



Recommandations pour la pratique clinique

Rupture prématurée des membranes

Antibiothérapie anténatale et perpartum en cas de rupture prématurée des membranes

F. Goffinet

Maternité Port-Royal, 123 Bd de Port-Royal, 75014 Paris.

L'étiologie de la rupture prématurée des membranes (RPM) est multifactorielle, mais l'infection joue un rôle important dans cette pathologie [1-5]. Elle est fréquemment la cause de la rupture mais elle joue également un rôle important dans les conséquences de la rupture en termes de santé. Les complications liées à la RPM et à l'infection (comme cause ou conséquence) sont maternelles (morbidité infectieuse) et périnatales (prématurité et/ou infection). Le but des antibiotiques est de réduire le risque de ces complications. Sur le plan périnatal les antibiotiques pourraient être bénéfiques par deux mécanismes.

Premièrement en prolongeant une grossesse pré-sentant un risque d'accouchement prématuré ce qui permettrait de réduire le risque de détresse respiratoire, d'hémorragie intraventriculaire, d'entérocolite nécrosante et de décès néonatal. En agissant sur l'infection subclinique (au niveau des membranes ovulaires), les antibiotiques pourraient diminuer la synthèse bactérienne d'un certain nombre de molécules impliquées dans le métabolisme des prostaglandines et donc dans l'entrée en travail [6]. Deuxièmement les antibiotiques peuvent agir comme traitement préventif (en cas d'infection subclinique) ou curatif d'une infection et ainsi réduire la morbidité infectieuse périnatale.

Cependant il ne semble pas exister de marqueurs pertinents, non invasifs, avec un résultat immédiat de cette infection infraclinique qui permettraient de sélectionner les seules patientes devant bénéficier d'un traitement antibiotique. C'est pourquoi l'idée d'administrer systématiquement des antibiotiques aux patientes présentant une RPM a été proposée.

ANTIBIOTHÉRAPIE SYSTÉMATIQUE EN CAS DE RPM AVANT TERME

Seuls les essais randomisés évaluant la prescription systématique d'antibiotiques en cas de RPM avant 37 SA ont été pris en compte dans cette revue de la littérature. Un certain nombre d'essais ont été exclus de l'analyse : les essais qui regroupaient les patientes avant et après 37 SA, ceux qui ne traitaient qu'en cas de présence de Streptocoque B, ceux qui incluaient les femmes en début de travail, ceux qui avaient un taux d'exclusion post-randomisation trop élevé (> 15 % en général). Nous avons distingué les essais avec placebo et ceux dont le groupe témoin n'avait pas de placebo mais nous avons analysé ces deux types d'essais randomisés. Tous les essais inclus dans cette revue ont un niveau méthodologique satisfaisant. Plusieurs méta-analyses sur ce sujet ont été publiées [7-12]. Aucun essai randomisé sur ce sujet n'a été publié après la méta-analyse de Kenyon et de Mercer réalisée en 1998. À l'aide de ces méta-analyses, d'une recherche dans le Medline (entre 1966 et février 1999) et d'une recherche manuelle à partir des références rapportées dans les articles retrouvés, on peut identifier 29 essais randomisés. Neuf essais n'ont pas été retenus dans cette revue pour des raisons diverses [9, 12] : qualité méthodologique insuffisante (randomisation incorrecte, nombre de perdus de vue trop important etc.), antibiotique utilisé maintenant contre-indiqué (cyclines). Les six méta-analyses retrouvées ont des critères de sélection variables et ont été réalisées à des dates différentes ce qui entraîne des variations dans les essais pris en compte. Cependant, deux méta-analyses semblent devoir être retenues en priorité en raison de leur qualité méthodologique : la première, la plus récente, est issue de l'équipe de la Cochrane [9] ; son inconvénient est l'exclusion de

plusieurs essais uniquement en raison du caractère non en aveugle de l'administration du traitement ou de l'absence de placebo dans le groupe contrôle. Même si ces éléments sont de nature à diminuer la valeur méthodologique de l'essai ils ne sont pas suffisants pour ne pas prendre en compte les résultats de l'étude surtout si le reste de la méthodologie est satisfaisant. La deuxième méta-analyse retenue, publiée dans le Lancet, a inclus certains de ces essais après les avoir évalués sur le plan méthodologique [8]. Le lecteur peut se référer à la méthodologie de ces deux méta-analyses qui est rigoureuse avec en particulier une évaluation méthodologique de tous les essais inclus et exclus de l'analyse.

Par ailleurs l'analyse se heurte à des différences non négligeables entre les protocoles des différents essais. Ces différences portent sur la classe d'antibiotique utilisée, la voie d'administration, la durée du traitement, la possibilité ou non d'associer des traitements dans le groupe traitement (corticoïdes, bétamimétiques) et enfin une prise en charge différente selon le résultat de la culture des sécrétions cervico-vaginales (en particulier pour les patientes porteuses de streptocoque B). Le *tableau I* rapporte les caractéris-

tiques méthodologiques des 13 essais avec placebo dans le groupe contrôle, le *tableau II* celles des 7 autres essais.

Résultats [8, 9] (*tableau III*)

Morbidité maternelle

Les deux principales méta-analyses retrouvent une réduction significative du nombre de chorioamniotites cliniques de 39 % [OR = 0,61 (0,5-0,8)] et 55 % [OR = 0,45 (0,3-0,6)] [8, 9]. Les autres méta-analyses retrouvent également une réduction nette de cette pathologie. Lorsque l'on observe les résultats des différents essais, il existe une réduction significative ou une tendance à la réduction dans la grande majorité des études ; aucun essai ne montre une augmentation du nombre de chorioamniotites dans le groupe antibiotiques.

Alors que Kenyon ne retrouve pas de différence sur le nombre d'endométrites (appelée infection du postpartum) [OR = 1,02 (0,7-1,6)], Mercer retrouve une réduction significative du nombre d'endométrites de 37 % [OR = 0,63 (0,4-0,97)]. La raison de cette discordance est due à l'inclusion de seulement 3 essais

Tableau I Caractéristiques méthodologiques des essais en double aveugle avec placebo. Inclus dans la méta-analyse de Kenyon [9].

Auteurs et année de publication	n	Terme inclusion (SA)	Antibiotiques utilisés	Posologie IV	Posologie per os
Almeida (1996) [33]	106	30-36	ampi	0	750 mg/8 h pdt 7 j
Cox (1995) [34]	62	24-29	ampi-Sulbactam, ampi-clavulanate	3 g/6 h pdt 24 h	500 mg/6 h pdt 5 j
Ernest (1994) [35]	148	21-37	benzlypeni	1 Millions UI/4 h pdt 12-24 h	250 mg/12 h JAA
Garcia-Burguillo (1996) [36]	60	< 37	érythro	0	500 mg/6 h JAA
Johnston (1990) [16]	85	20-34	mezlocilline, ampi	48 h	JAA
Kurki (1992) [37]	101	23-36	péni	5 M. UI (2 inj.)	0
Lockwood (1993) [38]	75	24-34	piperacilline	3 g / 6 h pdt 72 h	0
McGregor (1991) [27]	55	23-34	érythro	0	333 mg/8 h pdt 7 j
Mercer (1992) [28]	220	20-34	érythro	0	333 mg/8 h JAA
Mercer (1997) [13]	614	24-32	ampi-érythro	2 g/6 h-250 mg/6 h pdt 48 h	250 mg/8 h-333 mg/8 h pdt 5 j
Ovalle Salas (1997) [39]	88	24-34	clindamycine-gentamycine	600 mg/6 h pdt 48 h-gentamycine 4 mg/kg/j pdt 7 j	300 mg/6 h pdt 5 j
Svare (1996) [40]	67	26-34	ampi, pivampicilline	2 g/6 h pdt 24 h	500 mg/8 h pdt 7 j

n = effectif total de l'essai.

JAA : jusqu'à l'accouchement.

Lorsqu'il y a deux lignes avec des antibiotiques différents, la première ligne indique le ou les antibiotiques utilisés dans un premier temps puis la deuxième ligne les antibiotiques utilisés lors de la deuxième étape.

Érythro = érythromycine ; ampi = ampicilline ; péni = pénicilline.

Tableau II Caractéristiques méthodologiques des essais sans double aveugle ou sans placebo dans le groupe témoin. Essais inclus dans la méta-analyse de Mercer (1995) [8].

Auteurs et année de publication	n	Terme inclusion(SA)	Antibiotiques utilisés	Durée tt IV (heures)	Durée tt per os
Gordon 1974 [41]	80		ampi	40	8 j
Dunlop 1986 [42]JAA	48		cefalexine	0	
Amon 1988 [43]	82		ampi	24	JAA
Morales 1989 [14]	165	24-34	ampi	24-48	0
Debodinance 1990 [44]	166		mezlocilline	JAA	0
Christmas 1992 [15]	94	24-34	ampi-genta clinda-amoxy	24	7 j
Blanco 1993 [45]	306		cefizox	168	0
Owen 1993 [46]	117	24-33	ampi-érythro	24	JAA

n = effectif total de l'essai

JAA : jusqu'à l'accouchement

Lorsqu'il y a deux lignes avec des antibiotiques différents, la première ligne indique le ou les antibiotiques utilisés dans un premier temps puis la deuxième ligne les antibiotiques utilisés lors de la deuxième étape.

érythro = érythromycine ; ampi = ampicilline ; péni = pénicilline.

Tableau III Résultats de deux méta-analyses sur les essais randomisés ayant évalué la prescription systématique d'antibiotiques en cas de rupture des membranes avant terme [8, 9].

Critères de jugement (nb d'essais)	Groupe antibio nb (%)	Groupe placebo nb (%)	Odds ratio (interv conf 95 %)
Chorioamniotite clinique			
Kenyon [10]	122/736 (16,6 %)	188/763 (24,6 %)	0,61 (0,5-0,8)*
Mercer [12]	74/639 (11,6 %)	147/649 (22,7 %)	0,45 (0,3-0,6)*
accouchement dans les 7 jours			
Kenyon [4]	283/483 (58,6 %)	364/508 (71,7 %)	0,54 (0,4-0,7)*
Mercer [7]	230/366 (61,5 %)	282/375 (75,9 %)	0,56 (0,4-0,8)*
Infection du post-partum			
Kenyon [3]	43/359 (12,0 %)	44/379 (11,6 %)	1,02 (0,7-1,6)
Mercer [10]	36/478 (7,5 %)	55/479 (11,5 %)	0,63 (0,4-0,97)*
Pneumopathie infectieuse			
Kenyon [6]	20/538 (3,7 %)	34/568 (6,0 %)	0,61 (0,4-1,06)
Mercer [5]	4/373 (1,1 %)	12/369 (3,3 %)	0,3 (0,1-0,96)*
Infection néonatale			
Kenyon [11]	86/775 (11,1 %)	127/799 (15,9 %)	0,60 (0,5-0,9)*
Mercer [10]	33/649 (5,1 %)	56/647 (8,7 %)	0,57 (0,4-0,9)*
Détresse respiratoire néonatale			
Kenyon [9]	233/641 (36,3 %)	265/672 (39,4 %)	0,84 (0,7-1,06)
Mercer [9]	217/577 (37,6 %)	232/580 (40,0 %)	0,90 (0,7-1,2)
Hémorragie intraventriculaire			
Kenyon [9]	98/641 (15,3 %)	121/674 (18,0 %)	0,82 (0,6-1,1)
Mercer [10]	58/619 (9,4 %)	85/616 (13,8 %)	0,65 (0,5-0,9)*
Mortalité néonatale			
Kenyon [10]	50/700 (7,1 %)	53/732 (7,2 %)	0,98 (0,7-1,5)
Mercer [11]	47/673 (7,0 %)	58/684 (8,5 %)	0,81 (0,5-1,2)

Les odds ratio dont l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas 1 sont significativement différents de 1 ($p < 0,05$) et sont annotés avec un *.

par Kenyon contre 10 par Mercer. En effet, Kenyon n'a retenu (en plus de l'exclusion des essais sans groupe placebo en double aveugle) que les essais où était prise en compte dans la définition une infection maternelle avant la sortie de l'hôpital et non la définition habituelle d'endométrite qui peut survenir après la sortie. Les autres méta-analyses retrouvent une réduction nette de cette pathologie. Lorsque l'on observe les résultats des différents essais, il existe une réduction significative pour 4 essais et une tendance à la réduction dans la grande majorité des études ; aucun essai ne montre une augmentation du nombre d'endométrites dans le groupe antibiotiques.

La majorité des essais retrouve une prolongation de la grossesse dans le groupe antibiotiques et presque tous les autres une tendance non significative dans le même sens. Mercer a réalisé une méta-analyse sur l'intervalle entre la RPM et l'accouchement et retrouve une prolongation de 8,9 jours dans le groupe antibiotiques contre 5,7 jours dans le groupe contrôle ($p < 0,01$). Les deux principales méta-analyses retrouvent une réduction significative du nombre d'accouchements dans les 7 jours qui suivent la RPM de 46 % [OR = 0,54 (0,4-0,7)] et 44 % [OR = 0,56 (0,4-0,8)]. Enfin 4 essais ont retrouvé des différences importantes entre les deux groupes en réalisant des courbes de survie sur la prolongation de la grossesse [12].

Enfin il n'existe pas de différence concernant le nombre de césariennes dans les deux groupes [9, 12].

Morbidité et mortalité néonatales

Les deux principales méta-analyses ainsi que tous les essais analysés ne retrouvent aucune différence concernant le nombre de décès néonataux ou périnataux. Les raisons pouvant expliquer cette absence d'effet sont d'une part le nombre très faible de décès dans chaque essai (la puissance est faible comme l'a calculé Mercer [12]) et d'autre part le fait que l'étiologie du décès périnatal en cas de RPM n'est pas due exclusivement à l'infection. Enfin, tous les enfants infectés ne décèdent pas et une prolongation de quelques jours de la grossesse ne peut permettre une amélioration spectaculaire de la survie surtout si l'on se situe à des termes proches de 32-34 SA. Mercer a regroupé les résultats des essais qui avaient compté le nombre de décès néonataux dus à l'infection : on retrouve une tendance à la réduction dans le groupe antibiotiques, 1,0 % vs 2,5 %, (OR = 0,39, $p = 0,17$). On peut également noter que la méta-analyse d'Ananth *et al.* retrouve une réduction significative de 44 % de la mortalité périnatale dans le groupe anti-

biotiques [OR = 0,56 (0,33-0,94)] [11]. Cette méta-analyse a l'inconvénient de ne pas avoir inclus les essais après 1994 et en particulier le grand essai de Mercer [13].

Les deux principales méta-analyses retrouvent une réduction significative du nombre d'infections néonatales de 40 % [OR = 0,60 (0,5-0,9)] et de 43 % [OR = 0,57 (0,4-0,9)]. Les autres méta-analyses retrouvent également une réduction nette de cette pathologie. Lorsque l'on observe les résultats des différents essais, il existe une réduction significative ou une tendance à la réduction dans la quasi-totalité des études. De même, on retrouve une réduction du nombre de pneumopathies infectieuses néonatales significative de 68 % pour Mercer et à la limite de la significativité pour Kenyon (39 % de réduction). Enfin, Mercer dans sa méta-analyse ne retrouve aucune infection néonatale à streptocoque B dans le groupe antibiotiques ($n = 337$) contre 1,5 % dans le groupe contrôle ($n = 340$).

Concernant le syndrome de détresse respiratoire, les deux principales méta-analyses retrouvent une tendance à la réduction mais non significative. Les résultats des différents essais ne semblent pas montrer d'effets bénéfiques nets. Cependant, dans sa méta-analyse, Kenyon retrouve une réduction significative de 42 % du nombre d'enfants nécessitant une ventilation de plus de 28 jours (mais seulement deux essais ont contribué à ce résultat). Enfin, dans sa dernière méta-analyse, Mercer retrouve une réduction significative de 21 % du risque de syndrome de détresse respiratoire [12].

Mercer retrouve dans sa méta-analyse une réduction significative du nombre d'enfants avec une hémorragie intraventriculaire de 35 % [OR = 0,65 (0,5-0,9)]. Kenyon retrouve une réduction de 18 % mais non significative du nombre d'enfants présentant une anomalie cérébrale majeure à l'échographie [OR = 0,82 (0,6-1,10)]. Par ailleurs, Kenyon retrouve une réduction significative de la durée de séjour en réanimation néonatale de 5,05 jours [int conf 95 % (- 9,8 ; - 0,3)].

Une des questions importantes est de savoir si l'antibiothérapie réduit les formes les plus graves des pathologies néonatales étudiées. C'est ce qu'a tenté d'évaluer l'essai multicentrique américain (the NICH-MFU trial), malgré un manque de puissance ; il retrouve une tendance non significative à la réduction des hémorragies intraventriculaires de grade III et IV (OR = 0,72), des hydrocéphalies post-hémorragiques (OR = 0,54), des entérocrites de stade 2 et 3 (OR = 0,39) et de la bronchodysplasie (OR = 0,68) [13].

Discussion

Il faut d'emblée souligner que les résultats présentés ici proviennent d'études où les antibiotiques étaient administrés alors qu'une attitude d'expectative était décidée dans les deux groupes. Le raisonnement peut être différent si on décide de déclencher (ou de Césariser) systématiquement dès 32 ou 34 SA car il est possible, voire probable qu'en cas de maturité pulmonaire il n'existe pas de bénéfice à l'expectative. C'est pourquoi, les résultats présentés ici concernent les RPM avant 34 SA dans la quasi totalité des essais retenus.

Les différences entre les protocoles antibiotiques des différents essais rendent d'une part l'analyse des résultats difficile, et d'autre part l'élaboration de recommandations précises délicate. La discussion sur les avantages et les inconvénients des différents « régimes » antibiotiques est reprise dans le quatrième chapitre.

La décision d'administrer ou non des antibiotiques aux enfants à la naissance est très peu décrite dans les essais [14-16] et le jugement en aveugle par les néonatalogistes est très rarement garanti. L'altération de la flore intestinale néonatale était une des complications possibles du traitement antibiotique anténatal (en particulier les antibiotiques à large spectre) ; cependant, il n'existe pas de différence concernant le nombre d'entérocolites nécrosantes entre les deux groupes dans toutes les méta-analyses réalisées.

Une hétérogénéité importante entre les études se retrouve dans les critères de définition des critères de jugement (hémorragie intraventriculaire, infection néonatale, etc.). Ce problème est habituel dans la méta-analyse. Les deux méta-analyses principales retenues n'ont cependant pas retrouvé de biais entre les groupes tirés au sort (le principal est que le jugement ait été le même dans les deux groupes).

La réserve la plus importante concernant l'administration systématique d'antibiotiques en cas de RPM avant terme est présentée dans la discussion de la méta-analyse de Kenyon qui avance l'hypothèse que l'antibiothérapie maternelle pourrait prolonger la grossesse sans traiter l'infection foetale. Cette prolongation de l'infection intra-utérine pourrait avoir des conséquences sur la morbidité à long terme des enfants. Kenyon s'appuie sur deux études observationnelles qui retrouvent une relation entre la durée de la RPM et le risque de séquelles neurologiques [17, 18]. L'hypothèse (aucune donnée scientifique avec un niveau de preuve élevé n'a été rapportée pour étayer cette hypothèse) serait que les antibiotiques de

type bêta-lactamines pourraient être délétères en raison de leur action bactéricide qui libérerait les endotoxines et les prostaglandines d'origine bactérienne (contrairement à la clindamycine et à l'érythromycine) [19]. Cependant, la réduction observée des hémorragies intraventriculaires dans le groupe antibiotiques (avec une réduction des hémorragies de grade III et IV) est un argument contre cette hypothèse car il est démontré que les nouveau-nés présentant ces anomalies sont à risque élevé de séquelles neurologiques [10].

Cette réserve est bien sûr importante à prendre en compte car les séquelles neurologiques sont la préoccupation majeure en termes de santé dans ce domaine. Cependant, compte tenu du niveau de preuve de cette hypothèse, inférieur à celui des essais randomisés, il ne semble pas raisonnable de priver un grand nombre de patientes d'une intervention qui a montré des bénéfices indéniables. En revanche, il est maintenant indispensable que les futures évaluations sur la RPM et les antibiotiques incluent dans leurs critères de jugement principaux les séquelles neurologiques à long terme. Kenyon qui a réalisé la méta-analyse pour la Cochrane et qui a émis cette réserve est aussi la coordonnatrice du grand essai multicentrique « ORACLE » dont les résultats devraient être connus en 2000 (avec une évaluation du risque de séquelles neurologiques).

Les questions qui restent posées et qui doivent être prises en compte dans les futures évaluations sur la RPM et les antibiotiques sont :

— doit-on proposer des protocoles antibiotiques plus agressifs en particulier pour les patientes à très haut risque (RPM avant 32 ou 30 SA) ? Quelles sont les posologies et les classes d'antibiotiques optimales ?

— les antibiotiques réduisent-ils la sévérité des pathologies qu'ils préviennent (la sévérité des pathologies évaluées dans les différents essais est rarement prise en compte) ?

— existe-t-il des sous-populations de patientes avec RPM qui bénéficieraient particulièrement d'un traitement antibiotique ?

Conclusion

Malgré une grande variabilité dans la classe d'antibiotiques utilisée, la voie d'administration, la durée du traitement, ou encore les traitements associés (corticoïdes, bêtamimétiques), les méta-analyses retrouvent une réduction nette de la morbidité infectieuse maternelle et néonatale en cas de prescription systé-

matique d'antibiotiques en cas de RPM avant 34 SA (NP 1). Ces résultats bénéfiques sont par ailleurs associés à une prolongation de la grossesse très nette (NP 1). Les résultats sont moins homogènes concernant la pathologie respiratoire non infectieuse où l'on n'observe pas d'effet. Concernant les hémorragies intraventriculaires, l'effet va dans le sens d'une réduction dans le groupe antibiotiques (NP 2). Le fait que certains essais aient utilisé des protocoles antibiotiques probablement inadaptés renforce ces conclusions positives. L'absence de différence nette sur la mortalité pourrait être expliquée par un manque de puissance compte tenu des prévalences faibles dans les différents essais analysés. Les futures évaluations sur la RPM et la prescription d'antibiotiques doivent inclure dans leurs critères de jugement principaux les séquelles neurologiques à long terme.

■ ANTIBIOTHÉRAPIE SYSTÉMATIQUE EN CAS DE RPM À TERME

Bien qu'il soit moins élevé que dans le cas de la RPM avant terme, le risque infectieux maternel et néonatal est augmenté en cas de RPM à terme. Ainsi, le risque infectieux néonatal en cas de RPM supérieure à 24 heures est de 1 à 2,6 % et de 16 % si il existe une chorioamniotite clinique [20]. C'est pourquoi le bénéfice à réaliser un déclenchement dans les heures qui suivent la rupture a été évalué par de nombreux auteurs. Bien que 80 % des RPM surviennent après 35 SA, la nécessité d'administrer systématiquement des antibiotiques a été beaucoup moins évaluée que dans le cas de RPM avant terme puisque seulement deux essais randomisés récents ont été publiés sur ce sujet [21, 22].

Dans le premier essai, 733 patientes avec RPM ont été incluses après 36 SA [21] ; le déclenchement du travail était effectué systématiquement après 12 heures de rupture dans les deux groupes. Le groupe antibiotiques recevait 1 gr d'ampicilline toutes les 6 heures par voie intraveineuse associé à 80 mg de gentamycine toutes les 8 heures par voie intramusculaire.

Cent-deux patientes présentant une RPM après 37 SA ont été incluses dans le deuxième essai [22] ; le déclenchement du travail était effectué systématiquement dans les 24 heures qui suivaient la rupture. Le groupe antibiotiques recevait 750 mg de cefuroxime toutes les 8 heures associé à 600 mg de clindamycine toutes les 6 heures par voie intraveineuse

et ce pendant 48 heures ; puis un traitement per os était institué pendant 24 heures.

Même si les effectifs et les prévalences de morbidité sont inférieurs aux données présentées sur la RPM avant terme, les résultats de ces deux études sont concordants avec une réduction des infections maternelles et pour l'étude la plus grande une réduction de l'infection néonatale (NP 1) (*tableau IV*). Pour la plupart des auteurs ce bénéfice était attendu compte tenu du bénéfice évident retrouvé dans les essais sur la RPM avant terme. Le bénéfice est moindre en raison de la fréquence beaucoup plus faible de l'infection néonatale à terme ; cependant, l'infection néonatale reste une des causes les plus importantes de la morbidité des nouveau-nés à terme et compte tenu des prévalences très faibles il est évident que le coût-bénéfice ne peut être comparé à celui retrouvé dans des populations à prévalence de morbidité beaucoup plus élevée. Un des objectifs futurs est de sélectionner les patientes qui sont à risque d'infection parmi les patientes présentant une RPM à terme. Ovalle a montré que seules les patientes qui avaient une infection cervico-vaginale (ou une vaginose bactérienne) à l'admission ont développé une infection clinique [22] ; la possibilité de disposer de méthodes diagnostiques bactériologiques rapides aurait donc un grand intérêt.

Certains auteurs mettaient en doute l'intérêt des antibiotiques dans cette population en raison de la nécessité de déclencher dans les heures qui suivent la RPM, cette intervention pouvant peut-être à elle seule éviter le risque infectieux. Cet argument semble discutable après ces deux essais qui comportaient dans leur protocole un déclenchement dans les 12 à 24 heures suivant la rupture (NP 2). Le fait que de nombreuses équipes attendent 24 à 72 heures (voire plus pour certains) avant de déclencher pourrait renforcer l'intérêt d'administrer systématiquement des antibiotiques dans cette indication.

■ ANTIBIOTHÉRAPIE SYSTÉMATIQUE EN COURS DE TRAVAIL EN CAS DE RPM

RPM avant terme

Il n'existe pas d'essai randomisé ayant testé l'administration systématique d'antibiotiques pendant le travail en cas de RPM. La raison principale est que la plupart des patientes présentant une RPM sont soit déjà sous un traitement antibiotique prophylactique lorsqu'elles se mettent en travail, ou alors

Tableau IV Résultats des deux essais randomisés publiés sur l'intérêt d'administrer systématiquement des antibiotiques en cas de RPM à terme.

Critères de jugement	Groupe antibio nb (%)	Groupe placebo nb (%)	p
Chorionamnionite clinique ou endométrite			
Cararach	12/371 (3,2 %)	21/362 (5,8 %)	0,09
Ovalle	1/55 (1,8 %)	8/50 (16,0 %)	< 0,05
Infection néonatale			
Cararach	1/371 (0,2 %)	7/362 (1,9 %)	0,03
Ovalle	0	0	—
Délai RPM-accouchement (heures)			
Cararach	15,4 ± 7	16,1 ± 9	NS
Ovalle	28,1 ± 12	23,5 ± 11	NS

Cararach [21] : 371 patientes dans le groupe antibiotiques versus 362 dans le groupe contrôle.

Ovalle [22] : 55 patientes dans le groupe antibiotiques versus 50 dans le groupe contrôle.

sous un traitement antibiotique orienté par le résultat des prélèvements bactériologiques réalisés dans les jours précédents. La question ne se pose donc que pour une patiente qui présenterait une RPM de plus d'une semaine (pour qui le traitement antibiotique systématique serait terminé) et l'absence de germes aux différents prélèvements effectués au cours de la surveillance habituelle. Le nombre de patientes se présentant dans cette situation est donc relativement faible par rapport au nombre de patientes présentant une RPM avant terme. Il n'existe ainsi aucun essai randomisé ou même aucune étude ciblée sur cette question.

La seule réponse sur des données cliniques que l'on peut apporter est issue des études cherchant à réduire l'infection néonatale à streptocoque B. La RPM supérieure à 18 heures (cette limite a été reprise par de nombreux consensus et non la limite de 12 heures pour éviter d'inclure dans les facteurs de risque des patientes avec un début de travail et une rupture des membranes précoce) fait partie des facteurs de risque classiques d'infection materno-foetale essentiellement à streptocoque B au même titre qu'un accouchement prématuré, qu'une fièvre pendant le travail ou que la notion de portage au streptocoque B (urine ou vagin) [23]. Il semble que l'administration d'antibiotiques pendant le travail pour des patientes présentant une RPM et un accouchement prématuré (2 facteurs de risque) permette de réduire de manière importante le nombre d'infections néonatales à streptocoque B (NP 2) [23, 24]. Le choix de l'antibiotique se porte soit sur la pénicilline G (entraînerait moins de résistances), soit sur l'ampicilline (spectre plus large, en

particulier sur les bacilles gram négatifs) sans que l'on puisse imposer l'une des deux molécules.

RPM à terme

La question concernant l'administration prophylactique d'antibiotiques en cours de travail pour les patientes présentant une RPM à terme ne se pose que pour les équipes qui ont décidé de ne pas administrer systématiquement des antibiotiques avant l'entrée en travail en cas de RPM. Il n'existe pas d'essai randomisé sur cette question et les arguments ne seront qu'indirects. Certains auteurs proposent une antibiothérapie systématique sur le seul argument que la RPM est en soi un facteur de risque d'infection néonatale (NP 5) ; cependant, il semble que le fait de traiter toutes les RPM à terme (qui n'ont pas eu d'antibiothérapie prophylactique en prénatal, ce qui devient rare rappelons-le) soit peu efficace et puisse entraîner une prescription trop large d'antibiotiques avec des conséquences potentielles sur les risques de survenue de germes résistants. C'est pourquoi certains ont proposé de ne traiter que les patientes présentant des facteurs de risques d'infection néonatale. Ainsi, dans une large étude prospective et une analyse multivariée, Seaward *et al.* ont montré que les facteurs de risque indépendants d'infection néonatale en cas de RPM étaient les suivants [20] : la chorionamnionite clinique, la notion de portage maternel au streptocoque B, plus de 7 touchers vaginaux avant l'accouchement, un délai supérieur à 24 heures entre la RPM et le début du travail et l'administration d'antibiotiques avant l'accouchement. Cependant,

l'attitude d'administrer des antibiotiques uniquement aux patientes présentant ces facteurs de risque n'a pas été évaluée. On peut cependant rappeler qu'en cas de facteurs de risque (les auteurs n'étant pas tous d'accord sur les facteurs de risque), une politique d'antibiothérapie prophylactique perpartum réduit de manière nette le nombre d'infections néonatales à streptocoque B (NP 3) [23, 24].

LES ANTIBIOTIQUES : QUEL TYPE D'ANTIBIOTIQUES, DE POSOLOGIE ET DE VOIE D'ADMINISTRATION ?

L'analyse des germes responsables de la RPM et des complications infectieuses est rapportée dans les questions 3 et 11 de ce volume. Il ressort que les germes pouvant être en cause sont nombreux et différents puisqu'il peut aussi bien s'agir de germe banal comme le streptocoque B que de germes intracellulaires comme *ureaplasma urealyticum* ou *chlamydiae*. Par conséquent, les antibiotiques efficaces sont variables selon le germe en cause. Cependant, les principaux germes responsables d'une infection materno-fœtale après une RPM sont représentés par le streptocoque B et les bacilles gram négatifs avec en premier lieu *Escherischia Coli* ; c'est pourquoi les antibiotiques utilisés de manière systématique doivent être efficaces contre la majorité de ces germes.

Une des questions est de savoir si les bénéfices sont plus importants si on utilise des antibiotiques par voie intraveineuse au moins dans les 24 premières heures associés à un traitement d'au moins 1 semaine en tout (per os en général par la suite). Mercer dans sa méta-analyse ne retrouve pas de différence entre les groupes des essais avec un protocole invasif par rapport à des administrations de courte durée et/ou per os uniquement [8]. Par ailleurs un certain nombre d'arguments sont en faveur d'une durée de traitement courte. En premier lieu aucun essai utilisant un régime antibiotique long jusqu'à l'accouchement n'a montré de supériorité par rapport aux autres [25]. Il existe par ailleurs des risques théoriques à un traitement antibiotique long à type de candidose, de diarrhée, de colite pseudomembraneuse et d'infection intra-utérine à germes résistants [25].

Les inconvénients bien connus des antibiotiques à large spectre sont l'émergence de germes résistants, un déséquilibre de la flore vaginale, une moins bonne tolérance et un coût plus élevé. Cependant, seul l'essai de Mercer qui utilisait un antibiotique à large spectre (érythromycine-ampicilline) par voie intravei-

neuse montrait un bénéfice maternel et néonatal net [13]. Un des arguments en faveur d'un traitement antibiotique à large spectre est qu'il est probablement nécessaire d'être actif aussi bien sur les germes gram positifs que les germes aérobies et les anaérobies. Ainsi, de nombreux auteurs recommandent l'utilisation d'un antibiotique à large spectre dans les 24 à 72 premières heures en général par voie intraveineuse puis 5 à 7 jours de traitement per os [26] (NP 5).

Un des inconvénients théoriques de l'utilisation des penicillines A est l'absence d'efficacité contre *ureaplasma urealyticum* ou *chlamydiae*, ce qui a conduit certains auteurs à utiliser l'érythromycine seule ou en association avec l'ampicilline. Cependant, ces deux germes, même s'ils sont peut-être responsables de la RPM dans certains cas, ne sont pas en cause dans la grande majorité des complications infectieuses maternelles et néonatales. Par ailleurs, les deux essais qui utilisaient de l'érythromycine seule per os, s'ils retrouvent une prolongation de la grossesse ne retrouvent en revanche aucune différence sur la morbidité maternelle et néonatale [27, 28]. Enfin, il est indispensable que les antibiotiques proposés aient une bonne pénétration dans la filière génitale et dans le liquide amniotique. C'est le cas de l'ampicilline et de la penicilline alors que l'érythromycine semble avoir un passage fœtal moindre [29].

Compte tenu des recommandations concernant l'administration d'antibiotiques en cas de RPM ou dans le cadre de la prévention des infections à streptocoque B, de plus en plus de femmes enceintes sont traitées avec de l'ampicilline ou de l'amoxycilline [30]. Dans une étude de cohorte sur près de 30 000 nouveau-nés, Towers *et al.* ont pu montrer que l'administration large d'ampicilline avait pu réduire le nombre d'infections néonatales à streptocoque B mais que dans le même temps les infections néonatales en particulier à *Escherischia Coli* avaient augmenté avec une proportion importante de germes ampicilline-résistants même si le nombre absolu n'est que de 13 cas (sur 30 000 naissances). C'est la raison pour laquelle en cas de présence de streptocoque B (ce n'est alors plus une antibiothérapie systématique), certains auteurs proposent d'utiliser de la penicilline G. D'autres auteurs ne retrouvent pas de conséquences importantes de cette administration de plus en plus large des antibiotiques [31, 32].

Si la nécessité d'administrer des antibiotiques en cas de RPM avant terme ne semble pas se discuter, en revanche il n'est pas possible sur les données cliniques d'imposer un régime antibiotique particulier. Certaines règles peuvent cependant être recomman-

dées avec un niveau de preuve situé entre 4 et 5. Le choix de l'antibiotique pourrait être une pénicilline A associée éventuellement à de l'acide clavulanique pour élargir le spectre. Il n'y a pas d'argument décisif quant à la voie d'administration. En revanche la durée totale du traitement systématique devrait être courte (5 à 7 jours en général sont recommandés).

■ RÉFÉRENCES

- Romero R, Ghidini A, Mazor M, Behnke E. Microbial invasion of the amniotic cavity in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 769-78.
- Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-28.
- Ernest J. Neonatal consequences of preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 827-31.
- Polzin WJ BK. the etiology of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 810-6.
- Knox IC HJ. The role of infection in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 190-4.
- Bejar R CV, David C, Gluck L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981; 75: 475.
- Ohlsson A. Treatments of preterm premature rupture of the membranes: a meta- analysis [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 890-906.
- Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1996 Feb 10; 347 (8998): 410]. *Lancet* 1995; 346: 1271-9.
- Kenyon S, Boulvain M. antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1998.
- Egarter C, Leitich H, Karas H, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 589-97.
- Ananth CV, Guise JM, Thorp JM, Jr. Utility of antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 324-8.
- Mercer BM. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 461-8.
- Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network [see comments]. *Jama* 1997; 278: 989-95.
- Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 721-6.
- Christmas JT, Cox SM, Andrews W, Dax J, Leveno KJ, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 759-62.
- Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a randomized, prospective, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 743-7.
- Spinillo A, Capuzzo E, Stonati M, et al. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two year age. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 882-7.
- Murphy DJ, Sellers S, McKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346: 1449-54.
- McGregor J, French J. Evidence-based prevention of preterm birth and rupture of membranes. *Infection* 1997: 851.
- Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, et al. International multi-center term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Premature Rupture of the Membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 635-9.
- Cararach V, Botet F, Sentis J, Almirall R, Perez-Picanol E. Administration of antibiotics to patients with rupture of membranes at term: a prospective, randomized, multicentric study. Collaborative Group on PROM. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 298-302.
- Ovalle A, Gomez R, Martinez M, et al. antibiotic treatment of patients with term premature of membranes: a randomized clinical trial. *Prenat Neonat Med* 1998; 3: 599-606.
- Rouse D, Goldenberg R, Cliver S, et al. Strategies for the prevention of early-Onset Neonatal Group B streptococcal sepsis: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 483-94.
- Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention [published erratum appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996 Aug 9; 45 (31): 679]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 1-24.
- Locksmith GJ. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 864-9.
- ACOG practice bulletin. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 1, June 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 75-84.
- McGregor JA, French JI, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 632-40.
- Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 794-802.
- Philipson A. Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labor. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 297-307.
- Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 879-83.
- Gibbs RS, Eschenbach DA. Use of antibiotics to prevent preterm birth [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 375-80.
- McDuffie RS, Jr., McGregor JA, Gibbs RS. Adverse perinatal outcome and resistant Enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 487-9.
- Almeida L, Schmauch A, Bergstrom S. A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 82-4.
- Cox SM, Leveno KJ, Sherman ML, Travis L, DePlama R. Ruptured membranes at 24 to 29 weeks: a randomized double blind trial of antimicrobials versus placebo. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 412.
- Ernest JM, Givner LB. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of

- membranes [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 516-21.
36. Garcia-Burguillo A, Hernandez-Garcia JM, de la Fuente P. profilaxis con eritromicina en gestaciones pretermino conrotura prematura de las membranas amnioticas. *Clin Invest Gin Obstet* 1996; 3: 96-100.
 37. Kurki T, Hallman M, Zilliacus R, Teramo K, Ylikorkala O. Premature rupture of the membranes: effect of penicillin prophylaxis and long-term outcome of the children. *Am J Perinatol* 1992; 9: 11-6.
 38. Lockwood CJ, Costigan K, Ghidini A, et al. Double-blind; placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 970-6.
 39. Ovalle Salas A, Martinez M, Rubio R, et al. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective, randomized, placebo-controlled study with microbiological assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *Prenat Neonat Med* 1997; 2: 213-22.
 40. Svare JA, Langhoff-Roos J, Andersen LF, et al. Antibiotic treatment in preterm labor or preterm premature rupture of the membranes — a randomized double-blind trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 162: 36.
 41. Gordon M, Weingold A. Treatment of patients with premature rupture of the fetal membranes—a rational approach to management. In: Reid DE, Christian CD, eds. *Controversy in obstetrics and gynecology II*. Philadelphia: WB Saunders 1974: 42-4.
 42. Dunlop P, Crowley P, RF. L, DF. H. Preterm rupture membranes, no contractions. *J Obstet Gynecol* 1986; 7: 92-6.
 43. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 539-43.
 44. Debodinance P, Parmentier D, Devulder G, Closset P, Querleu D, Crepin G. [Can the risk of neonatal infection be reduced in prematurely ruptured membranes?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990; 19: 533-6.
 45. Blanco JD, Iams J, Artal R, et al. Multicenter double-blind prospective random trial of ceftizoxime vs placebo in women with preterm premature ruptured membranes (pPROM). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 378.
 46. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 976-81.