

PRÉMATURITÉ et INFECTION:

état des connaissances

D. Subtil, E. Petit, R Dessein, G Brabant, K Faure

Lille



Historique : modèles animaux

- 1943 : Zahl et Bjerknes – injection endotoxines de *Shigella* et *Salmonella* à des souris /
- 1953 : Takeda – *E. coli* à des lapines
→ avortement
- Dombroski – bactéries / utérus lapines
→ avortement
- 1978 : Darrieulat – Ac anti-endotoxines / souris
→ protection contre avortement
- Gradient dose – réponse



Historique : clinique humaine

- Les **infections maternelles** systémiques (pneumopathies, pyélonéphrites...) sont associées à une ↑ déclenchement du travail
- Les **bactériuries asymptomatiques** augmentent le risque d'accouchement prématuré

Smaill et al. Cochrane Database Syst Rev 2007:18
Romero et al. Pediatr Perinat Epidemiol 2001;15:41-56

- Années 1980 : relation entre infection intra-utérine et menace d'accouchement prématuré.

Wallace et al. Obstet Gynecol 1981;57:483-6

Les différentes voies

VOIE ASCENDANTE
PRÉDOMINANTE



Voie hématogène

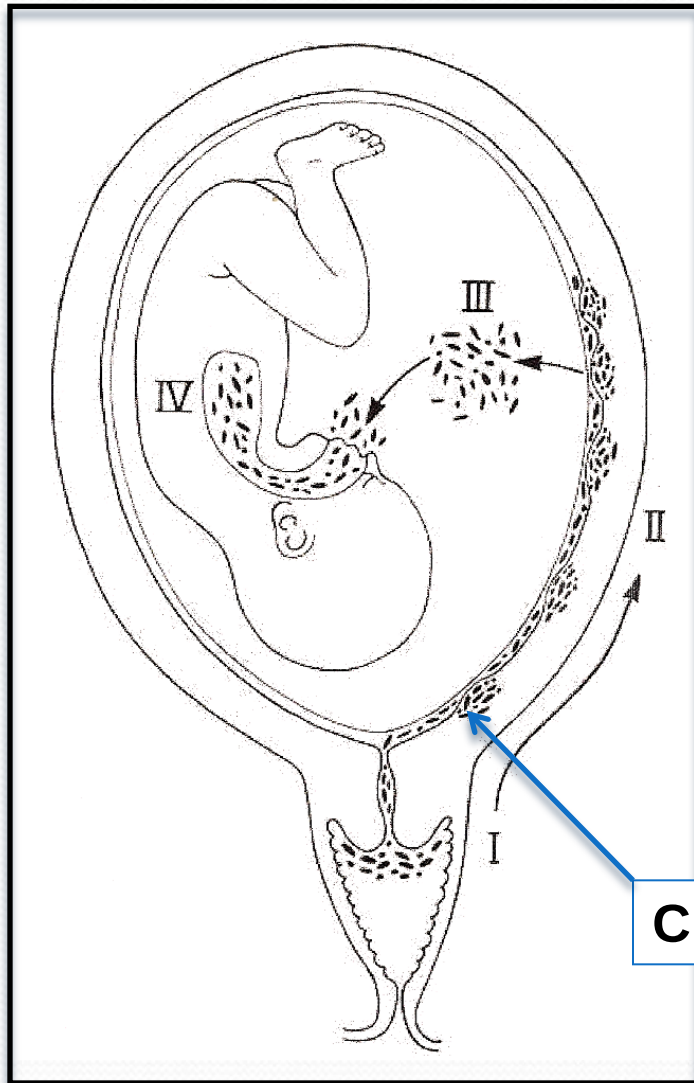


Voie directe



Les différents stades

- I : infection cervico-vaginale ?
- II : infection chorio-déciduale
- III : infection intra-amniotique
- IV : infection foetale



Chorioamniotite

Chorioamniotite clinique

Association d'au moins 3 signes suivants:

- hyperthermie maternelle $\geq 37,8^{\circ} \text{ C}$
- tachycardie maternelle $\geq 100 \text{ bpm}$
- hyperleucocytose maternelle $\geq 15\,000/\text{mm}^3$
- liquide amniotique teinté ou nauséabond
- tachycardie fœtale $\geq 160 \text{ bpm}$



Gibbs et al. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1515-28

Seulement 12% des accouchements prématurés

Romero et al. Pediatr Perinat Epidemiol 2001;15:41-56

Chorioamniotite bactériologique

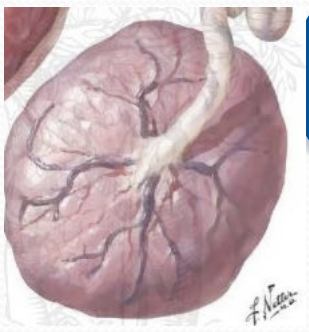
présence de germes pathogènes

- annexes foétales (placenta, LA)
- nouveau-né (liquide gastrique, ...)



Environ 20% des accouchements prématurés

Romero et al. BJOG 2006;113:17-42



Chorioamniotite histologique ++

DG rétrospectif

- infiltrat diffus de PNN d'origine maternelle au niveau de la plaque chorale et/ou de l'amnios
- +/- funiculite: PNN d'origine foetale dans la paroi des vx ou la gelée de Wharton

Environ 50% des accouchements $\leq$ 30SA

Nakayama et al. Placenta 1998;19:A26

Chorioamniotite / grande prématurité

Fréquence de l'infection du LA en cas de menace d'accouchement prématuré en fonction de l'âge gestationnel:

23-24SA : 67%

25-26SA : 36%

27-30SA : 17%

31-32SA : 12%

33-34SA : 11%

Watts et al. Obstet Gynecol 1992;79:351-7



$p < 0,001$

Chorioamniotite : tr. cognitifs



Naissances spontanées < 27 SA

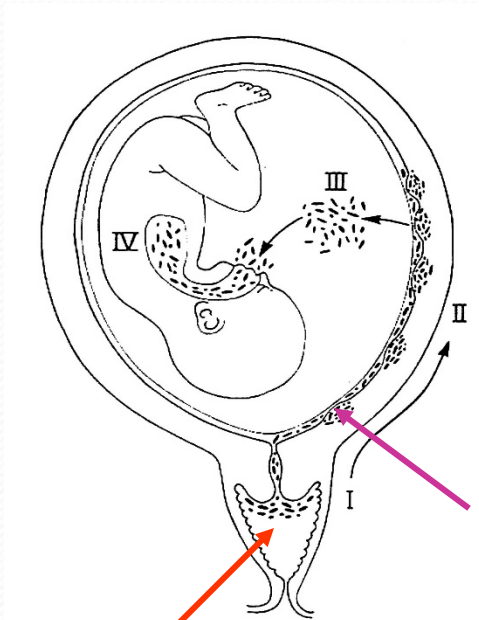
Suivi 18-22 mois, OR ajustés à l'âge gestationnel

n= 2390	Cerebral palsy	Troubles cognitifs majeurs
Chorioamniotite histologique	0.80 [0.42–1.53]	1.07 [0.62–1.85]
Chorioamniotite histologique+clinique	1.39 [0.67–2.87]	2.0 [1.10–3.64]

Pappas, JAMA Ped 2014

Comment prévenir les accts prématurés

1e cause morbidité/mortalité périnatales



2.0%

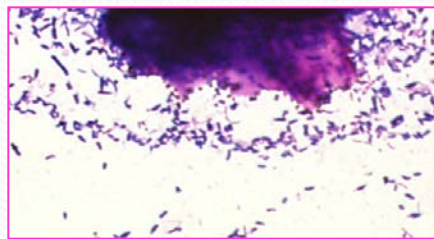
Grande prématurité < 32 SA = 1.5%

ENP 2010, France

Avortement tardif 16-21 $\approx$ 0.5%

60 %: Chorioamniotite +++
↓

**Vaginose bactérienne
= X2 prématurité ?**



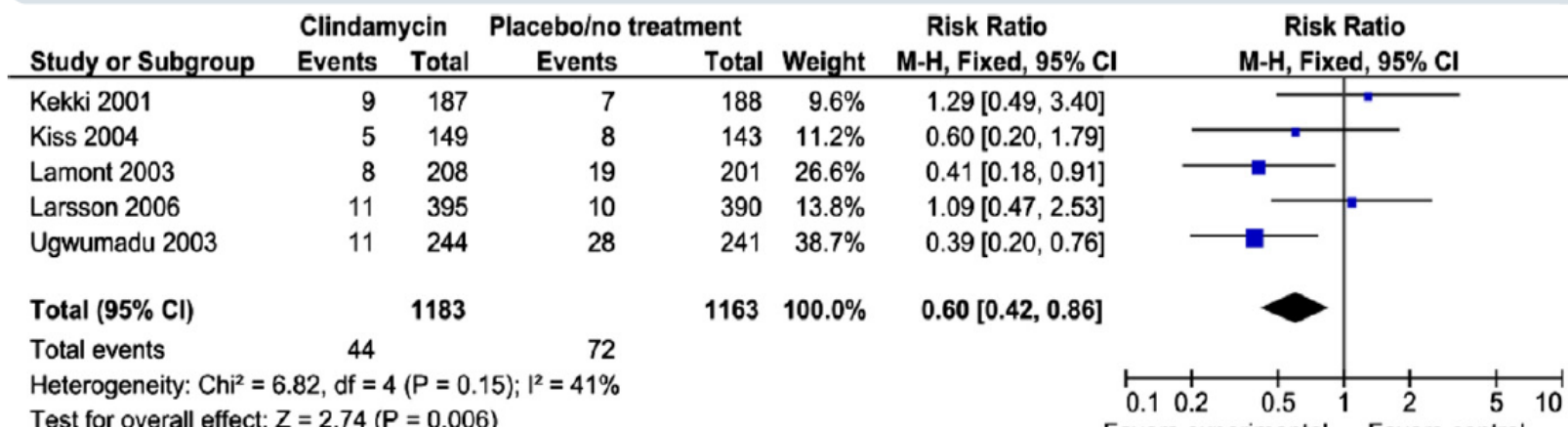
Nugent = 7 à 10 (= vaginose bactérienne)

Récemment (2011)

Avec la clindamycine < 22 SA

FIGURE 2

Preterm birth at <37 weeks of gestation (5 studies; fixed effects model)



6.2 to 3.7%, $p = 0.006$

↓ 40% acct prématuré spontané ?

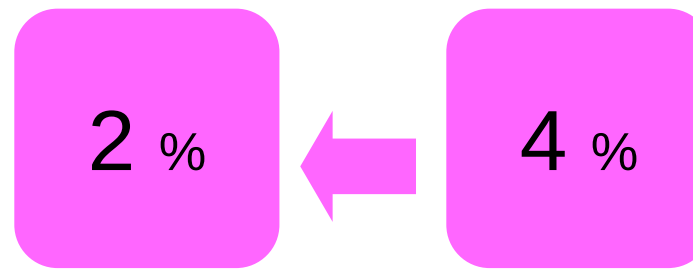
👉 De larges essais sont nécessaires

PREMEVA : 2006-2011



*Pas d'acct prématuré spontané
Ni d'avortement tardif*

Clindamycin vs placebo (2:1)

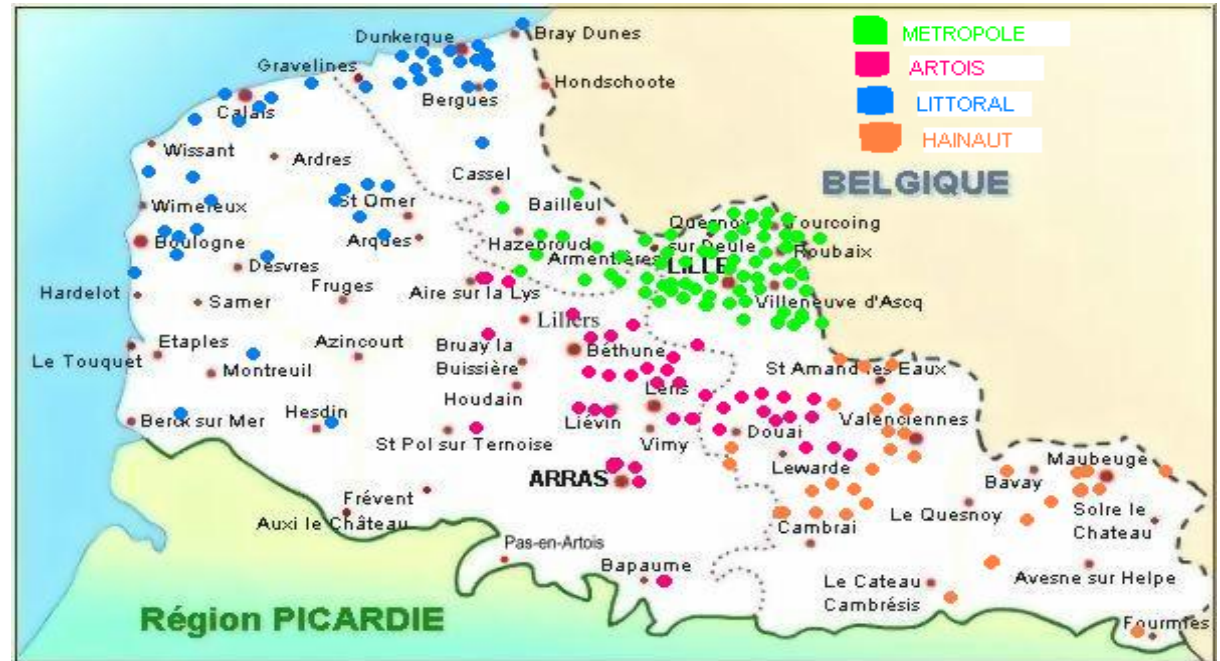
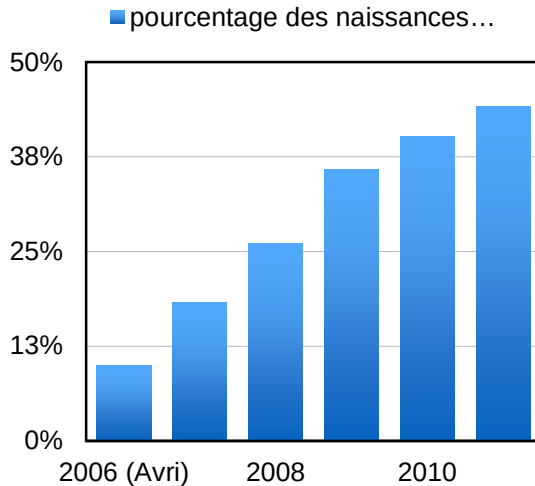


N à inclure : 900×2 vs $900 = 2700$

**Critère de
jugement
principal**

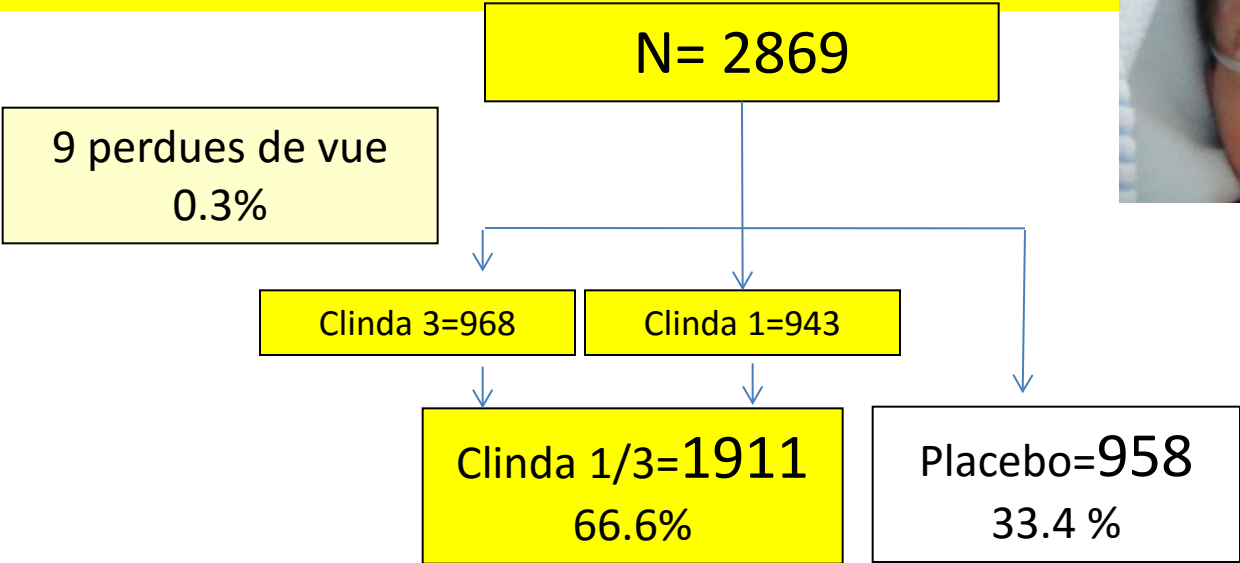
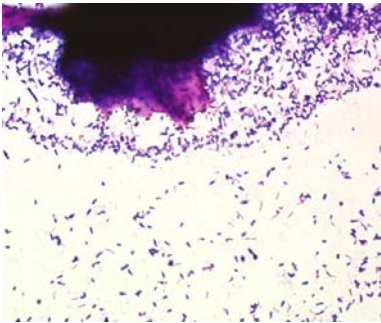
Av tardif 16-21⁺⁶ ou acct prématuré spontané 22-32⁺⁶

202 laboratoires de biologie médicale formés (enseignement du score de Nugent sur place, contrôles qualité) 40 maternités ($\approx 58\,000$ naissances annuellement)



Prévalence de la vaginose : 5 to 15% en Europe
👉 **80 000 femmes à inclure dans le dépistage**

PREMEVA Issue de grossesse (2)



	Clindamycine n=1911	Placebo n=958	p
Critère principal =16-32 ⁺⁶ spontané	1.2% (22)	1.0 %(10)	0.82
Acct prématuré < 37	6.7 %(128)	5.8 %(56)	0.37
Spontané	4.8% (91)	4.1%(39)	0.40

BAS RISQUE Issue de grossesse (1)



	Clindamycine n=1911	Placebo n=958	p
Arrêt de protocole	19.6%(374)	16.3 (156)	0.03
Effet(s) secondaire(s)	3.0% (58)*	1.3% (12)	0.003
* diarrhea 1.6%, abdominal pain 0.5%			

Recent international data (2013)

Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ



Preterm < 32

Total (95% CI)	1779	1786		100.0 %	1.13 [0.77, 1.68]
----------------	------	------	---	---------	---------------------

Preterm < 37

Total (95% CI)	3285	3206		100.0 %	0.88 [0.71, 1.09]
----------------	------	------	---	---------	---------------------

Total events: 376 (Any antibiotic), 379 (Placebo/no treatment)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.06$; $\chi^2 = 22.99$, $df = 12$ ($P = 0.03$); $I^2 = 48\%$

Test for overall effect: $Z = 1.16$ ($P = 0.24$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 6.32$, $df = 6$ ($P = 0.39$), $I^2 = 5\%$

0.01 0.1 1 10 100
Any antibiotic Placebo/no treatment

Conclusion (1)



👉 Chez les patientes à bas risque ,

Le dépistage et le traitement de la vaginose bactérienne au 1er trimestre ne permettent pas de réduire la fréquence de l'accouchement prématuré

Conclusion (2)

L'extrême prématurité spontanée est presque toujours d'origine infectieuse

... mais on ne sait toujours pas la prévenir.