L'incidence des IBNP certaines et probables est passée de 4.8/1000 à 22.8/1000 naissances [67]. On retrouve 3 cas d'IBNP certaines à SB soit une incidence de 1/1000 naissances ce qui est en augmentation par rapport à 2007 (0.2/1000 naissances) [67]. Cette évolution est contradictoire avec les données de la littérature. Nous ne pouvons comparer ces 2 études sur les chiffres d'incidence car les populations étaient différentes. En effet l'étude menée en 2008 avait été réalisée sur des nouveau-nés uniquement restés en maternité (et donc pas d'hospitalisation en néonatalogie ni en réanimation). Les prématurés ainsi que les nouveau-nés présentant des signes cliniques (tels qu'une détresse respiratoire, des troubles hémodynamiques ou autres) étaient exclus. Il y a également une élévation du nombre de prélèvements réalisés chez les nouveau-nés qui pourrait en partie expliquer l'augmentation de l'incidence des IBN. Contrairement aux recommandations du CDC, les pédiatres des maternités françaises donnent une place importante aux prélèvements bactériologiques périphériques dans la décision d'instaurer un traitement antibiotique. Ceux-ci sont donc réalisés en excès et de façon disparate selon les maternités. De plus, la définition des IBN possibles dans notre étude prend en compte essentiellement la CRP qui peut s'élever en dehors de toute infection par exemple une inhalation méconiale ou une bosse sérosanguine.

Les nombreuses études menées sur le sujet ont montré une diminution significative des infections à SB [5][44]. En 1998, Schuchat *et al* avait modéré les résultats de la littérature car la variabilité des différentes pratiques obstétricales et pédiatriques peuvent modifier le résultat des prélèvements centraux sur lesquelles repose, en partie, la définition de l'IBNP. L'utilisation perpartum d'antibiotique peut négativer les prélèvements précoces et en fonction du type de prélèvement si on le répète, le résultat peut être variable dans le temps et d'un centre à l'autre [39]. Par exemple, plus le volume de sang prélevé pour une hémoculture est important plus la sensibilité de l'examen est améliorée. Lorsqu'on reprend les données de la littérature on retrouve une grande variabilité dans l'incidence des IMF certaines à SB (de 0.8 à 5.5/1000 naissances) [4]. Notre résultat est dans cette fourchette.

Dans notre étude, le SB représente 27% des IBNP certaines, proportion équivalente à celle d'EColi. Dans les cas de nouveau-nés avec une IBNP certaine à SB, la mère présentait un PV négatif. Deux des enfants étaient symptomatiques dès la naissance, ceci témoignant d'un début d'infection in utéro. Seulement un était prématuré et il est décédé. Sur les 25 cas d'IBNP certaines et probables à SB, 16 avaient une mère non

colonisée par le SB au niveau vaginal (64%). Ce type de profil est fréquemment retrouvé dans la littérature. Dans l'étude de Melissa K *et al* en 2009, 61.4% des enfants infectés à SB avaient une mère avec un PV négatif [71]. En effet, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN diminuent avec l'augmentation du délai entre la date de réalisation du PV et la date de l'accouchement.

L'intermittence du portage vaginal du SB est en grande partie responsable de la persistance des infections bactériennes néonatales. Ceci ouvre la perspective de réaliser un dépistage du portage vaginal en salle de naissance par l'utilisation d'un test de détection rapide (test par PCR). Cette technique est connue depuis plusieurs années mais elle n'est pas recommandée par l'HAS du fait de son coût et de sa supériorité dans la prévention des IBNP non encore démontrée [3]. Cependant plusieurs études ont été réalisées avec notamment Bergeron *et al* qui ont retrouvé une sensibilité du test de 97%, une VPN de 98.8%, une spécificité et une VPP à 100%. De même, une étude pilote a été réalisée à la maternité Paule de Viguier en 2009 [67] pour évaluer le streptotest. Les résultats sont une sensibilité de 100%, une VPP de 60% pour la colonisation néonatale et de 70% pour le portage vaginal perpartum, la spécificité est de 92.2% et la VPN de 100%. Les limites étaient une prédiction de la colonisation du nouveau-né faible, une augmentation des indications d'antibioprophylaxie, une absence d'identification des résistances bactériennes du SB et un coût élevé. Sa place dans le protocole de prévention des infections bactériennes néonatales reste donc encore à préciser.

Dans notre étude le taux de transmission du SB de la mère à l'enfant est de 39.3% en l'absence d'antibioprophylaxie. Si celle-ci était complète il diminuait à 35.7% avec un taux d'infection à 10%. Ces chiffres sont assez proches de ceux publiés par Boyer *et al* [57] en 2013 : taux de transmission de 35% en l'absence d'antibiothérapie et 2 % si l'antibioprophylaxie avait été réalisée quelque soit le nombre d'injections.

L'incidence des IBNP à EColi est de 10.1/1000 naissances avec une incidence des IBNP certaine à 0.9/1000 naissances. On retrouve une prédominance chez les enfants nés prématurés. La mortalité est élevée (9.7%).

L'incidence des IMF à EColi est variable dans la littérature :

- d'après Thibaudon *et al*, elle est de 2.3/1000 naissances en 2005 à Lille [2]
- d'après Stoll *et al*, elle est de 0.28/1000 naissances avec une augmentation à 5,09/1000 naissances chez les nouveau-nés <2.500 gr [7].

L'exposition à une antibiothérapie perpartum était présente chez 35.5% des cas. Dans 81.8% des cas, il y avait une résistance à l'ampicilline de l'EColi. Lorsqu'il n'y avait pas eu d'exposition anténatale aux antibiotiques, le taux de résistance à l'ampicilline était de 20%. Cet écart important peut être expliqué d'une part par un taux important de non réalisation d'antibiogramme dans le groupe non exposé en anténatal (35%) et d'autre part les antibiogrammes ont été récupérés que pour les nouveau-nés atteints d'IBN certaines et probables et non pas sur l'ensemble des nouveau-nés colonisés à

EColi. La littérature est très divergente lorsqu'il s'agit de l'évolution de l'incidence des IBNP à EColi et autres BGN ainsi que pour l'émergence de résistance. Spaetgens *et al*, en 2002, ne retrouvaient pas d'augmentation de résistance de l'EColi vis-à-vis de l'ampicilline et le taux de résistance était de 20.6% [14]. Notre étude, de par la méthode, ne nous permet pas de comparer le taux de résistance de l'EColi à l'ampicilline chez les nouveau-nés ayant été exposés en anténatal à une antibiothérapie au taux de ceux non exposés. Les FDR les plus retrouvés dans les infections à EColi sont dans notre étude la prématurité avant 35 SA (100% des IBN certaines et 25.8% des IBN certaines et probables) ainsi que la rupture prolongée de la poche des eaux supérieure à 18 heures. En 2011, Stoll *et al* ont montré que 81% des enfants infectés par l'EColi étaient des prématurés avec un taux de mortalité inversement corrélé à l'âge gestationnel. Les signes cliniques de chorioamniotite étaient retrouvés chez 56% des mères.[7]

Dans notre étude, les enfants infectés naissent en grande majorité avec des facteurs de risque anamnestiques. L'hyperthermie maternelle (21.4%), la RPDE prolongée (25%), le liquide amniotique méconial (41%) et les TRCF (33.9%) semblent être les FDR les plus fréquemment associés à une infection (à SB ou EColi). Nous ne pouvons pas calculer de risque relatif devant le faible nombre d'infection. Schuchat *et al*, en 1994, ont montré dans une étude cas-témoin une différence significative selon l'existence d'une fièvre maternelle : 48% dans le groupe infectés versus 10% dans le groupe non infectés [72]. L'HAS dans l'argumentaire de ses recommandations [15] a décrit la RPM comme très fortement associée à une infection bactérienne néonatale avec des taux d'attaque d'IMF certaine à 5.7% et probable à 33%. De même la durée d'ouverture de la poche des eaux est un FDR d'IMF. Le seuil de 18 heures est associé à un risque relatif de 7,28. La présence de méconium dans le liquide amniotique est associée à un risque d'infection à SB mais ce n'est pas un facteur indépendant.

Concernant l'efficacité de notre protocole de traitement pédiatrique, on retrouve un taux de mortalité (1.1%) identique à celui de la littérature. Notre protocole de traitement en **48heures IV** avec relais per os (en l'absence d'hémoculture positive ou de méningite) est donc aussi efficace que le traitement recommandé par l'HAS. Il est également moins invasif pour le nouveau-né, il permet une sortie plus précoce de la maternité (au 3<sup>e</sup> jour comme les autres nouveau-nés). Il est par conséquent également moins coûteux financièrement et en terme de charge de travail pour le personnel soignant.

Si l'on reprend le nombre de prélèvement bactériologiques périphériques réalisés, nous avons 60.6% des enfants qui ont été prélevés. Parmi eux nous avons eu 449 enfants qui ont reçu une antibiothérapie néonatale pour suspicion d'IMF (24.1%) et 316 pour qui celui-ci a été interrompu au 3<sup>e</sup> jour devant l'absence d'infection. Stroebel *et al* en 2008, ont retrouvé lors d'une étude au CHU de Lille que le taux de réalisation de prélèvements bactériologiques néonataux était de 42.3 %, leur taux

d'antibiothérapie était de 3.9% avec 1 seul pour qui le traitement a été arrêté à 48heures de vie car considéré comme indemne d'infection.[73] L'étude de Lille retrouvait également que 13.9% des enfants prélevés avaient eu inutilement des prélèvements bactériologiques. Nous réalisons donc à la maternité Paule de Viguier trop de prélèvements et en particulier devant la présence d'un seul critère anamnestique mineur (33.1% des prélèvements) avec une faible rentabilité quant aux dépistages des IMF. La réalisation de ceux-ci conduit aussi à la réalisation excessive de dosage de CRP qui a pour conséquence :

- Une surestimation des IBNP car la définition repose essentiellement sur le taux de CRP dont la limite est laissée libre par l'ANAES. Notre seuil de 15 mg/l est probablement trop bas (20mg/l à Lille).La conséquence est donc une exposition en excès aux antibiotiques alors que leur utilisation doit être au maximum rationalisée.
- Un geste invasif et douloureux pour le nouveau-né
- Un coût financier et une charge de travail pour le personnel soignant et de laboratoire.
- Le prix moyen d'un dosage est de 3.5 Euros. Nous avons eu 1784 enfants de notre population qui a eu au moins un dosage de CRP (en général nous en réalisons deux pour évaluer la cinétique si celui-ci est à la limite supérieure) avec 449 enfants sous antibiotiques. On peut donc estimer qu'il y a eu au moins 1330 dosages de CRP probablement réalisés en excès soit à peu près 5 000 Euros.

Dans notre maternité, l'examen direct du liquide gastrique n'est pas réalisé en urgence avec des résultats obtenus rapidement et 24heures sur 24. En effet sa valeur prédictive négative est excellente (aux alentours de 99%) ce qui permet de diminuer la prescription d'antibiotique chez les nouveau-nés asymptomatiques. Par contre sa valeur prédictive positive est faible (28%) [74] ce qui ne permet pas de guider l'attitude thérapeutique chez les enfants symptomatiques.

La bonne valeur prédictive négative des cultures n'a pas d'intérêt pratique car le résultat arrive au mieux dans les 48 heures suivant la naissance. Par contre, ils permettent l'identification du germe en cause et donc l'adaptation de l'antibiothérapie.

Dans les différentes recommandations pédiatriques en particulier américaine, il y a une place importante accordée à la surveillance clinique simple (de 48 heures) sans réalisation d'examens complémentaires lorsque l'enfant est asymptomatique (ou en absence de chorioamniotite). A contrario, dans notre maternité, ces recommandations sont peu appliquées avec une réalisation excessive de prélèvements bactériologiques et de dosage de CRP, auxquels nous avons tendance à accorder plus d'importance qu'à l'état clinique de l'enfant. Ceci est en partie expliqué par le nombre croissant d'accouchements dans notre maternité avec des effectifs de personnels insuffisants pour réaliser une surveillance de l'état clinique du nouveau-né satisfaisante dans le service des suites de couche.

## 11. CONCLUSION

L'incidence des IMF précoces est restée stable depuis 5 ans à la maternité Paule de Viguié. L'application du protocole d'antibioprophylaxie (d'après les recommandations de l'HAS) a permis une diminution de l'incidence des IMF à SB sans émergence d'IMF à d'autres germes. Les IBNP à EColi sont stables et l'on ne peut pas conclure sur une éventuelle augmentation de résistance de l'EColi à l'ampicilline.

Sur le plan obstétrical, les recommandations concernant la prévention anténatale du risque infectieux materno-fœtal sont correctement appliquées avec un taux de dépistage vaginal comparable à celui des autres maternités françaises.

Plusieurs techniques pour optimiser la prévention des infections néonatales sont en cours d'étude (vaccin conjugué contre le SB, tests de détection rapide du SB et d'EColi) et auront probablement leur place dans notre maternité.

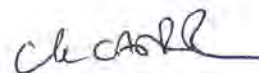
L'ensemble des résultats nous ont conduits à modifier et intensifier la mise en place du protocole pédiatrique au sein du CHU et au travers de la région Midi-Pyrénées. Lors de la présentation du protocole aux différentes maternités de la région, nous avons insisté sur l'absence d'indication à réaliser des examens complémentaires si le nouveau-né est asymptomatique et qu'il a uniquement un critère infectieux mineur. La surveillance clinique est valorisée avec mise en place d'un *score d'infection* afin de protocoliser et standardiser la surveillance par le personnel soignant. Notre stratégie de traitement avec un relais per os à 48 heures a été proposée afin qu'elle puisse être homogénéisée dans notre région. Ce protocole est détaillé en annexe 7 (Annexe 7).

Toulouse, le 26/2/2014

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan

  
J.P. VINEL





**Pr Ch. CASPER**  
NÉONATOLOGIE  
Hôpital des Enfants  
TSA 70034 - CHU TOULOUSE

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Blond MH, Poulain P, Gold F, et al., « Infections bactériennes maternofoetales », vol. 5, p. 040-c-10, 2004.
- [2] C. Thibaudon Baveux, A. Stroebel Noguier, I. Boulard Mallet, M. Djavadzadeh-Amini, N. Kacet, P. Truffert, D. Subtil, et J.-P. Dubos, « [Prevention of early-onset group B streptococcus neonatal diseases. The 2005 experience of the Lille University Health Center] », *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 37, n° 4, p. 392-399, juin 2008.
- [3] Haute Autorité de Santé, « Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandations pour la pratique clinique. » 2001.
- [4] C. Muris, M. Lemonnier, M. Herlicoviez, et M. Dreyfus, « [Prevention of early-onset group B Streptococcus infections. 2. Efficiency of the ANAES guidelines] », *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 39, n° 7, p. 560-568, nov. 2010.
- [5] B. J. Stoll, N. Hansen, A. A. Fanaroff, L. L. Wright, W. A. Carlo, R. A. Ehrenkranz, J. A. Lemons, E. F. Donovan, A. R. Stark, J. E. Tyson, W. Oh, C. R. Bauer, S. B. Korones, S. Shankaran, A. R. Laptook, D. K. Stevenson, L.-A. Papile, et W. K. Poole, « Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants », *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, n° 4, p. 240-247, juill. 2002.
- [6] R. S. Baltimore, S. M. Huie, J. I. Meek, A. Schuchat, et K. L. O'Brien, « Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention », *Pediatrics*, vol. 108, n° 5, p. 1094-1098, nov. 2001.
- [7] B. J. Stoll, N. I. Hansen, P. J. Sánchez, R. G. Faix, B. B. Poindexter, K. P. Van Meurs, M. J. Bizzarro, R. N. Goldberg, I. D. Frantz 3rd, E. C. Hale, S. Shankaran, K. Kennedy, W. A. Carlo, K. L. Watterberg, E. F. Bell, M. C. Walsh, K. Schibler, A. R. Laptook, A. L. Shane, S. J. Schrag, A. Das, R. D. Higgins, et Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, « Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues », *Pediatrics*, vol. 127, n° 5, p. 817-826, mai 2011.
- [8] S. J. Schrag, J. L. Hadler, K. E. Arnold, P. Martell-Cleary, A. Reingold, et A. Schuchat, « Risk factors for invasive, early-onset Escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use », *Pediatrics*, vol. 118, n° 2, p. 570-576, août 2006.
- [9] C. V. Towers, M. H. Carr, G. Padilla, et T. Asrat, « Potential consequences of widespread antepartum use of ampicillin », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 179, n° 4, p. 879-883, oct. 1998.
- [10] E. M. Levine, V. Ghai, J. J. Barton, et C. M. Strom, « Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram-negative neonatal sepsis », *Infect Dis Obstet Gynecol*, vol. 7, n° 4, p. 210-213, 1999.
- [11] M. R. Moore, S. J. Schrag, et A. Schuchat, « Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis », *Lancet Infect Dis*, vol. 3, n° 4, p. 201-213, avr. 2003.
- [12] J. L. Illuzzi et M. B. Bracken, « Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease: a systematic review », *Obstet Gynecol*, vol. 108, n° 5, p. 1254-1265, nov. 2006.
- [13] A. Camacho-Gonzalez, P. W. Spearman, et B. J. Stoll, « Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis », *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 60, n° 2, p. 367-389, avr. 2013.
- [14] R. Spaetgens, K. DeBella, D. Ma, S. Robertson, M. Mucenski, et H. D. Davies, « Perinatal antibiotic usage and changes in colonization and resistance rates of group B streptococcus and other pathogens », *Obstet Gynecol*, vol. 100, n° 3, p. 525-533, sept. 2002.
- [15] Haute Autorité de Santé, « Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Recommandations pour la pratique clinique. » 2002.
- [16] S. Schrag, R. Gorwitz, K. Fultz-Butts, et A. Schuchat, « Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC », *MMWR Recomm Rep*, vol. 51, n° RR-11, p. 1-22, août 2002.

- [17] C. Muris, M. Lemonnier, M. Herlicoviez, et M. Dreyfus, « [Prevention of early-onset group B Streptococcus infections. 1. Application of the ANAES guidelines] », *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 39, n° 7, p. 554-559, nov. 2010.
- [18] C. R. Phares, R. Lynfield, M. M. Farley, J. Mohle-Boetani, L. H. Harrison, S. Petit, A. S. Craig, W. Schaffner, S. M. Zansky, K. Gershman, K. R. Stefonek, B. A. Albanese, E. R. Zell, A. Schuchat, S. J. Schrag, et Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network, « Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005 », *JAMA*, vol. 299, n° 17, p. 2056-2065, mai 2008.
- [19] Y.-H. Kung, Y.-F. Hsieh, Y.-H. Weng, R.-I. Lien, J. Luo, Y. Wang, Y.-C. Huang, C.-L. Chen, et C.-J. Chen, « Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study », *J Microbiol Immunol Infect*, nov. 2013.
- [20] K. Le Doare et P. T. Heath, « An overview of global GBS epidemiology », *Vaccine*, vol. 31 Suppl 4, p. D7-12, août 2013.
- [21] P.-J. Cheng, H.-Y. Chueh, C.-M. Liu, J.-J. Hsu, T.-T. Hsieh, et Y.-K. Soong, « Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 111, n° 3, p. 704-709, mars 2008.
- [22] T. Tam, E. Bilinski, et E. Lombard, « Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy », *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, vol. 25, n° 10, p. 1987-1989, oct. 2012.
- [23] C. Chaix et I. Durand-Zaleski, « Impact économique des stratégies de prise en charge des infections cervico-vaginales à Streptocoque B pendant la grossesse : Recommandations pour la Pratique Clinique », in *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, vol. 26, p. 42-47.
- [24] J. R. Campbell, S. L. Hillier, M. A. Krohn, P. Ferrieri, D. F. Zaleznik, et C. J. Baker, « Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery », *Obstet Gynecol*, vol. 96, n° 4, p. 498-503, oct. 2000.
- [25] M. A. J. M. Trijbels-Smeulders, L. A. A. Kollée, A. H. Adriaanse, J. L. L. Kimpen, et L. J. Gerards, « Neonatal group B streptococcal infection: incidence and strategies for prevention in Europe », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 23, n° 2, p. 172-173, févr. 2004.
- [26] M. Stocker, C. Berger, J. McDougall, E. Giannoni, et Taskforce for the Swiss Society of Neonatology and the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland, « Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection », *Swiss Med Wkly*, vol. 143, p. w13873, 2013.
- [27] M. Brzychczy-Wloch, J. Wojkowska-Mach, E. Helwich, et P. B. Heczko, « Incidence of maternal GBS colonization and neonatal GBS disease among very low birth weight Polish neonates », *Med. Sci. Monit.*, vol. 19, p. 34-39, 2013.
- [28] E. Barcaite, A. Bartusevicius, R. Tameliene, L. Maleckiene, A. Vitkauskiene, et R. Nadisauskiene, « Group B streptococcus and Escherichia coli colonization in pregnant women and neonates in Lithuania », *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 117, n° 1, p. 69-73, avr. 2012.
- [29] J. J. Linhares, P. G. Cavalcante Neto, J. L. M. Vasconcelos, T. de V. Saraiva, A. M. F. Ribeiro, T. M. Siqueira, et F. R. Rocha, « [Prevalence of the colonization by Streptococcus agalactiae in pregnant women from a maternity in Ceará, Brazil, correlating with perinatal outcomes] », *Rev Bras Ginecol Obstet*, vol. 33, n° 12, p. 395-400, déc. 2011.
- [30] Y.-Y. Ma, T.-Y. Hsu, S.-Y. Shen, T.-S. Huang, J.-S. Moh, C.-M. Liu, C.-Y. Ou, et H. Lin, « Epidemiology of group B Streptococcus ST-17 clone in pregnant women of South Taiwan », *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 73, n° 4, p. 285-293, 2012.
- [31] M. S. Badri, S. Zawaneh, A. C. Cruz, G. Mantilla, H. Baer, W. N. Spellacy, et E. M. Ayoub, « Rectal colonization with group B streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women », *J. Infect. Dis.*, vol. 135, n° 2, p. 308-312, févr. 1977.
- [32] F. Jauréguy, M. Carton, J. Teboul, M.-J. Butel, P. Panel, J.-C. Ghnassia, et F. Doucet-Populaire, « [Risk factors and screening strategy for group B streptococcal colonization in pregnant

- women: results of a prospective study] », *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 32, n° 2, p. 132-138, avr. 2003.
- [33] E. G. Wood et H. C. Dillon Jr, « A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 140, n° 5, p. 515-520, juill. 1981.
- [34] K. Persson, B. Bjerre, L. Elfström, S. Polberger, et A. Forsgren, « Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization », *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 18, n° 6, p. 525-531, 1986.
- [35] K. Persson, K. K. Christensen, P. Christensen, A. Forsgren, C. Jörgensen, et P. H. Persson, « Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci », *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 17, n° 2, p. 195-199, 1985.
- [36] S. Schrag et A. Schuchat, « Prevention of neonatal sepsis », *Clin Perinatol*, vol. 32, n° 3, p. 601-615, sept. 2005.
- [37] L. Baecher et W. Grobman, « Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery », *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 101, n° 2, p. 125-128, mai 2008.
- [38] J. R. Verani, L. McGee, S. J. Schrag, et Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), « Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010 », *MMWR Recomm Rep*, vol. 59, n° RR-10, p. 1-36, nov. 2010.
- [39] A. Schuchat, « Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 11, n° 3, p. 497-513, juill. 1998.
- [40] S. J. Schrag, E. R. Zell, R. Lynfield, A. Roome, K. E. Arnold, A. S. Craig, L. H. Harrison, A. Reingold, K. Stefonek, G. Smith, M. Gamble, A. Schuchat, et Active Bacterial Core Surveillance Team, « A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates », *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, n° 4, p. 233-239, juill. 2002.
- [41] C. J. Baker, « The spectrum of perinatal group B streptococcal disease », *Vaccine*, vol. 31 Suppl 4, p. D3-6, août 2013.
- [42] R. Libster, K. M. Edwards, F. Levent, M. S. Edwards, M. A. Rench, L. A. Castagnini, T. Cooper, R. C. Sparks, C. J. Baker, et P. E. Shah, « Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis », *Pediatrics*, vol. 130, n° 1, p. e8-15, juill. 2012.
- [43] Labenne et al, « Observance et impact des recommandations concernant l'antibiothérapie des infections materno-fœtales précoces (Anaes2002) . » Soc Fr Med Perinat, 2004.
- [44] S. J. Schrag, S. Zywicki, M. M. Farley, A. L. Reingold, L. H. Harrison, L. B. Lefkowitz, J. L. Hadler, R. Danila, P. R. Cieslak, et A. Schuchat, « Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, n° 1, p. 15-20, janv. 2000.
- [45] M. Trijbels-Smeulders, G. A. de Jonge, P. C. M. Pasker-de Jong, L. J. Gerards, A. H. Adriaanse, R. A. van Lingen, et L. A. A. Kollée, « Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention », *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 92, n° 4, p. F271-276, juill. 2007.
- [46] K. M. Boyer, C. A. Gadzala, L. I. Burd, D. E. Fisher, J. B. Paton, et S. P. Gotoff, « Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale », *J. Infect. Dis.*, vol. 148, n° 5, p. 795-801, nov. 1983.
- [47] R. A. Polin et Committee on Fetus and Newborn, « Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis », *Pediatrics*, vol. 129, n° 5, p. 1006-1015, mai 2012.
- [48] S. J. Schrag et J. R. Verani, « Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine », *Vaccine*, vol. 31 Suppl 4, p. D20-26, août 2013.
- [49] W. E. Benitz, J. B. Gould, et M. L. Druzin, « Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis », *Pediatrics*, vol. 103, n° 6, p. e76, juin 1999.

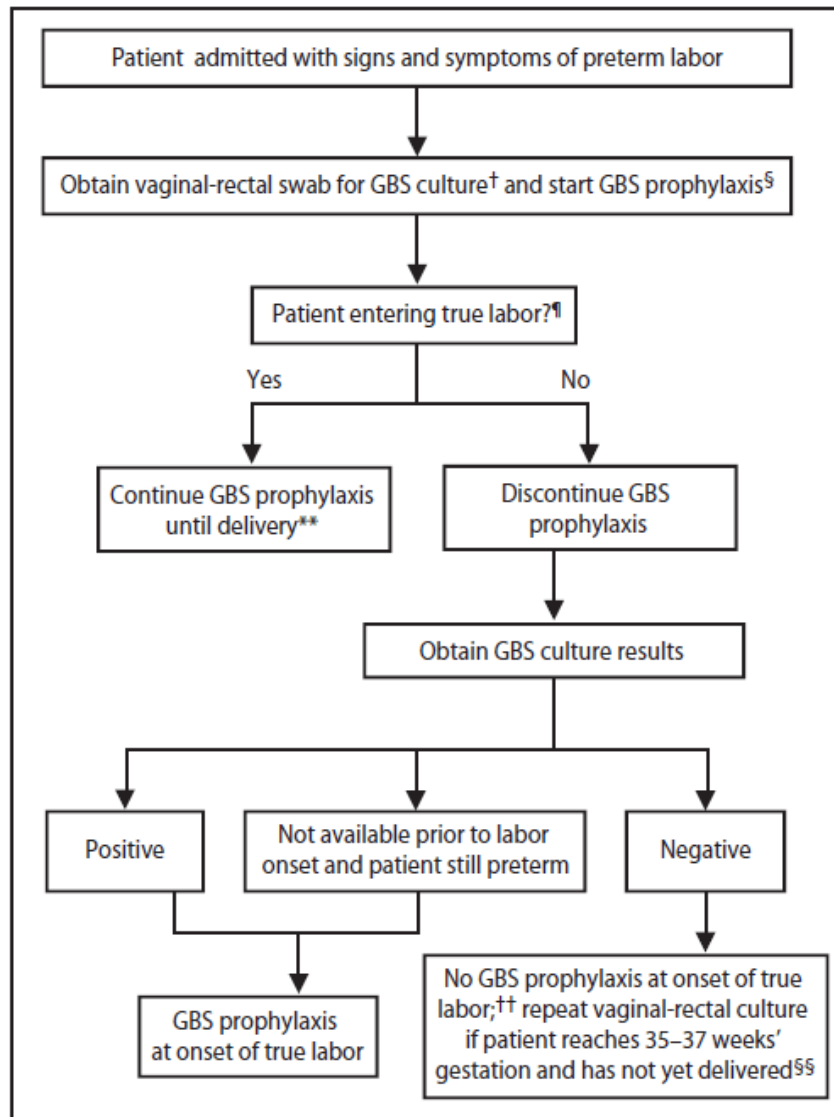


- [50] Vial-Courmont M, Arnaud F, Guibert M, Lacaze-Masmonteil T, « Epidémiologie de l'infection basterienne maternofoetale : expérience d'un centre périnatal. », *J Pediatr Puér*, vol. 13, p. 4-9, 2000.
- [51] P. Palmeira, C. Quinello, A. L. Silveira-Lessa, C. A. Zago, et M. Carneiro-Sampaio, « IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies », *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2012, p. 985646, 2012.
- [52] J. P. van den Berg, E. A. M. Westerbeek, F. R. M. van der Klis, G. A. M. Berbers, et R. M. van Elburg, « Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature », *Early Hum. Dev.*, vol. 87, n° 2, p. 67-72, févr. 2011.
- [53] R. C. Lancefield, « A SEROLOGICAL DIFFERENTIATION OF HUMAN AND OTHER GROUPS OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI », *J. Exp. Med.*, vol. 57, n° 4, p. 571-595, mars 1933.
- [54] R. C. Lancefield et R. Hare, « THE SEROLOGICAL DIFFERENTIATION OF PATHOGENIC AND NON-PATHOGENIC STRAINS OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI FROM PARTURIENT WOMEN », *J. Exp. Med.*, vol. 61, n° 3, p. 335-349, févr. 1935.
- [55] C. J. Baker, F. F. Barrett, R. C. Gordon, et M. D. Yow, « Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants », *J. Pediatr.*, vol. 82, n° 4, p. 724-729, avr. 1973.
- [56] S. L. Lukacs et S. J. Schrag, « Clinical sepsis in neonates and young infants, United States, 1988-2006 », *J. Pediatr.*, vol. 160, n° 6, p. 960-965.e1, juin 2012.
- [57] K. M. Boyer, C. A. Gadzala, P. D. Kelly, et S. P. Gotoff, « Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission », *J. Infect. Dis.*, vol. 148, n° 5, p. 810-816, nov. 1983.
- [58] F. Capanna, S. P. Emonet, A. Cherkaoui, O. Irion, J. Schrenzel, et B. Martinez de Tejada, « Antibiotic resistance patterns among group B Streptococcus isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis », *Swiss Med Wkly*, vol. 143, p. w13778, 2013.
- [59] B. Martínez de Tejada, C. M. Stan, M. Boulvain, G. Renzi, P. François, O. Irion, et J. Schrenzel, « Development of a rapid PCR assay for screening of maternal colonization by group B streptococcus and neonatal invasive Escherichia coli during labor », *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 70, n° 4, p. 250-255, 2010.
- [60] B. J. Stoll, N. I. Hansen, R. D. Higgins, A. A. Fanaroff, S. Duara, R. Goldberg, A. Laptook, M. Walsh, W. Oh, E. Hale, et National Institute of Child Health and Human Development, « Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003 », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 24, n° 7, p. 635-639, juill. 2005.
- [61] T. Fairlie, E. R. Zell, et S. Schrag, « Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease », *Obstet Gynecol*, vol. 121, n° 3, p. 570-577, mars 2013.
- [62] K. M. Boyer et S. P. Gotoff, « Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, n° 26, p. 1665-1669, juin 1986.
- [63] « Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention », *MMWR Recomm Rep*, vol. 45, n° RR-7, p. 1-24, mai 1996.
- [64] M. T. Brady et R. A. Polin, « Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis », *Pediatrics*, vol. 132, n° 1, p. 166-168, juill. 2013.
- [65] « Protocole Hopital Paule de Viguier Rupture prématurée des membranes à terme . » 2011.
- [66] Assouline Corinne, « Protocole pédiatrie de maternité Paule de Viguier Toulouse ». 2006.
- [67] Honorat Raphaëlle, « Place d'un test de détection rapide dans le protocole de prévention des infections materno-fœtales à streptocoque du groupe B », Toulouse : Université Toulouse III, Faculté Paul Sabatier, 2010.

- [68] Z. D. Mulla, V. Annavajjhala, J. L. Gonzalez-Sanchez, M. R. Simon, et B. S. Nuwayhid, « Group B streptococcal colonization and the risk of pre-eclampsia », *Epidemiol. Infect.*, vol. 141, n° 5, p. 1089-1098, mai 2013.
- [69] W. E. Benitz, M. Y. Han, A. Madan, et P. Ramachandra, « Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection », *Pediatrics*, vol. 102, n° 4, p. E41, oct. 1998.
- [70] N. Jourdan-Da Silva, D. Antona, C. Six, S. Georges, V. Goulet, P. Judlin, et D. Levy-Bruhl, « INFECTIONS NÉONATALES À STREPTOCOQUE B EN FRANCE: DONNÉES D'INCIDENCE DE 1997 À 2006 ET PRATIQUES DE PRÉVENTION EN MATERNITÉ », *Feuillets de biologie*, vol. 50, n° 290, p. 83-87.
- [71] M. K. Van Dyke, C. R. Phares, R. Lynfield, A. R. Thomas, K. E. Arnold, A. S. Craig, J. Mohle-Boetani, K. Gershman, W. Schaffner, S. Petit, S. M. Zansky, C. A. Morin, N. L. Spina, K. Wymore, L. H. Harrison, K. A. Shutt, J. Baretta, S. N. Bulens, E. R. Zell, A. Schuchat, et S. J. Schrag, « Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 25, p. 2626-2636, juin 2009.
- [72] A. Schuchat, K. Deaver-Robinson, B. D. Plikaytis, K. M. Zangwill, J. Mohle-Boetani, et J. D. Wenger, « Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. The Active Surveillance Study Group », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 13, n° 7, p. 623-629, juill. 1994.
- [73] A. Noguier Stroebel, C. Thibaudon, J.-P. Dubos, M. Djavadzadeh-Amini, M.-O. Husson, et P. Truffert, « [Early neonatal bacterial infections: could superficial bacteriologic samples at birth be limited?] », *Arch Pediatr*, vol. 15, n° 4, p. 375-381, avr. 2008.
- [74] E. Borderon, A. Desroches, M. Tescher, D. Bondeux, C. Chillou, et J. C. Borderon, « Value of examination of the gastric aspirate for the diagnosis of neonatal infection », *Biol. Neonate*, vol. 65, n° 6, p. 353-366, 1994.

## ANNEXE 1: Recommandations CDC en cas d'accouchement prématuré

### Algorithm for screening for group B streptococcal (GBS) colonization and use of intrapartum prophylaxis for women with preterm\* labor (PTL)



\* At <37 weeks and 0 days' gestation.

† If patient has undergone vaginal-rectal GBS culture within the preceding 5 weeks, the results of that culture should guide management. GBS-colonized women should receive intrapartum antibiotic prophylaxis. No antibiotics are indicated for GBS prophylaxis if a vaginal-rectal screen within 5 weeks was negative.

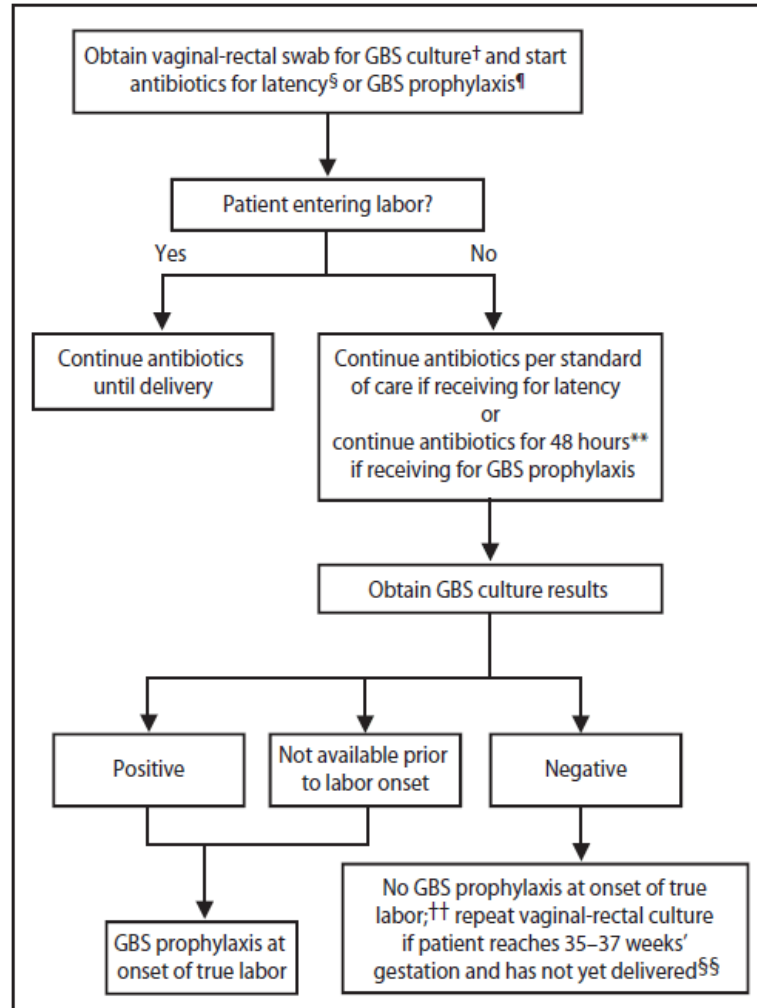
§ See Figure 8 for recommended antibiotic regimens. ¶ Patient should be regularly assessed for progression to true labor; if the patient is considered not to be in true labor, discontinue GBS prophylaxis. \*\* If GBS culture results become available prior to delivery and are negative, then discontinue GBS prophylaxis.

†† Unless subsequent GBS culture prior to delivery is positive.

§§ A negative GBS screen is considered valid for 5 weeks. If a patient with a history of PTL is re-admitted with signs and symptoms of PTL and had a negative GBS screen >5 weeks prior, she should be rescreened and managed according to this algorithm at that time.

## ANNEXE 2 : Recommandations du CDC en cas de RPDE

**Algorithm for screening for group B streptococcal (GBS) colonization and use of intrapartum prophylaxis for women with preterm\* premature rupture of membranes (pPROM)**



\* At <37 weeks and 0 days' gestation.

† If patient has undergone vaginal-rectal GBS culture within the preceding 5 weeks, the results of that culture should guide management. GBS-colonized women should receive intrapartum antibiotic prophylaxis. No antibiotics are indicated for GBS prophylaxis if a vaginal-rectal screen within 5 weeks was negative.

§ Antibiotics given for latency in the setting of pPROM that include ampicillin 2 g intravenously (IV) once, followed by 1 g IV every 6 hours for at least 48 hours are adequate for GBS prophylaxis. If other regimens are used, GBS prophylaxis should be initiated in addition..

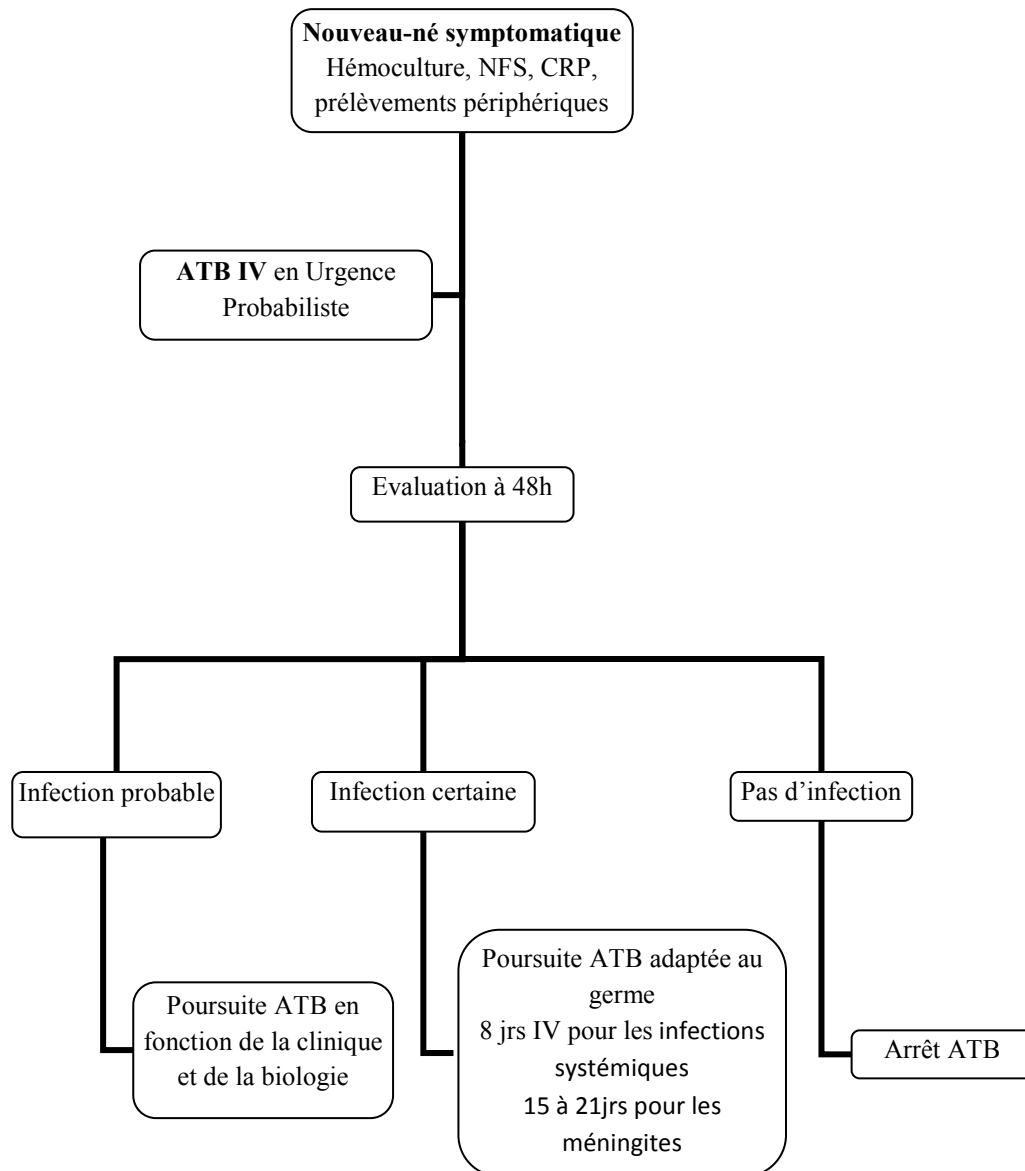
\*\* GBS prophylaxis should be discontinued at 48 hours for women with pPROM who are not in labor. If results from a GBS screen performed on admission become available during the 48-hour period and are negative, GBS prophylaxis should be discontinued at that time.

†† Unless subsequent GBS culture prior to delivery is positive.

§§ A negative GBS screen is considered valid for 5 weeks. If a patient with pPROM is entering labor and had a negative GBS screen >5 weeks prior, she should be rescreened and managed according to this algorithm at that time.

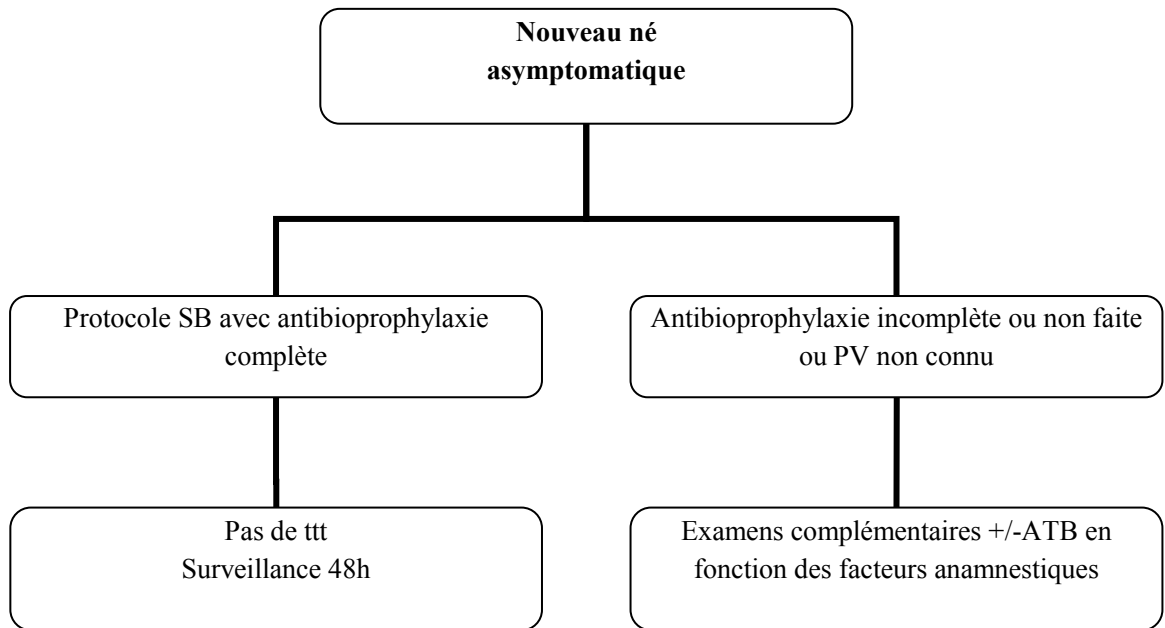
### ANNEXE 3 : Recommandations HAS 2002 chez le nouveau-né symptomatique

#### Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique HAS 2002



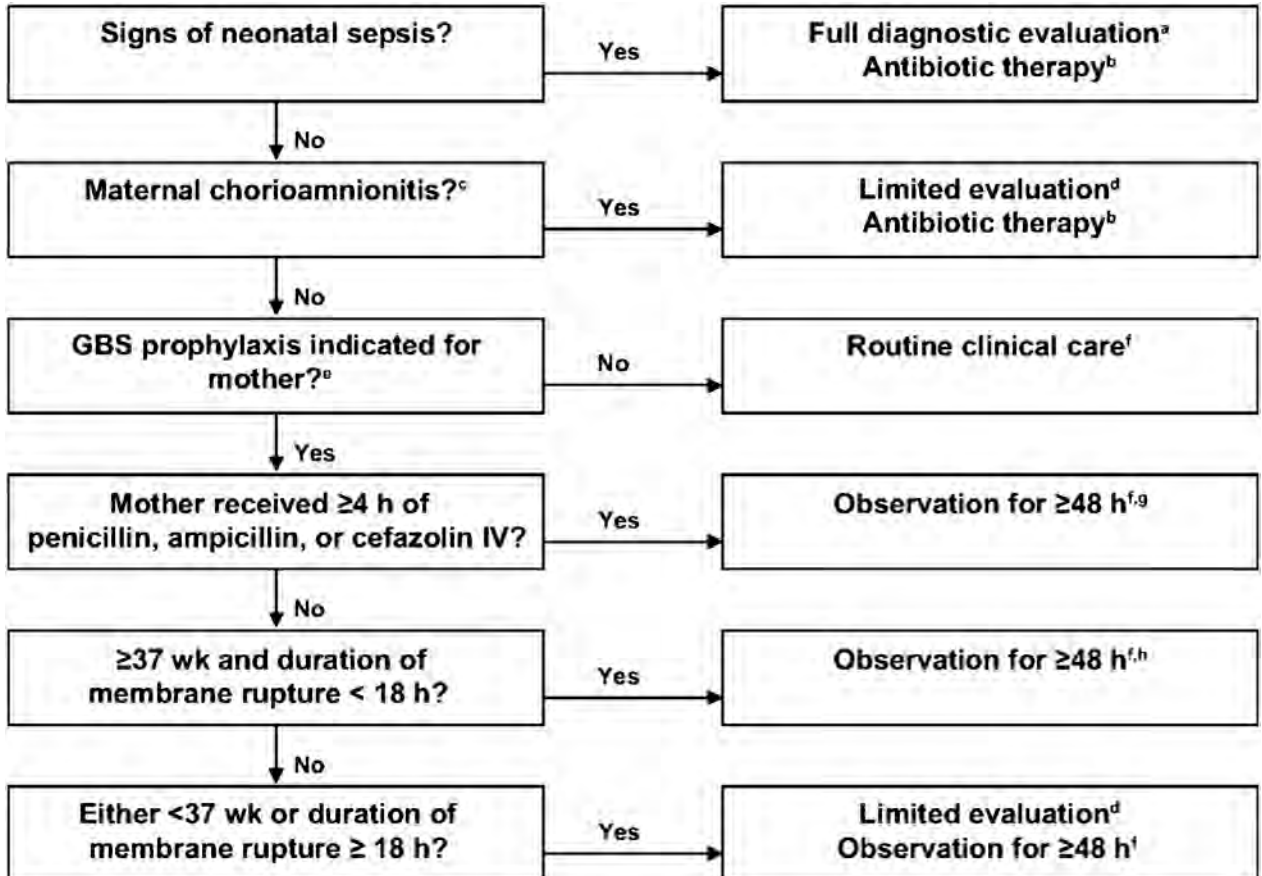
## ANNEXE 4 : Recommandations HAS 2002 pour nouveau-né asymptomatique

Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptomatique dans le cadre d'un protocole « streptocoque B » HAS 2002



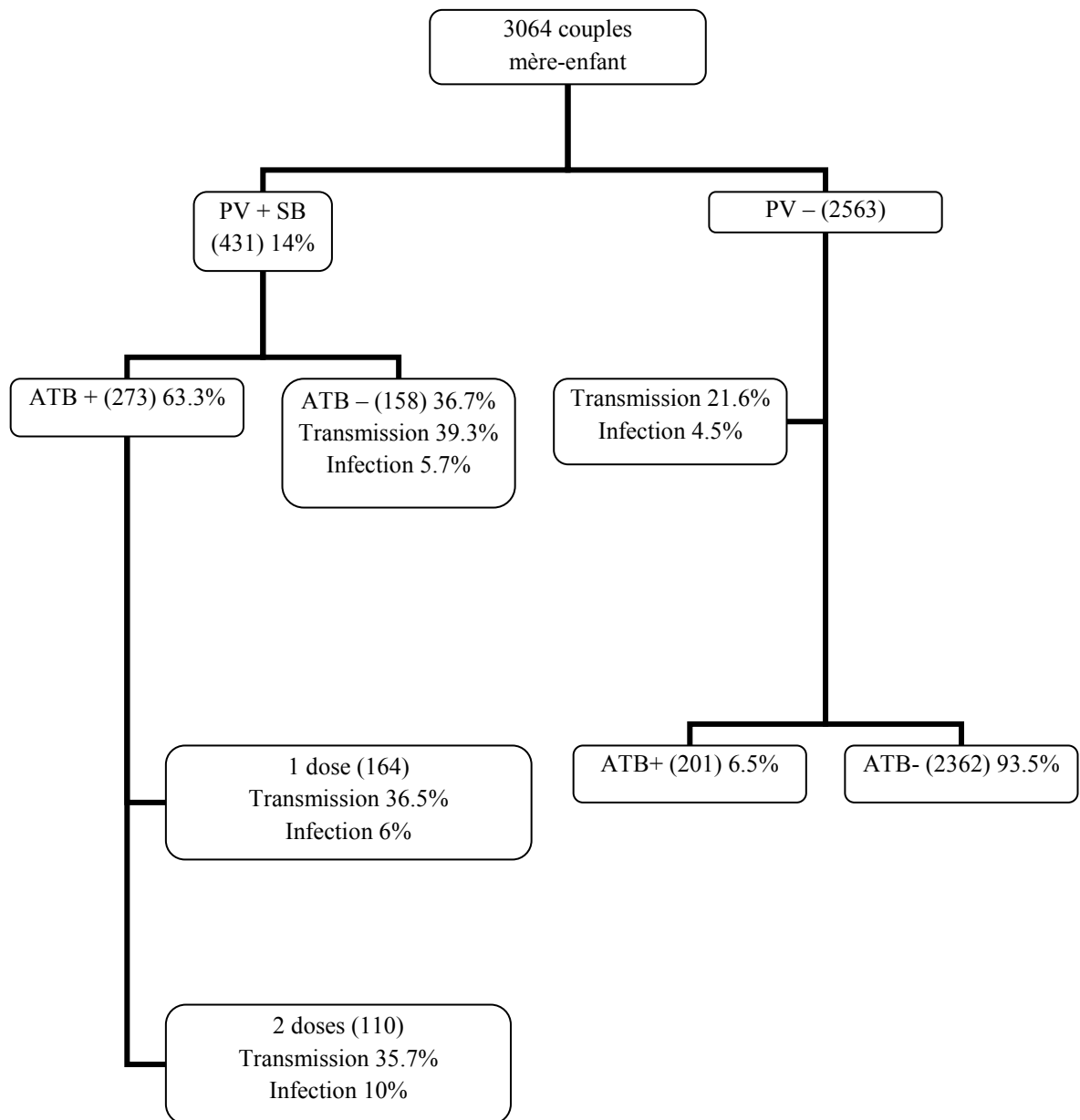
## ANNEXE 5 : Recommandations du CDC pour la prise en charge néonatale

### Algorithm for the prevention of early-onset GBS infection in the newborn





## ANNEXE 6 : Résumé des résultats



## ANNEXE 7 : Protocole pédiatrique Gen/p'titmp 04/2013

Score d'infection (réseau Aurore 2009 modifié)

	H2	H6	H12	H18	H24	H36	H48
T°≥37.8							
hypotonie							
geignement							
polypnée							
cyanose							
Teint gris/ marbré							
Ictère<H24							

Tout signe présent →appel pédiatre

**Nouveau-né symptomatique : bactériologie périphérique, hémoculture, Antibiothérapie d'emblée (amoxicilline et amikacine pendant 48 heures) ; CRP H12**

Bactériologie stérile, CRP < 15mg/l ; H12 et H48 : arrêt antibiothérapie. PAS d'IMF

Hémoculture + ; CRP augmentée : faire PL ; ATB IV 10 jours. IMF CERTAINE

Bactériologie périphérique positive, CRP augmentée : relai PO 8 jours. INFECTION PROBABLE

Bactériologie stérile, CRP augmentée : Relai PO 5 jours. IMF POSSIBLE

Bactériologie périphérique positive, CRP < 15 mg/l à H12 et H48 : arrêt antibiothérapie. COLONISATION.

**Nouveau-né asymptomatique (1 critère majeur ou 2 critères mineurs) : bactériologie périphérique, dosage CRP H12 ou H24**

CRP négative : si bactériologie négative alors pas d'infection. Si bactériologie positive faire un dosage de CRP à J3 : si elle est augmentée alors antibiothérapie (IMF PROBABLE) ; si elle est négative : COLONISATION.

CRP augmentée : hémoculture et antibiothérapie 48 heures

**Nouveau-né asymptomatique avec 1 critère mineur : Pas de prélèvement bactériologique à la naissance et surveillance clinique en suite de couches.**

**ETUDE DESCRIPTIVE PROSPECTIVE DES INFECTIONS MATERNO-FOETALES DANS UNE MATERNITE DE NIVEAU III. EVALUATION DES PRATIQUES ET PROPOSITION DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS**

---

**Introduction :** Les infections bactériennes néonatales précoces (IBNP), principalement dues au Streptocoque B (SB) et à l'Escherichia Coli (EColi) sont responsables chaque année d'une morbo-mortalité néonatale et nécessitent une antibiothérapie rapide et adaptée. La généralisation du dépistage du SB au 9<sup>e</sup> mois de grossesse a permis de réduire l'incidence des IBNP à SB. L'impact sur les autres germes est encore à surveiller.

**Objectif :** les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'incidence des IBNP à SB et EColi afin d'étudier l'efficacité du protocole de prévention anténatale, évaluer l'impact de l'antibiothérapie perpartum sur l'émergence de nouveaux germes.

**Matériel et méthode :** Etude prospective sur les nouveau-nés de la maternité Paule de Viguier du 01/05/2010 au 31/12/2010.

**Résultats :** nous avons étudié 3064 couples mère-enfant. L'incidence des IBNP est de 47.9‰ naissances (IBNP à SB 8.1‰ et à EColi 10.1‰). La mortalité des IBNP à EColi est de 9.7% et concerne uniquement des prématurés.

**Conclusion :** L'incidence des IBNP est stable et il n'y a pas d'émergence de nouveaux germes avec un profil de résistance modifié.

---

**PROSPECTIVE AND DESCRIPTIVE STUDY OF EARLY-ONSET DISEASE IN THIRD LEVEL MATERNITY UNIT. EVALUATION OF PRACTICE AND PROPOSITION OF NEW RECOMMENDATIONS**

**Background:** Early onset of neonatal sepsis (EOS), mainly as Streptococcus B (SB) and Escherichia Coli (EColi), is responsible annually for neonatal morbo-mortality and requires rapid and adapted antibiotic treatment. The generalization of the screening of SB in 9<sup>e</sup> % of pregnancies reduced the incidences of EOS to SB only. The impact on the other germs is to be monitored.

**Objective:** The objectives of this study were to evaluate the incidence of EOS to SB and EColi, to study the efficiency of the protocol of prenatal prevention and estimate the impact of per partum antibiotherapy on the emergence of new germs.

**Material and methods:** Prospective study on mother and child in the maternity unit of Paule de Viguier Hospital between 01/05/2010 and 31/12/2010.

**Results:** we studied 3064 new born babies. The incidence of the EOS was detected in 47.9 % of births (EOS to SB 8.1 % and to EColi 10.1 %). The mortality of the EOS to EColi is 9.7 % and concerns only premature babies.

**Conclusion:** incidences of the EOS is stable and there is no emergence of new germs modified resistance.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLES : Infection materno-fœtale-Streptocoque B- Escherichia Coli- facteurs de risque d'infections materno-fœtale

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Dr Corinne ASSOULINE