



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Fréquence et indications de la prescription d'antibiotiques pendant la  
grossesse, l'accouchement et le post-partum immédiat  
Une étude hospitalière**

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 1<sup>er</sup> juillet 2016 à 14h  
Au Pôle Formation  
**Par Clothilde Petitnicolas**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Karine FAURE**

**Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN**

**Monsieur le Docteur Pierre RICHART**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>5</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>8</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>11</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>17</b>
<b>Tableaux et Figures .....</b>	<b>18</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>25</b>

## RESUME

**Contexte :** L'émergence de résistances bactériennes impose de revoir la fréquence des prescriptions antibiotiques. Pendant la grossesse, cette fréquence a été peu étudiée et peu remise en cause.

**Objectif :** Décrire la pratique et les indications de l'antibiothérapie pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum. Déterminer les facteurs maternels liés à cette prescription.

**Méthode :** Etude rétrospective à partir des dossiers de femmes enceintes ayant accouché d'un singleton au mois de février 2014 dans une maternité de type 3. La fréquence et les indications des prescriptions ont été relevées pour chaque femme.

**Résultats:** Parmi les 360 femmes enceintes étudiées pendant la période, 202 ont reçu une antibiothérapie (56.1%). Un quart des patientes ont reçu des antibiotiques en période anténatale, principalement du fait d'une rupture prématurée des membranes (16.7% dont 3.6% avant terme et 13.1% à terme) et d'une infection urinaire prouvée ou suspectée (7.5%). La moitié des patientes ont reçu un antibiotique à l'accouchement, du fait d'une césarienne (18.9%), d'une antibiothérapie déjà instituée (14.2%), d'une révision utérine (9.2%) ou de la présence d'un streptocoque B vaginal au 3<sup>e</sup> trimestre (8.3%). Dix pour cent des patientes ont reçu des antibiotiques en post-partum, principalement du fait de la poursuite d'une antibiothérapie (4.4 %). Les facteurs liés à l'utilisation d'antibiotiques après régression logistique étaient la primiparité, la prématurité et l'existence d'un déclenchement.

**Conclusion :** Plus de la moitié des femmes reçoivent des antibiotiques pendant la grossesse, l'accouchement et/ou le post-partum. Les indications qui pourraient faire l'objet d'une réduction sont la rupture prématurée des membranes à terme et la révision utérine, pour lesquelles les preuves de l'efficacité de l'antibiothérapie manquent.

## INTRODUCTION

De nombreuses femmes souffrent d'infections pendant leur grossesse (1,2). Si elles ne sont pas traitées, ces infections peuvent entraîner une morbidité maternelle et néonatale préoccupante (1,2).

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus prescrits aux femmes enceintes (3–5). L'augmentation de leur utilisation depuis des années a cependant provoqué plusieurs types d'effets néfastes (6,7). D'un côté, leur consommation est reconnue comme étant la principale cause de résistances émergentes, surtout en France où le niveau de prescription et le taux de résistances sont plus élevés que dans d'autres pays (8). De l'autre, leur prescription lors du travail et de l'accouchement s'accompagne de modifications des micro-organismes en cause dans les infections materno-fœtales (9) ainsi que de modifications de la flore microbienne des mères (10),. Elles sont donc également susceptibles d'entraîner un déséquilibre de la flore des nouveau-nés, en particulier intestinale, les exposant à des troubles gastro intestinaux dans l'enfance (11). Ces modifications du microbiote de l'enfant pourraient également s'accompagner de troubles cérébraux à type d'épilepsie (12), de troubles obsessionnels compulsifs (13), ainsi que de problèmes allergiques et d'asthme (14). L'essai randomisé *Oracle II* a corroboré ces constatations en étudiant le devenir des nouveau-nés sept ans après avoir reçu ou non un antibiotique in utero pour menace d'accouchement prématuré (MAP). Les problèmes cérébraux étaient plus fréquents chez ces enfants (15), notamment en cas de prescription de macrolides (16).

Ces effets néfastes nous font prendre conscience de l'importance d'une remise en question de nos prescriptions et donc de nos indications d'antibiothérapie. A partir de notre expérience hospitalière, nous nous sommes donné pour objectif de décrire la pratique et les indications de l'antibiothérapie pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum. En outre, nous avons cherché à déterminer les facteurs maternels liés à cette prescription.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique menée entre le 1er et le 28 février 2014 dans une maternité universitaire de niveau 3. Toute femme enceinte ayant accouché d'un enfant singleton à partir de 22SA pendant cette période pouvait être incluse, y compris les interruptions médicales de grossesse, les morts in utero et quel que soit l'état du nouveau-né. Seules les grossesses multiples étaient exclues.

Les patientes ont été identifiées à partir de la base de données du programme de médicalisation des systèmes d'information de notre établissement (PMSI). Les dossiers médicaux des patientes identifiées ont ensuite été consultés afin de recueillir les données, qui étaient anonymisées. L'étude fait l'objet d'une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (en cours).

La prise ou non d'antibiotiques était le critère principal de l'étude. Ce critère était positif si la prise d'au moins un antibiotique était notée dans le dossier médical, quel que soit le moment de la grossesse, l'accouchement et/ou le post-partum immédiat (c'est-à-dire, les cinq premiers jours après l'accouchement). La prise de deux antibiotiques différents pour la même indication correspondait à une seule prescription. Le dossier médical étant partagé entre les acteurs de ville et ceux des cliniques et hôpitaux de la région, la prescription d'antibiotiques pouvait émaner de prescripteurs très différents par leur fonction (sage-femme, interne ou médecin) et

leur statut (libéral, PMI ou hôpital). L'indication de chaque prescription d'antibiotiques était notée. Pour plus de clarté, les trois périodes principales que sont la grossesse, l'accouchement et le post-partum ont été différenciées.

Toutes les variables utilisées ont été définies préalablement à l'étude. Pendant la grossesse, le diagnostic d'infection urinaire basse était dit « prouvé » en présence de signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, dysurie, brûlures mictionnelles) associés à un examen cytbactériologique des urines (ECBU) positif: présence d'une leucocyturie  $\geq 10^4$  UFC/ml et d'une bactériurie  $\geq 10^3$  UFC/ml pour *Escherichia coli* ou  $\geq 10^4$  UFC/ml pour les autres bactéries. La colonisation urinaire gravidique était retenue en cas de bactériurie  $\geq 10^5$  UFC/ml sans les signes cliniques décrits précédemment, quelle que soit la leucocyturie. Le diagnostic de pyélonéphrite était défini par l'association d'une hyperthermie et de douleurs en fosse lombaire associées à un ECBU positif, qu'il existe ou non des signes fonctionnels urinaires.

La menace d'accouchement prématuré était définie par la présence avant 37 semaines d'aménorrhées de contractions utérines associées à des modifications cervicales cliniques et/ou échographiques. Les signes de chorioamniotite étaient définis par au moins deux signes parmi les suivants : fièvre maternelle supérieure à 38° C, métrorragies avant le travail, écoulement vaginal purulent ou nauséabond, tachycardie maternelle supérieure à 100, tachycardie fœtale supérieure à 160, CRP maternelle supérieure ou égale à 15 mg/l, hyperleucocytose maternelle supérieure ou égale à 15 000/mm<sup>3</sup>.

Tous les prélèvements vaginaux à visée bactériologique ont été considérés. Dans notre maternité, un prélèvement vaginal est systématiquement indiqué entre 34 et 38 SA pour le dépistage du portage du *Streptocoque B* (SB). Un prélèvement est également systématiquement effectué en cas de MAP et de rupture prématurée des

membranes (RPM). Nous avons également recueilli les prélèvements vaginaux réalisés pour d'autres indications qu'une MAP, une RPM ou pour la prévention de l'infection materno-fœtale à SB, notamment pour antécédent de prématurité, leucorrhées anormales ou signes fonctionnels gynécologiques. Enfin, le diabète antérieur à la grossesse comprenait les diabètes de type 1 et de type 2. Le diabète gestationnel était retenu selon les critères définis en 2010 dans notre pays (17).

Les données recueillies concernaient les caractéristiques des patientes incluses: le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), l'âge maternel, l'âge gestationnel à l'accouchement, la parité, le diabète antérieur à la grossesse ou le diabète gestationnel, le tabagisme, l'allergie à des antibiotiques, la nature du travail (spontané, déclenché ou césarienne programmée). Les données absentes étaient considérées comme manquantes.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Les variables quantitatives sont présentées en termes de moyenne et d'écart type. La normalité de la distribution des paramètres quantitatifs a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk. La comparaison entre le groupe ayant reçu une antibiothérapie et le groupe n'ayant pas reçu d'antibiothérapie, sur les paramètres qualitatifs a été réalisée par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher. Pour comparer les paramètres quantitatifs entre les deux groupes, c'est le test t de Student ou U de Mann-Whitney qui a été utilisé. Les paramètres ayant une p-value inférieure à 0.20 en analyse bivariée ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4).

## RESULTATS

386 femmes ont accouché  $\geq$  22SA pendant la période d'étude, dont 11 grossesses multiples. Parmi les 375 femmes éligibles, 15 dossiers n'ont pu être retrouvés (4.0%). Au total, 360 patientes ont donc été incluses dans l'étude. Parmi elles, 202 (56.1%) ont reçu une antibiothérapie: 93 pendant la grossesse (25.8%), 178 au cours de l'accouchement (49.4%) et 35 en post-partum immédiat (9.7%). Dans le détail, 40.6% des patientes ont reçu une prescription unique d'antibiotiques, tandis que 12.2% en ont reçu deux, 2.5% en ont reçu trois et 0.9 % en ont reçu quatre ou plus (Figure 1).

La répartition des différentes prescriptions d'antibiotiques, ainsi que les pathologies les plus fréquemment rencontrées sont illustrées dans le Tableau 1 et la Figure 2. Pendant la grossesse, 29 patientes ont présenté une infection urinaire, soit 8% de la population. 27 d'entre elles bénéficiaient d'un traitement antibiotique dans cette indication, soit 96.4% des infections urinaires diagnostiquées et 7.5% de la population globale. Seulement deux d'entre elles pouvaient être qualifiées d'infection urinaire prouvée et dix de colonisation urinaire gravidique. Les deux femmes présentant une pyélonéphrite ont été traitées et représentaient 0.6% de la population étudiée. De la même manière, on observait 3.6% de prescription antibiotique pour RPM avant terme et 13.1% pour RPM à terme. Cette dernière était l'indication la plus fréquente d'antibiotiques pendant la grossesse. Presque toutes les patientes présentant une RPM bénéficiaient d'une antibiothérapie alors que seulement trois

présentant une MAP parmi 22 recevaient des antibiotiques dans cette indication (0.8%). Le nombre de patientes présentant une chorioamniotite était faible, qu'il s'agisse des MAP (2 parmi 22) ou des RPM (5 parmi 63). Les prélèvements vaginaux réalisés en dehors de tout prélèvement systématique ne donnaient que rarement lieu à une prescription antibiotique (2/26).

Au moment de l'accouchement, les indications d'antibiothérapie les plus fréquentes étaient les césariennes (18.9% de la population globale) et la poursuite d'une antibiothérapie déjà instituée en fin de grossesse (14.2%), en particulier la poursuite de l'antibiothérapie mise en place pour RPM pendant la grossesse. Venaient ensuite les indications suivantes : révision utérine (9.2%), SB considéré comme positif (8.3%).

La période du post-partum immédiat était la période pendant laquelle la prescription d'antibiotiques était la plus faible, concernant moins de 10% des patientes. La poursuite d'une antibiothérapie instituée pendant la grossesse et/ou l'accouchement représentait presque la moitié des indications.

En analyse bivariée, la prise d'un antibiotique n'était pas liée à l'âge des patientes mais était plus fréquente chez les patientes primipares (62.7 vs 50.8,  $p=0.02$ ) (Tableau 2). Elle était liée à un IMC en moyenne un peu supérieur, sans être significativement plus fréquente chez les patientes obèses. La prescription n'était pas liée au tabagisme maternel, mais était bien plus fréquente chez les patientes ayant accouché prématurément (90 % environ), ainsi que chez les femmes dont l'accouchement était déclenché ou celles ayant accouché par césarienne (100%). Bien que les cinq patientes présentant un diabète préexistant aient reçu des antibiotiques, l'existence d'un diabète n'était pas significativement liée à une augmentation des prescriptions antibiotiques.

La régression logistique de la prise d'antibiotiques sur les facteurs pour lesquels  $p$  était inférieur ou égal à 0.20 en analyse bivariée est présentée dans le Tableau 3. Elle indique que trois facteurs maternels étaient significativement liés à la prise d'antibiotiques : la primiparité avec un risque doublé par rapport aux multipares OR 2.2 [1.3, 3.6], l'existence d'un accouchement prématuré OR 17.8 [2.2, 141.7] et le déclenchement de l'accouchement OR 3.9 [2.0, 7.4].

## DISCUSSION

Nous avons montré que plus de la moitié des femmes accouchant dans notre maternité reçoivent au moins un antibiotique: environ un quart d'entre elles en reçoivent avant la naissance, la moitié à l'accouchement, et 10 % en post-partum immédiat. Les patientes les plus exposées aux antibiotiques sont les primipares, les patientes accouchant prématurément, et les patientes déclenchées.

La prescription d'antibiotiques constatée dans notre étude est concordante avec une mesure publiée en 2003 dans notre pays qui révélait une fréquence des prescriptions d'antibiothérapie de 49 % pendant la grossesse (18). Elle l'est un peu moins avec une autre étude française plus récente, publiée en 2009, dont la fréquence était de 42% (19). Notre taux de 56% est également supérieur à celui d'autres pays: en Norvège (43.8%) (4), aux États-Unis (environ 40%) (20), au Danemark (33.4%) (7), au Royaume-Uni (32.6%) (3), en Finlande (27%) (21), aux Pays Bas (20.8%) (22), en Allemagne (19.7%) (5). Les données colligées dans ces pays sont en revanche plus en adéquation avec nos données concernant le niveau de prescription antibiotique avant l'accouchement, représentant environ un quart des femmes de notre étude. Ces comparaisons doivent cependant être interprétées avec prudence. La plupart de ces études ont été menées différemment de la nôtre, s'appuyant sur d'autres types de bases de données et non sur les dossiers médicaux des patientes: données d'assurance maladie (5,19,21), registres des pharmacies (7,22), registre national de prescriptions médicamenteuses (4), base de données des

praticiens (3), ou encore organisme de santé (20). Il était difficile de distinguer les prescriptions faites à l'accouchement de celles faites pendant la grossesse. Dans la plupart des études, les antibiothérapies prises en compte étaient celles prescrites en ville. Ce qui laisse supposer que les prescriptions antibiotiques réalisées à l'accouchement – par nature hospitalière - n'ont pas toujours été recensées (4,5,7,19,22). Pourtant la période de l'accouchement représentait la majorité des prescriptions antibiotiques dans notre étude. De plus, certaines études n'ont retenu que les prescriptions faites lors des soins primaires, donnant ainsi une estimation tronquée et minimisée de leur prescription pendant la grossesse (3). Enfin, la définition de la prescription d'antibiotiques variait également entre toutes ces études (3–5,7,18–22).

Quoiqu'il en soit, la prescription d'antibiotiques semble augmenter depuis plusieurs années. C'est ce qu'ont montré Broe *et al.* dans leur étude rétrospective portant sur 987 973 patientes ayant accouché au Danemark entre 2000 et 2010 avec 28.4% de femmes enceintes recevant au moins un antibiotique en 2000 et 37% en 2010 (7). Cette augmentation peut faire craindre la recrudescence de résistances aux antibiotiques, ainsi que des effets secondaires néonataux liés à la modification du microbiote tels que l'obésité (23), l'asthme et les allergies (14), et même les troubles obsessionnels compulsifs (13).

Mise à part une étude classant en cinq catégories les indications de la prescription antibiotique pendant la grossesse - sans indication, infection de l'appareil urinaire, respiratoire, ORL, et de la peau - (3), le détail de ces indications n'est pas retrouvé dans la littérature. C'est pourtant la seule façon à notre avis de pouvoir limiter leur prescription aux indications dans lesquelles il existe un rapport

bénéfice/risque favorable. Notre étude est originale par le fait qu'elle détaille ces indications dans le but de mieux les contrôler. Leurs fréquences sont concordantes avec les données disponibles pour chaque pathologie ayant justifié la prescription. En ce qui concerne le taux de portage du streptocoque B pendant la grossesse par exemple, celui-ci était de 10.8% dans notre étude (données non montrées), comparable à celui retrouvé en France par ailleurs (entre 11 et 15.4%) (24). La fréquence des infections urinaires prouvées (2 parmi 360, 0.6%), celle des bactériuries asymptomatiques (10 parmi 360, 2.8%), celle des pyélonéphrites (2 parmi 360, 0.6%) sont comparables aux fréquences généralement décrites dans la littérature (respectivement 1 à 2%, 2 à 10% et 0.5 à 1%) (25). De la même façon, la fréquence des ruptures prématurées des membranes avant 37 SA (3.9%) était similaire à celle attendue (3%) (25). En revanche, les RPM à terme (13.6%) et les prescriptions pour révision utérine (9.2%) étaient un peu plus fréquentes dans notre étude que habituellement (respectivement 8%, et 1 à 5.5%) (26,27).

Certaines indications d'antibiotiques pendant la grossesse sont fréquentes et indiscutables. C'est le cas notamment des colonisations urinaires gravidiques et des infections urinaires dont le traitement prévient le risque de pyélonéphrite et donc d'accouchement de nouveau-né de moins de 2500g (2); représentant 7.5% des femmes dans notre étude. De la même façon en cas de RPM avant terme, l'essai randomisé *ORACLE I* puis une méta-analyse de la Cochrane publiée en 2013 - 22 essais randomisés rassemblant 6872 patientes - ont montré que l'antibiothérapie maternelle s'accompagne d'une prolongation de la grossesse et d'une diminution des risques de morbidité néonatale dans cette situation, sans préjudice à long terme pour les enfants (28,29). Elle s'accompagne en effet d'une réduction du nombre de chorioamniotites, d'infections néonatales, de lésions cérébrales néonatales ainsi que

de l'usage du surfactant et de l'oxygénothérapie (30). Pendant l'accouchement enfin, nous savons également que l'antibioprophylaxie per césarienne est indiscutable pour la prévention des complications infectieuses maternelles (31,32).

Nous pensons en revanche que certaines indications d'antibiothérapie réalisées dans notre étude sont discutables. La première concerne la rupture prématurée des membranes à terme, soit 13.1% des femmes dans notre étude. Cette antibiothérapie, initiée à partir de douze heures de rupture en l'absence de signes infectieux et de portage du SB, fait l'objet de controverses très actuelles, à travers deux méta-analyses réalisées d'après les mêmes études mais variant par leur méthodologie (33,34). Globalement, l'utilité de cette antibiothérapie serait de réduire les risques maternels de chorioamniotite et d'endométrite, statistiquement significatif dans l'une des deux méta-analyses (34) et non dans l'autre (33). Elles sont cependant toutes les deux concordantes concernant l'absence de réduction significative du risque d'infection néonatale, même si une tendance existe lorsque l'on considère uniquement les patientes ayant rompu depuis plus de 12 heures ou dans le sous-groupe des patientes déclenchées tardivement. Dans tous les cas et en dehors de la présence d'un streptocoque B vaginal, l'intérêt de l'antibiothérapie n'est actuellement pas clairement démontré, notamment pour le nouveau-né. L'OMS en 2015 et plus récemment *The American College of Obstetricians and Gynecologists* en 2016 ne recommandent pas l'antibiothérapie en cas de RPM à terme (32) sauf en cas de portage du SB, mais proposent plutôt une induction du travail par ocytocine, sans augmentation du risque de césarienne (26).

La seconde indication discutable à notre avis concerne l'antibiothérapie en cas de révision utérine, soit 9.1% des patientes dans notre étude. Cette prescription suit en effet les recommandations actuelles de l'OMS 2015 (32), édictées malgré

l'absence de preuve évidente par l'absence d'essai randomisé publié (27). Chibueze *et al.* ont étudié 567 femmes à travers 3 études rétrospectives et n'ont pas retrouvé que l'antibiothérapie soit liée à une réduction significative du risque d'endométrite et de fièvre dans cette indication (35). Un essai randomisé actuellement en cours pourra peut-être répondre définitivement à cette question (36).

La remise en question de l'antibiothérapie dans les ruptures prématurées des membranes à terme et en cas de révision utérine permettrait de diminuer la pression antibiotique de près d'un quart d'après notre étude (44 parmi 202 femmes, données non montrées). Nous pourrions ainsi réduire la prescription d'antibiotiques de 56.1% à 43.9% de manière globale et de 49.4% à 37.2% pendant l'accouchement. Devant l'émergence croissante de résistances aux antibiotiques, notre travail propose donc une manière d'arrêter ou du moins de ralentir cette progression par la réduction des prescriptions antibiotiques. D'autres pistes existent peut être, sans doute plus discutables. Le dépistage systématique du portage de SB - suivi d'une antibioprofylaxie pendant l'accouchement en cas de positivité - est encore débattu, certains prônant plutôt la stratégie basée sur l'antibiothérapie en cas de facteurs de risque (37–39).

Les facteurs maternels liés à l'antibiothérapie étaient la primiparité, la prématurité et le déclenchement. Comparés à la littérature, nos facteurs étaient différents. En effet, l'étude danoise relevait une fréquence plus élevée d'antibiothérapie chez les femmes jeunes de moins de 20 ans, les obèses, les fumeuses, les multipares et les bas niveaux socio économiques (7). En Allemagne, les facteurs liés à cette prescription étaient les femmes jeunes et celles ayant un bas niveau socio économique (5), et, au Royaume-Uni, les femmes jeunes (3). Plus elles étaient jeunes, plus la proportion recevant au moins un antibiotique était importante.

Dans notre étude, ces facteurs n'étaient pas ceux liés à notre prescription. En revanche, on pourrait évoquer la possibilité que prématurité et déclenchement soient liés aux ruptures prématurées des membranes. Au total, cette analyse des facteurs liés à l'antibiothérapie a peu d'intérêt puisqu'elle n'indique pas de piste vers laquelle diriger une action de réduction de la prescription antibiotique.

## **CONCLUSION**

Finalement, notre étude indique que plus de la moitié des femmes ayant accouché dans notre établissement reçoivent des antibiotiques pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum, ce qui est élevé et participe probablement à l'émergence de résistances antibiotiques dans notre pays. Les indications qui pourraient faire l'objet d'une réduction sont surtout la rupture prématurée des membranes à terme et la révision utérine, pour lesquelles les preuves de l'efficacité de l'antibiothérapie manquent. Des actions de réduction de ces indications sont nécessaires si nous voulons maintenir l'efficacité de ces médicaments dont l'utilité est majeure en pratique, notamment dans le domaine périnatal.

## **TABLEAUX ET FIGURES**

**Tableau 1. Indications d'antibiothérapie (N=360)**

Les pourcentages figurent entre parenthèses

	Total patientes  n (% = n/360)	Antibiotiques  n' (% = n'/360)	% des indications  (% = n'/n)
<b>ANTIBIOTHERAPIE PENDANT LA GROSSESSE</b>	-	93 (25.8)	-
<b>Infection urinaire basse</b>	29 (8.0)	27 (7.5)	(96.4)
- Prouvée	2		
- Colonisation urinaire gravidique	10		
- Suspectée sans preuve/non confirmée (contamination, BU positive...)	4		
- Autre (manque d'information)	13		
<b>Pyélonéphrite</b>	2 (0.6)	2 (0.6)	(100.0)
- Prouvée	1		
- Suspectée sans preuve/non confirmée (contamination, BU positive...)	1		
<b>RPM avant 37 SA</b>	14 (3.9)	13 (3.6)	(92.9)
- < 31 <sup>+6</sup>	4		
- 32-33 <sup>+6</sup>	2		
- 34-35 <sup>+6</sup>	4		
- ≥ 36	4		
- avec signes de chorioamniotite	3		
<b>RPM ou fissuration suspectée &gt; 37 SA</b>	49 (13.6)	47 (13.1)	(95.9)
Délai RPM-antibiothérapie :			
- Avant 12h		21	
- 12-23		18	
- 24-35		1	
- 36-47		1	
- > 48h ou indéterminée		6	
- avec signes de chorioamniotite	2	2	
<b>MAP sans RPM</b>	22 (6.1)	3 (0.8)	(13.6)
- avec signes de chorioamniotite	2	2	
<b>Prélèvement vaginal (en dehors de prélèvements systématiques : MAP, RPM et SB)</b>	26 (7.2)	2 (0.6)	(7.7)
- pour ATCD prématurité	4		

- pour leucorrhées anormales	5	1	
- pour SF non objectivés (malodeur, prurit...)	3		
- motif inconnu	8	1	
- autre	6		
<b>Autre hyperthermie pendant la grossesse</b>	6 (1.7)	4 (1.1)	(66.7)
- Sans point d'appel	2		
- Avec point d'appel (ORL, pneumo...)	4	4	
<b>Antibiothérapie autre (pendant la grossesse mais n'entrant pas dans ces situations)</b>	-	9 (2.5)	-
<hr/>			
<b>PER ACCOUCHEMENT</b>	-	178 (49.4)	-
- Déjà instituée (RPM...)		51 (14.2)	
- SB positif pdt la grossesse ou antécédent d'infection materno-fœtale à SB		30 (8.3)	
- Hyperthermie du travail		5 (1.4)	
- Per césarienne		68 (18.9)	
- Révision utérine		33 (9.2)	
- Hémorragie de la délivrance (HDD) (>500mL/24h)		2 (0.6)	
- RPM>12h		3 (0.8)	
- Autre		5 (1.4)	
<hr/>			
<b>POST ACCOUCHEMENT</b>	-	35 (9.7)	-
- Prolongation d'une antibiothérapie		16 (4.4)	
HDD (avec ou sans révision utérine)		4	
Hyperthermie du travail		5	
autre		7	
- Infection du post-partum		15 (4.2)	
Hyperthermie sans point d'appel		5	
Endométrite		3	
Suspicion d'infection urinaire		3	
Lymphangite mammaire		1	
Abscess de paroi		1	
Déchirure infectée		1	
Pneumopathie		1	
- Prophylaxie		6 (1.7)	
Thrombose veineuse		4	
Déchirure de degré ≥3		1	
Plaie de vessie per césarienne		1	

**Tableau 2. Utilisation d'antibiotiques selon les caractéristiques des patientes de l'étude**

	n	Antibiothérapie pendant la grossesse et /ou l'accouchement et/ou le post-partum	Pas d'antibiothérapie	p
		n=202 (56.1)	n=158 (43.9)	
<b>Age maternel (années)</b>		30.1 ± 5.9	30.2 ± 5.2	0.89
< 20 ans	12	7 (58.3)	5 (41.7)	0.88
≥ 20 ans	348	195 (56.0)	153 (44.0)	
<b>Parité</b>				
Primipares	161	101 (62.7)	60 (37.3)	0.02
Multipares	199	101 (50.8)	98 (49.3)	
<b>Tabagisme</b>				
Non	308	171 (55.5)	137 (44.5)	0.58
Oui	52	31 (59.6)	21 (40.4)	
<b>IMC*</b>		24.8 ± 6.4	23.8 ± 5.6	0.02
< 25	231	121 (52.4)	110 (47.6)	0.16
25-29.9	82	51 (62.2)	31 (37.8)	
≥ 30	47	30 (63.8)	17 (36.2)	
<b>Allergie à un antibiotique</b>				
Non	334	187 (56.0)	147 (44.0)	0.87
Oui	26	15 (57.7)	11 (42.3)	
<b>Diabète**</b>				
Non	299	165 (55.2)	134 (44.8)	0.77
Gestationnel	56	32 (57.1)	24 (42.9)	
Avant grossesse	5	5 (100.0)	0 (0.0)	
<b>Age gest. à l'acct (SA)</b>				
< 32 SA	13	12 (92.3)	1 (7.7)	<0.001
32 – 36 SA+6j	19	17 (89.5)	2 (10.5)	
≥ 37 SA	328	173 (52.7)	155 (47.3)	
<b>Nature du travail***</b>				
Spontané	247	108 (43.7)	139 (56.3)	<0.001
Déclenché	86	67 (77.9)	19 (22.1)	

\*IMC = Indice de Masse Corporelle

\*\* Les classes « diabète gestationnel » et « diabète antérieur à la grossesse » ont été séparément comparées à la classe « pas de diabète »

\*\*\* Les césariennes programmées avant travail n'étaient pas comprises : on en comptait 27 au total, toutes ont reçu un antibiotique.

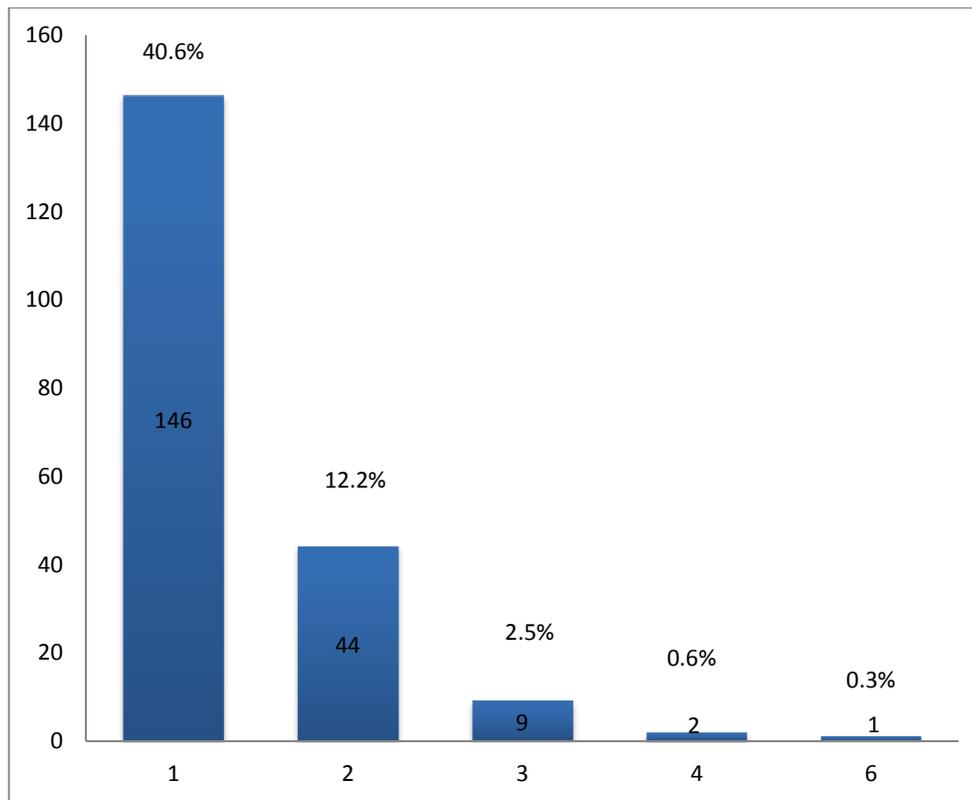
**Tableau 3. Régression logistique du risque d'antibiothérapie selon les caractéristiques des patientes**

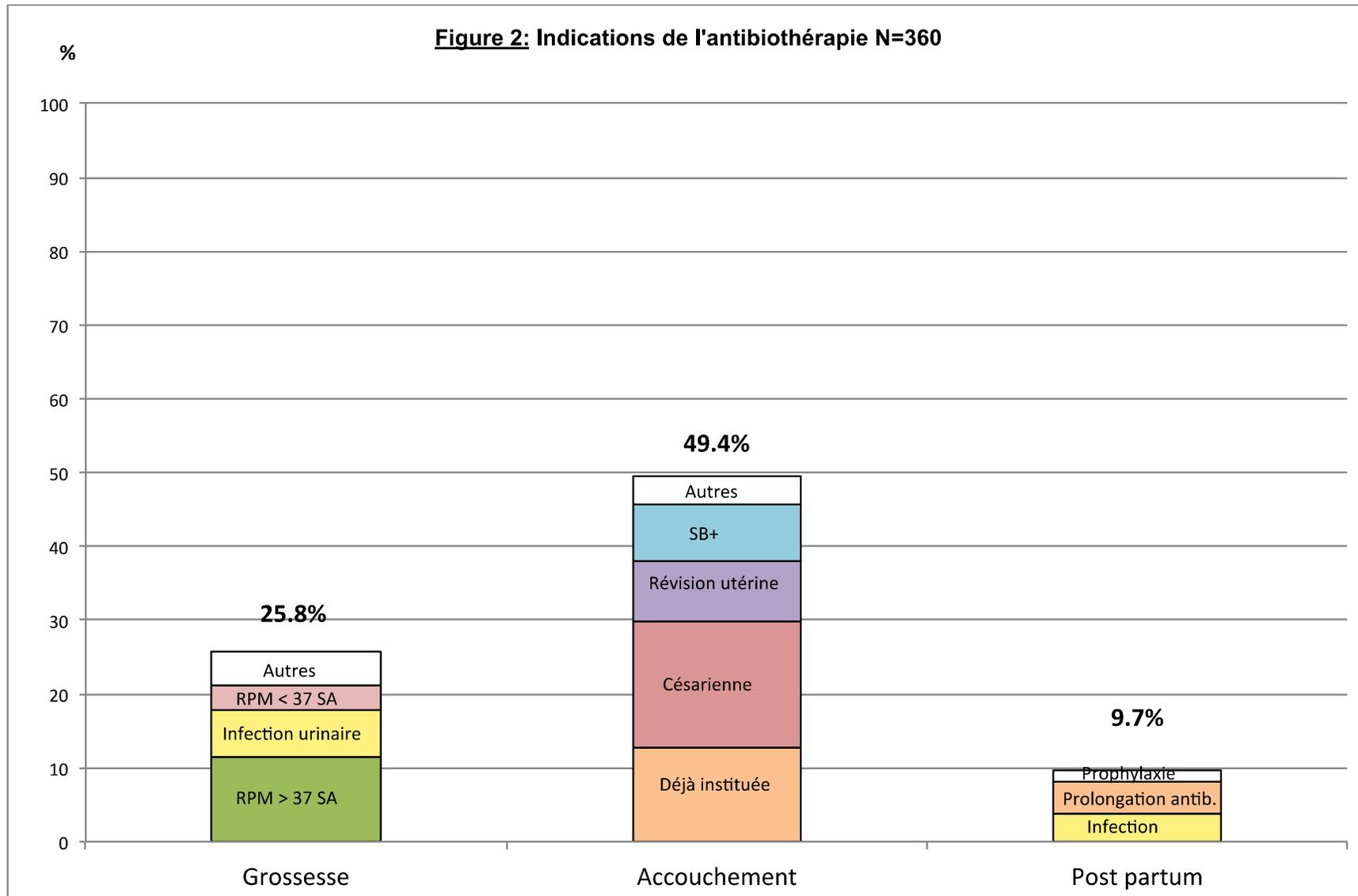
Les facteurs étudiés sont ceux avec  $p \leq 0.20$  en analyse bivariée

	OR [IC 95%]	p
Primiparité	2.2 [1.3, 3.6]	0.003
IMC < 25	0.6 [0.3, 1.1]	0.09
Age Gestationnel <37 SA à l'accouchement	17.8 [2.2, 141.7]	0.007
Travail déclenché*	3.9 [2.0, 7.4]	<0.001

\* Les césariennes programmées ne sont pas comprises.

**Figure 1. Nombre de prescriptions d'antibiotiques par patiente dans la population globale N=360**





## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD002256.
2. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD000490.
3. Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct 1;65(10):2238–46.
4. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 May 1;65(5):653–60.
5. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 May 1;15(5):327–37.
6. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jul;205(1):51.e1–51.e8.
7. Broe A, Pottegård A, Lamont R, Jørgensen J, Damkier P. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Jul 1;121(8):988–96.
8. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet.* 2005 Feb 18;365(9459):579–87.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol.* 2011 Jun;117(6):1472–83.
10. Archer GL. Alteration of cutaneous staphylococcal flora as a consequence of antimicrobial prophylaxis. *Rev Infect Dis.* 1991 Oct;13 Suppl 10:S805–809.
11. Aloisio I, Quagliariello A, Fanti SD, Luiselli D, Filippo CD, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016 Mar 14;1–10.

12. Nørgaard M, Ehrenstein V, Nielsen RB, Bakketeig LS, Sørensen HT. Maternal Use of Antibiotics, Hospitalisation for Infection during Pregnancy, and Risk of Childhood Epilepsy: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2012 Jan 25;7(1):e30850.
13. Rees JC. Obsessive–compulsive disorder and gut microbiota dysregulation. *Med Hypotheses*. 2014 Feb;82(2):163–6.
14. Kozyrskyj AL, Bahreinian S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):400–6.
15. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Oct 11;372(9646):1319–27.
16. Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between Antibiotic Prescribing in Pregnancy and Cerebral Palsy or Epilepsy in Children Born at Term: A Cohort Study Using The Health Improvement Network. *PLoS ONE*. 2015 Mar 25;10(3).
17. CNGOF - RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE MEDICALE - RPC - RÉFÉRENTIELS [Internet]. Available from: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_00.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_00.HTM)
18. Beyens M-N, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Thérapie*. 2003 Dec;58(6):505–11.
19. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Apr 14;65(8):839–46.
20. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):398–407.
21. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996–2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Jul 1;20(7):729–38.
22. De Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LTW, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan 1;23(1):60–8.
23. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes*. 2011 Apr;35(4):522–9.
24. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008 Mar 1;87(3):260–71.

25. Infections urinaires: MAJ 2015 - Actualités - spilf - infectiologie [Internet]. Available from: [http://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-maj-2015\\_-n.html](http://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-maj-2015_-n.html)
26. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):e39–51.
27. Chongsomchai C, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
28. 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. *ORACLE Collaborative Group. Lancet Lond Engl.* 2001 Mar 31;357(9261):979–88.
29. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. 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 Lond Engl.* 2008 Oct 11;372(9646):1310–8.
30. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD001058.
31. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
32. WHO | WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections [Internet]. WHO. 2015. Available from: [http://www.who.int/entity/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/peripartum-infections-guidelines/en/index.html](http://www.who.int/entity/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines/en/index.html)
33. Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD001807.
34. Saccone G, Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):627.e1–627.e9.
35. Chibueze EC, Parsons AJQ, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta during vaginal birth: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:313.
36. Lamnerg H. Lamnerg H. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth: a randomized controlled trial. *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrials.gov/>) (accessed 20 June 2014) 2013.
37. Eastwood KA, Craig S, Sidhu H, Boyle M, Gannon C, Ong G, et al. Prevention of early-onset Group B Streptococcal disease - the Northern Ireland experience. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015 Feb;122(3):361–7.

38. Brocklehurst P. Screening for Group B streptococcus should be routine in pregnancy: AGAINST: current evidence does not support the introduction of microbiological screening for identifying carriers of Group B streptococcus. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2015 Feb;122(3):368.

39. Steer PJ. Screening for Group B streptococcus should be routine in pregnancy: FOR: The case for screening. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2015 Feb 1;122(3):369–369.

**AUTEUR : PETITNICOLAS Clothilde**

**Date de Soutenance : Vendredi 1<sup>er</sup> juillet 2016**

**Titre de la Thèse : Fréquence et indications de la prescription d'antibiotiques pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum immédiat : une étude hospitalière**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Obstétrique**

**DES + spécialité : DES Gynécologie - obstétrique**

**Mots-clés : Grossesse, antibiothérapie, fréquence, indications**

**Résumé :**

**Contexte :** L'émergence de résistances bactériennes impose de revoir la fréquence des prescriptions antibiotiques. Pendant la grossesse, cette fréquence a été peu étudiée et peu remise en cause.

**Objectif :** Décrire la pratique et les indications de l'antibiothérapie pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum. Déterminer les facteurs maternels liés à cette prescription.

**Méthode :** Étude rétrospective à partir des dossiers de femmes enceintes ayant accouché d'un singleton au mois de février 2014 dans une maternité de type 3. La fréquence et les indications des prescriptions ont été relevées pour chaque femme.

**Résultats:** Parmi les 360 femmes enceintes étudiées pendant la période, 202 ont reçu une antibiothérapie (56.1%). Un quart des patientes ont reçu des antibiotiques en période anténatale, principalement du fait d'une rupture prématurée des membranes (16.7% dont 3.6% avant terme et 13.1% à terme) et d'une infection urinaire prouvée ou suspectée (7.5%). La moitié des patientes ont reçu un antibiotique à l'accouchement, du fait d'une césarienne (18.9%), d'une antibiothérapie déjà instituée (14.2%), d'une révision utérine (9.2%) ou de la présence d'un streptocoque B vaginal au 3<sup>e</sup> trimestre (8.3%). Dix pour cent des patientes ont reçu des antibiotiques en post-partum, principalement du fait de la poursuite d'une antibiothérapie (4.4 %). Les facteurs liés à l'utilisation d'antibiotiques après régression logistique étaient la primiparité, la prématurité et l'existence d'un déclenchement.

**Conclusion :** Plus de la moitié des femmes reçoivent des antibiotiques pendant la grossesse, l'accouchement et/ou le post-partum. Les indications qui pourraient faire l'objet d'une réduction sont la rupture prématurée des membranes à terme et la révision utérine, pour lesquelles les preuves de l'efficacité de l'antibiothérapie manquent.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Assesseurs : Pr Karine FAURE, Dr Rodrigue DESSEIN, Dr Pierre RICHART, Pr Damien SUBTIL**