

Antibiothérapie et rupture prématurée des membranes préterme

La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur les maladies infectieuses, analysée par le comité de médecine fœto-maternelle et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Mark H. Yudin, MD, Toronto (Ont.)

Julie van Schalkwyk, MD, Vancouver (C.-B.)

Nancy Van Eyk, MD, Halifax (N.-É.)

COMITÉ SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Mark H. Yudin (président), MD, Toronto (Ont.)

Marc Boucher, MD, Montréal (Québec)

Eliana Castillo, MD, Vancouver (C.-B.)

Béatrice Cormier, MD, Montréal (Québec)

Andrée Gruslin, MD, Ottawa (Ont.)

Deborah M. Money, MD, Vancouver (C.-B.)

Kellie Murphy, MD, Toronto (Ont.)

Gina Ogilvie, MD, Vancouver (C.-B.)

Caroline Paquet, sage-femme aut., Trois-Rivières (Québec)

Audrey Steenbeek, inf. aut., Halifax (N.-É.)

Nancy Van Eyk, MD, Halifax (N.-É.)

Julie van Schalkwyk, MD, Vancouver (C.-B.)

Thomas Wong, MD, Ottawa (Ont.)

COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Robert Gagnon (président), MD, Montréal (Québec)

Lynda Hudon (coprésidente), MD, Montréal (Québec)

Melanie Basso, inf. aut., Vancouver (C.-B.)

Hayley Bos, MD, London (Ont.)

Marie-France Delisle, MD, Vancouver (C.-B.)

Dan Farine, MD, Toronto (Ont.)

Kirsten Grabowska, MD, Vancouver (C.-B.)

Savas Menticoglou, MD, Winnipeg (Man.)

William Robert Mundle, MD, Windsor (Ont.)

Lynn Carole Murphy-Kaulbeck, MD, Allison (N.-B.)

Annie Ouellet, MD, Sherbrooke (Québec)

Tracy Pressey, MD, Vancouver (C.-B.)

Anne Roggensack, MD, Calgary (Alb.)

Tous les membres de comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Résumé

Objectif : Analyser les résultats et formuler des recommandations quant à l'utilisation d'antibiotiques en présence d'une rupture prématurée des membranes préterme (RPMP).

Issues : Parmi les issues évaluées, on trouvait l'effet de l'antibiothérapie sur l'infection maternelle, la chorioamnionite et la morbidité et la mortalité néonatales.

Résultats : La littérature publiée a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed ou Medline, CINAHL et la Cochrane Library, au moyen d'un vocabulaire contrôlé approprié et de mots clés (*PPROM, infection et antibiotics*). Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Aucune restriction quant à la date ou à la langue n'a été mise en œuvre. Les recherches ont été régulièrement mises à jour et les données publiées jusqu'en juillet 2008 ont été intégrées à la directive clinique. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

Valeurs : Les résultats obtenus ont été évalués par le comité sur les maladies infectieuses de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), sous la direction des auteurs principaux; les recommandations ont été formulées en fonction des lignes directrices élaborées par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Avantages, désavantages et coûts : La mise en œuvre de la présente directive clinique devrait aider les praticiens à élaborer une approche quant au recours à l'antibiothérapie chez les femmes qui présentent une RPMP. Les patientes tireront avantage d'une prise en charge adéquate de cette pathologie.

Validation : La présente directive clinique a été analysée et approuvée par le comité sur les maladies infectieuses et le comité de médecine fœto-maternelle, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Commanditaire : La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Recommandations

1. À la suite d'une RPMP à ≤ 32 semaines de gestation, des antibiotiques devraient être administrés aux femmes qui ne sont pas en travail afin de prolonger la grossesse et d'atténuer la morbidité maternelle et néonatale. (I-A)

Mots clés : Preterm premature rupture of the membranes, antibiotic therapy, maternal morbidity, neonatal morbidity

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs²⁰.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif²⁰.

- Le recours aux antibiotiques devrait être fonction de l'âge gestationnel. Les résultats en soutenant les avantages sont plus concluants en ce qui concerne les âges gestationnels moins avancés (< 32 semaines). (I-A)
- En ce qui concerne les femmes qui connaissent une RPMP à > 32 semaines de gestation, l'administration d'antibiotiques visant la prolongation de la grossesse est recommandée lorsque la maturité pulmonaire fœtale ne peut être prouvée et/ou lorsque l'accouchement n'est pas planifié. (I-A)
- Les schémas posologiques d'antibiotiques peuvent comprendre une phase parentérale initiale suivie d'une phase orale ou n'être constitués que d'une phase orale. (I-A)
- Les antibiotiques à privilégier sont les pénicillines ou les antibiotiques macrolides (érythromycine) sous forme parentérale et/ou orale. (I-A) Chez les patientes allergiques à la pénicilline, les antibiotiques macrolides devraient être utilisés seuls. (III-B)
- Les deux schémas posologiques suivants peuvent être utilisés (ils ont tous deux été utilisés par les plus importants essais comparatifs randomisés s'étant penchés sur la RPMP qui ont indiqué une baisse de la morbidité maternelle et néonatale) : (1) ampicilline, à raison de 2 g IV toutes les 6 heures, et érythromycine, à raison de 250 mg IV toutes les 6 heures, pendant 48 heures, le tout étant suivi d'amoxicilline, à raison de 250 mg par voie orale toutes les 8 heures, et d'érythromycine, à raison de 333 mg par voie orale toutes les 8 heures, pendant

5 jours (I-A); (2) érythromycine, à raison de 250 mg par voie orale toutes les 6 heures, pendant 10 jours (I-A)

- L'amoxicilline/acide clavulanique ne devrait pas être utilisée en raison du risque accru d'entérocolite nécrosante que courent les nouveau-nés exposés à cet antibiotique. L'amoxicilline utilisée sans acide clavulanique est sûre. (I-A)
- Les femmes qui connaissent une RPMP devraient faire l'objet d'un dépistage visant les infections des voies urinaires, les infections transmissibles sexuellement et le statut de porteuse de streptocoques du groupe B, et elles devraient être traitées au moyen d'antibiotiques appropriés lorsque ce dépistage donne des résultats positifs. (II-2B)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 31, n° 9, 2009, p. 868–874

INTRODUCTION

Dans les pays du monde développé, l'accouchement préterme (accouchement survenant entre la 20^e et la 37^e semaine de gestation) constitue la principale cause de décès périnatal¹. Bien qu'il ne survienne que dans de 7 % à 8 % des naissances au Canada, il est à l'origine de 60 % à 80 % des décès néonataux². Malheureusement, ces taux n'ont pas connu de modifications significatives au cours des 40 dernières années^{2,3}. La rupture prématurée des membranes préterme survient dans de 2,0 % à 3,5 % des grossesses et constitue la cause la plus courante d'accouchement préterme; elle est en effet présente dans de 30 % à 40 % des cas⁴. L'étiologie de la RPMP est multifactorielle; parmi les moyens d'en assurer la prise en charge, on trouve les antibiotiques, les corticostéroïdes et les tocolytiques. La présente directive clinique analyse la

ABRÉVIATIONS

IIU	Infection intra-utérine
ECN	Entérocolite nécrosante
RPMP	Rupture prématurée des membranes préterme
SDR	Syndrome de détresse respiratoire

littérature et les résultats soutenant le recours à l'antibiothérapie à la suite d'une RPMP. La qualité des résultats signalés dans la présente directive clinique a été décrite au moyen des critères d'évaluation des résultats élaborés par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau).

RPMP ET INFECTION

L'accouchement préterme compte de nombreuses causes; cependant, l'infection intra-utérine est fréquemment associée à l'accouchement préterme et à la RPMP. On a estimé qu'au moins 40 % de tous les accouchements prématures surviennent chez des femmes qui présentent une IIU⁵. Des micro-organismes ont été isolés à partir du liquide amniotique des femmes qui ont connu un travail préterme avec ou sans RPMP; toutefois, les taux de mise en culture positive sont plus élevés chez les femmes qui ont connu une RPMP (environ 32,4 %) que chez celles qui ont connu un travail préterme en présence de membranes intactes (environ 12,8 %)⁶. L'infection peut être associée à la RPMP à titre de cause ou de conséquence. Souvent, l'infection qui précède la RPMP est de nature subclinique et l'on estime qu'elle tire son origine du bas appareil génital^{1,5}. À la suite de la rupture des membranes, une invasion bactérienne ascendante peut mener à une IIU dans jusqu'à 60 % des cas, en l'absence d'un traitement antibactérien⁷.

Mécanismes de la RPMP attribuable à l'infection

Le présumé mécanisme qui sous-tend l'infection et la RPMP nécessite la présence d'une invasion bactérienne intra-utérine, laquelle pousse la caduque et les membranes fœtales à produire des cytokines pro-inflammatoires. Cela mène, par la suite, à la libération de prostaglandines, de métalloprotéases et d'autres substances bioactives. Les prostaglandines stimulent les contractions utérines et les métalloprotéases amollissent le col et ciblent les membranes, ce qui mène à leur rupture⁸.

Antibiothérapie en présence d'une RPMP

Compte tenu du fort lien qui existe entre l'infection et la RPMP, les efforts de recherche se sont centrés sur l'utilisation d'antibiotiques à la suite d'une RPMP aux fins de l'atténuation des complications associées à l'infection. L'antibiothérapie pourrait améliorer l'issue de deux façons. Premièrement, la prévention ou la prise en charge de l'infection pourrait atténuer la morbidité maternelle ou fœtale / néonatale. Deuxièmement, en assurant la prise en charge ou la prévention de l'infection ascendante, l'antibiothérapie pourrait prolonger la grossesse et retarder l'évolution vers l'accouchement préterme^{7,9}.

Bon nombre d'études évaluant l'effet du recours aux antibiotiques à la suite d'une RPMP ont été publiées. La plupart de ces études sont de faible envergure; cependant, nous pouvons compter sur deux essais comparatifs randomisés de grande envergure. Le premier d'entre eux est le *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Trial*, qui a sollicité la participation de 614 femmes ayant connu une RPMP entre la 24^e et la 32^e semaine de gestation¹⁰. Le deuxième est l'essai ORACLE I, qui a sollicité la participation de 4 826 femmes¹¹.

Dans le premier essai, les femmes ont été affectées au hasard à un groupe « antibiotiques » ou à un groupe « placebo » pour un total de sept jours. Le schéma posologique des antibiotiques prévoyait l'utilisation d'un traitement par intraveineuse pendant 48 heures, suivie de l'administration de médicaments par voie orale pendant cinq jours. La phase initiale faisait appel à de l'ampicilline, à raison de 2 g IV toutes les 6 heures, et à de l'érythromycine, à raison de 250 mg IV toutes les 6 heures. Après 48 heures, ces médicaments étaient abandonnés au profit de l'amoxicilline, à raison de 250 mg par voie orale toutes les 8 heures, et de l'érythromycine, à raison de 333 mg par voie orale toutes les 8 heures. L'antibiothérapie a effectivement prolongé la grossesse : la probabilité de voir les patientes éviter l'accouchement doublait après sept jours de traitement. Les femmes traitées étaient plus susceptibles de demeurer enceintes pendant jusqu'à trois semaines à la suite de la répartition au hasard. En ce qui concerne la morbidité néonatale, une baisse de 53 % à 44 % ($P < 0,05$) a été constatée pour ce qui est d'une ou de plusieurs mesures de la morbidité infantile majeure (la morbidité composite étant définie comme la mort, le syndrome de détresse respiratoire, la septicémie précoce, l'hémorragie intraventriculaire grave et l'entérocolite nécrosante grave). L'antibiothérapie a également entraîné une baisse significative de la morbidité en fonction de l'âge gestationnelle, y compris le SDR (40,5 %, par comp. avec 48,7 %), l'ECN de stade 3 à 4 (2,3 %, par comp. avec 5,8 %), la persistance du canal artériel (11,7 %, par comp. avec 20,2 %) et la maladie pulmonaire chronique (13,0 %, par comp. avec 20,5 %) ($P = 0,05$ pour chacun d'entre eux). En ce qui concerne la morbidité associée à l'infection, une incidence moindre de septicémie néonatale aux streptocoques du groupe B (0 %, par comp. avec 1,5 %, $P = 0,03$) et d'amnionite (23 %, par comp. avec 32,5 %, $P = 0,01$) a été constatée dans le groupe « antibiotiques ». La septicémie néonatale (8,4 %, par comp. avec 15,6 %, $P = 0,009$) et la pneumonie (2,9 %, par comp. avec 7,0 %, $P = 0,04$) étaient également moins fréquentes chez les femmes qui n'étaient pas porteuses de streptocoques du groupe B. En fonction des résultats de cette étude, les auteurs ont recommandé la mise en œuvre

d'une antibiothérapie agressive de durée limitée dans le cadre de la prise en charge conservatrice de la RPMP avant l'atteinte du terme¹⁰.

Dans le cadre de l'essai ORACLE I, la participation de 4 826 femmes ayant connu une RPMP à <37 semaines de gestation a été sollicitée et elles ont été affectées au hasard à l'un des quatre groupes de traitement par voie orale : (1) 325 mg de co-amoxiclav (250 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique) plus 250 mg d'érythromycine, (2) co-amoxiclav plus érythromycine placebo, (3) érythromycine plus co-amoxiclav placebo ou (4) co-amoxiclav placebo plus érythromycine placebo¹¹. Tous les médicaments étaient administrés quatre fois par jour pendant 10 jours ou jusqu'à l'accouchement. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composite (décès ou issue indésirable majeure chez l'enfant avant l'obtention du congé de l'hôpital), aucune des comparaisons n'a révélé de baisse significative sur le plan statistique. Cependant, l'administration d'érythromycine par voie orale a été associée à une prolongation de la grossesse de 48 heures, lorsque l'érythromycine administrée seule était comparée à un placebo (34,8 %, par comp. avec 40,7 %, $P = 0,004$), et de 7 jours, lorsque toute administration d'érythromycine était comparée à l'absence d'administration d'érythromycine (57,7 %, par comp. avec 60,5 %, $P = 0,05$). Elle a également été associée à un besoin moindre d'avoir recours à l'oxygénothérapie (31,1 %, par comp. avec 35,6 %, $P = 0,02$) et à la diminution du nombre de mises en culture sanguines positives (5,7 %, par comp. avec 8,2 %, $P = 0,02$). La sous-analyse des grossesses monofœtales a révélé des baisses significatives de l'oxygénodépendance à 28 jours (6,9 %, par comp. avec 8,9 %, $P = 0,03$), des mises en culture sanguines positives (5,3 %, par comp. avec 7,4 %, $P = 0,04$), des résultats échographiques cérébraux anormaux (3,0 %, par comp. avec 4,6 %, $P = 0,04$) et de la morbidité composite (11,2 %, par comp. avec 14,4 %, $P = 0,02$). L'administration de co-amoxiclav par voie orale a été associée à une prolongation de la grossesse (43,3 %, par comp. avec 36,7 % sans accouchement après 7 jours, $P = 0,005$) et à une baisse du besoin d'avoir recours à l'oxygénothérapie (30,1 %, par comp. avec 35,6 %, $P = 0,05$), mais a également été associée à une hausse significative du risque de ECN (1,9 %, par comp. avec 0,5 %, $P = 0,001$) sans diminution de la morbidité néonatale autre ou composite. La combinaison de médicaments (érythromycine et co-amoxiclav) a mené à des résultats semblables. Les auteurs en sont venus à la conclusion que l'érythromycine compte une gamme d'avantages pour la santé néonatale lorsqu'elle est administrée à des femmes ayant connu une RPMP, mais que le co-amoxiclav ne devrait pas être utilisé en raison de son association avec la ECN¹¹. Cette étude a fait l'objet de critiques en raison du fait qu'il n'y avait aucune

différence en matière de critère d'évaluation primaire composite dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, par comparaison avec le placebo¹². Cependant, de nombreuses différences significatives ont été constatées dans le cadre des analyses de sous-groupe (présentées ci-dessus). Des données sur les issues à long terme chez les enfants nés pendant cet essai ont été publiées en 2008. Après sept ans de suivi, il n'y avait aucune différence, en matière de proportion d'enfants présentant quelque incapacité fonctionnelle que ce soit, entre le groupe des enfants issus des femmes ayant reçu de l'érythromycine, avec ou sans co-amoxiclav, et le groupe des enfants issus des femmes n'ayant pas reçu d'érythromycine¹³.

En plus de ces deux essais, de nombreuses autres études évaluant l'efficacité des antibiotiques administrés (selon divers schémas posologiques et diverses durées de traitement) à la suite d'une RPMP aux fins de la prolongation de la grossesse et de la réduction de la morbidité maternelle et néonatale ont été publiées. Parmi ces études, on trouve des études documentant une hausse de la période de latence chez les femmes qui avaient reçu de l'imipenem/cilastatine¹⁴ et de la mezlocilline¹⁵. Dans le cadre d'une étude comparant la durée du traitement, toutes les patientes ont reçu de l'ampicilline par voie parentérale pendant 48 heures et ont, par la suite, été affectées au hasard à un groupe devant recevoir de l'ampicilline par voie orale pendant trois jours à la suite d'une RPMP ou à un groupe devant en recevoir pendant sept jours. Aucune différence n'a été constatée entre les deux schémas posologiques en ce qui concerne la capacité d'obtenir une période de latence de sept jours; de plus, aucune différence n'a été constatée en matière d'incidence de la morbidité maternelle ou néonatale¹⁶.

Des analyses de plus grande envergure ont également été menées pour évaluer les effets de l'administration d'antibiotiques à des femmes ayant connu une RPMP sur la morbidité et la mortalité maternelles et périnatales, ainsi que pour tenter d'identifier le ou les antibiotiques à privilégier. Kenyon et coll. ont publié une analyse systématique de 19 essais portant sur 6 951 femmes; 14 de ces essais étaient des essais comparatifs randomisés⁹. Les participantes se situaient, au moment de leur admission, entre la 21^e et la 37^e semaine de gestation, et plusieurs schémas posologiques différents d'antibiotiques ont été utilisés. Les antibiotiques étaient associés à une baisse significative sur le plan statistique du nombre d'enfants nés dans les 48 heures (RR, 0,71; IC à 95 %, 0,58 à 0,87) et dans les 7 jours (RR, 0,80; IC à 95 %, 0,71 à 0,90) de la survenue d'une RPMP. Chez les participantes exposées à des antibiotiques, on a constaté une baisse du nombre de cas de chorioamnionite (RR, 0,57; IC à 95 %, 0,37 à 0,86), ainsi qu'une atténuation de plusieurs

aspects de la morbidité néonatale, y compris l'infection néonatale (RR, 0,67; IC à 95 %, 0,52 à 0,85), les mises en cultures sanguines positives (RR, 0,75; IC à 95 %, 0,60 à 0,93), l'oxygénothérapie (RR, 0,88; IC à 95 %, 0,81 à 0,96), le traitement au moyen d'un surfactant (RR, 0,83; IC à 95 %, 0,72 à 0,96) et l'obtention de résultats échographiques cérébraux anormaux (RR, 0,82; IC à 95 %, 0,68 à 0,99). De façon globale, l'utilisation d'antibiotiques n'a pas été associée à une baisse significative de la mortalité néonatale (RR, 0,91; IC à 95 %, 0,75 à 1,11).

En ce qui concerne des antibiotiques particuliers, des avantages ont été constatés (prolongation de la grossesse et baisses de la morbidité néonatale) dans le cadre d'essais ayant fait appel à des pénicillines à de l'érythromycine. Dans le cadre de deux essais portant sur un total de 4 888 femmes, les auteurs en sont venus à la conclusion que les données soutenaient le recours aux antibiotiques (érythromycine et pénicillines) chez les femmes ayant connu une RPMP, et ce, afin de différer l'accouchement et d'atténuer la morbidité maternelle et néonatale. Les résultats s'avéraient plus concluants pour ce qui est de l'érythromycine, puisque celle-ci avait été utilisée dans des essais de plus grande envergure que les essais ayant eu recours aux pénicillines; cependant, il est malaisé de déterminer le schéma posologique optimal d'antibiotiques, et ce, parce que la tenue d'essais d'équivalence / supériorité demeure toujours à venir. Il a été recommandé d'éviter l'utilisation d'amoxicilline/acide clavulanique en raison du risque accru d'ECN (RR, 4,60; IC à 95 %, 1,98 à 10,72)⁹.

Enfin, en 2008, la Cochrane Collaboration a publié une analyse de Kenyon et coll. portant sur l'utilisation d'antibiotiques à la suite d'une RPMP¹⁷. Cette analyse systématique couvrait 22 essais comptant plus de 6 000 participantes. Elle couvrait les essais comparatifs randomisés qui faisaient partie de l'analyse de 2004 menée par Kenyon et coll.; ainsi, les constatations reflétaient celles de cette analyse préalable⁹. Une fois de plus, l'utilisation d'antibiotiques a été associée à une prolongation de la grossesse tant de 48 heures (RR, 0,71; IC à 95 %, 0,58 à 0,87) que de 7 jours (RR, 0,80; IC à 95 %, 0,71 à 0,90), le tout s'accompagnant d'une baisse du nombre de cas de chorioamnionite et de l'atténuation de plusieurs marqueurs de morbidité néonatale¹⁷. L'amoxicilline/acide clavulanique a une fois de plus été associée à une hausse significative du risque d'ECN (RR, 4,60; IC à 95 %, 1,98 à 10,72)¹⁷. Les auteurs en sont venus à la conclusion que l'administration d'antibiotiques à la suite d'une RPMP était associée au report de l'accouchement et à une atténuation des marqueurs de morbidité néonatale, et que les données soutenaient l'utilisation systématique d'antibiotiques en présence d'une RPMP¹⁷.

L'avantage des antibiotiques, en ce qui concerne la prolongation de la grossesse à la suite de la RPMP, est fonction de l'âge gestationnel. Le risque d'infection accompagnant la prolongation de la période de latence doit être mis en balance avec le risque de prématurité. Il est toujours malaisé de déterminer laquelle des deux options (déclenchement du travail en présence d'une RPMP survenant entre 32 et 35+6 semaines de gestation ou prise en charge non interventionniste s'accompagnant d'une antibiothérapie pendant la période de latence) entraîne l'obtention d'une meilleure issue pour la mère et le nouveau-né, et ce, malgré la présence de données permettant d'aider à la planification de la prise en charge. À des âges gestationnels < 32 semaines, des données fiables indiquent que la prolongation de la grossesse s'accompagnant d'une antibiothérapie s'avère bénéfique^{10,11}. Dans le cadre de l'essai *Maternal-Fetal Medicine Units Network Trial*, la participation des femmes était sollicitée à < 32 semaines de gestation; dans le cadre de l'essai ORACLE I, bien que la participation des femmes ait été sollicitée jusqu'à 37 semaines de gestation, l'âge gestationnel moyen était de 31,8 semaines. À des âges gestationnels > 34 semaines, la prise en charge conservatrice était associée à une hausse du risque d'amnionite (16 %, par comp. avec 2 %, P = 0,001), à une hospitalisation maternelle prolongée (5,2 jours, par comp. avec 2,6 jours, P = 0,006) et à une baisse du pH moyen du cordon ombilical au moment de l'accouchement (7,25, par comp. avec 7,35, P = 0,009), sans l'avantage d'une atténuation significative des complications périnatales associées à la prématurité; l'accouchement est donc suggéré¹⁸. À des âges gestationnels se situant entre 32 et 34 semaines, lorsque la maturité pulmonaire fœtale peut être documentée, l'accouchement est suggéré, car il a été démontré que la prise en charge conservatrice ne prolongeait la grossesse que brièvement (36 heures, par comp. avec 14 heures, P < 0,001) et qu'elle entraînait une hausse du risque d'amnionite (27,7 %, par comp. avec 10,9 %, P = 0,06)¹⁹. Lorsque la maturité pulmonaire fœtale ne peut être prouvée, l'administration d'antibiotiques visant la prolongation de la période de latence est recommandée. Lorsqu'une RPMP s'est manifestée avant la 34^e semaine de gestation et que la mise en œuvre d'une antibiothérapie a permis l'instauration d'une période de latence s'étendant jusqu'à la 34^e semaine, le déclenchement du travail peut s'avérer justifié en vue d'atténuer le risque d'amnionite au-delà de cet âge gestationnel.

En ce qui concerne les femmes qui connaissent une RPMP, les fournisseurs de soins prénatals doivent non seulement prendre en considération la mise en œuvre ou non d'une antibiothérapie, mais également la mise en œuvre ou non d'un dépistage des infections. Comme nous l'avons déjà mentionné, la RPMP peut être précédée d'une infection qui,

le plus souvent, poursuit son ascension à partir du bas appareil génital^{1,5}. Un dépistage visant les infections des voies urinaires, les infections transmissibles sexuellement, la vaginose bactérienne et le statut de porteuse de streptocoques du groupe B devrait être envisagé. Dans le cadre de l'essai *Maternal-Fetal Medicine Units Network Trial*⁰, les femmes qui obtenaient des résultats positifs à la suite du dépistage des infections urinaires ou transmissibles sexuellement faisaient l'objet d'un traitement; cependant, il est malaisé de déterminer si toutes les participantes ont fait l'objet d'un dépistage. Toutes les femmes ont fait l'objet d'un dépistage visant les streptocoques du groupe B et ont été traitées à l'ampicilline (par voie orale ou intraveineuse) en présence de résultats positifs. Pour ce qui est de l'essai ORACLE I, il est malaisé de déterminer si les femmes ont fait l'objet d'un dépistage visant les infections ou les streptocoques du groupe B¹¹.

Recommandations

1. À la suite d'une RPMP à ≤ 32 semaines de gestation, des antibiotiques devraient être administrés aux femmes qui ne sont pas en travail afin de prolonger la grossesse et d'atténuer la morbidité maternelle et néonatale. (I-A)
2. Le recours aux antibiotiques devrait être fonction de l'âge gestationnel. Les résultats en soutenant les avantages sont plus concluants en ce qui concerne les âges gestationnels moins avancés (< 32 semaines). (I-A)
3. En ce qui concerne les femmes qui connaissent une RPMP à > 32 semaines de gestation, l'administration d'antibiotiques visant la prolongation de la grossesse est recommandée lorsque la maturité pulmonaire fœtale ne peut être prouvée et/ou lorsque l'accouchement n'est pas planifié. (I-A)
4. Les schémas posologiques d'antibiotiques peuvent comprendre une phase parentérale initiale suivie d'une phase orale ou n'être constitués que d'une phase orale. (I-A)
5. Les antibiotiques à privilégier sont les pénicillines ou les antibiotiques macrolides (érythromycine) sous forme parentérale et/ou orale. (I-A) Chez les patientes allergiques à la pénicilline, les antibiotiques macrolides devraient être utilisés seuls. (III-B)
6. Les deux schémas posologiques suivants peuvent être utilisés (ils ont tous deux été utilisés par les plus importants essais comparatifs randomisés s'étant penchés sur la RPMP qui ont indiqué une baisse de la morbidité maternelle et néonatale) : (1) ampicilline, à raison de 2 g IV toutes les 6 heures, et érythromycine, à raison de 250 mg IV toutes les 6 heures, pendant 48 heures, le tout étant suivi d'amoxicilline, à raison de 250 mg par voie orale toutes les 8 heures, et d'érythromycine, à raison de 333 mg par voie orale toutes les 8 heures, pendant 5 jours (I-A); (2) érythromycine, à raison de 250 mg par voie orale toutes les 6 heures, pendant 10 jours (I-A)
7. L'amoxicilline/acide clavulanique ne devrait pas être utilisée en raison du risque accru d'entérocolite nécrosante que courent les nouveau-nés exposés à cet antibiotique. L'amoxicilline utilisée sans acide clavulanique est sûre. (I-A)
8. Les femmes qui connaissent une RPMP devraient faire l'objet d'un dépistage visant les infections des voies urinaires, les infections transmissibles sexuellement et le statut de porteuse de streptocoques du groupe B, et elles devraient être traitées au moyen d'antibiotiques appropriés lorsque ce dépistage donne des résultats positifs. (II-2B)

RÉFÉRENCES

1. Klein LL, Gibbs RS. « Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, 2004, p. 1493–502.
2. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A et coll. « Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 to 1983 and from 1992 through 1994 », *N Engl J Med*, vol. 339, 1998, p. 1434–9.
3. Goldenberg RL. « The management of preterm labor », *Obstet Gynecol*, vol. 100, 2002, p. 1020–37.
4. Romero R, Athayde N, Maymon E, Pacora P, Bahado-Singh R. « Premature rupture of the membranes », dans : Reece A, Hobbins J, éd., *Medicine of the fetus and the mother*, Philadelphie : Lippincott-Raven, 1999, p. 1581–625.
5. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. « Infection and prematurity and the role of preventive strategies », *Semin Neonatol*, vol. 7, 2002, p. 259–74.
6. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. « Intrauterine infection and prematurity », *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 8, 2002, p. 3–13.
7. Mercer BM. « Preterm premature rupture of the membranes », *Obstet Gynecol*, vol. 101, 2003, p. 178–93.
8. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. « Intrauterine infection and preterm delivery », *N Engl J Med*, vol. 342, 2000, p. 1500–7.
9. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. « Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 1051–7.
10. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Ramsey RD, Rabello YA et coll. « 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 », *JAMA*, vol. 278, 1997, p. 989–95.
11. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. « Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial », *Lancet*, vol. 357, 2001, p. 979–88.
12. Hannah M. « Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes and preterm labour », *Lancet*, vol. 357, 2001, p. 973–4.
13. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. « Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial », *Lancet*, vol. 372, 2008, p. 1310–8.
14. Ryo E, Ikeya M, Sugimoto M. « Clinical study of the effectiveness of imipenem/cilastatin sodium as the antibiotics of first choice in the expectant management of patients with preterm premature rupture of membranes », *J Infect Chemother*, vol. 11, n° 1, 2005, p. 32–6.

15. August FN, Becker C, van BA, Bauer K, Hopp H. « Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes- results of a multicenter study », *J Perinat Med*, vol. 34, n° 3, 2006, p. 203–6.
16. Segel SY, Miles AM, Clothier B, Parry S, Macones GA. « Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, 2003, p. 799–802.
17. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. « Antibiotics for preterm rupture of membranes », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 2, 2003. N° d'art. :CD001058. DOI : 10.1002/14651858.CD001058.
18. Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. « Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 178, 1998, p. 126–30.
19. Mercer BM, Crocker L, Boe N, Sibai B. « Induction versus expectant management in PROM with mature amniotic fluid at 32–36 weeks: a randomized trial », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 82, 1993, p. 775–82.
20. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207–8.