

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 septembre 2023
Par Mme LEMONNIER Fanny**

**L'ADAPTATION DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE À L'ANTIBIOGRAMME
CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ALLERGIQUES AUX
BÊTA-LACTAMINES ET COLONISÉES PAR LE STREPTOCOQUE DU
GROUPE B POURRAIT DIMINUER LE RISQUE D'INFECTION
NÉONATALE**

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur Anne GOFFARD, PU-PH, CHU de Lille

Directeurs : Madame le Docteur Claire DUPLOYEZ, AHU, CHU de Lille
Monsieur le Professeur Damien SUBTIL, PU-PH, CHU de Lille

Assesseurs : Madame le Docteur Frédérique CANIS, PH, CH de Valenciennes
Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN, PU-PH, CHU de Lille
Monsieur le Docteur Gurvan BOURDON, PH, CHU de Lille

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À ma présidente de jury,
Madame le Professeur Anne GOFFARD
Professeur des universités – Praticien hospitalier
Service de virologie – CHU de Lille

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance et mon profond respect.

À mes assesseurs,
Madame le Docteur Frédérique CANIS
Praticien hospitalier
Service de microbiologie – CH de Valenciennes

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury afin d'évaluer mon travail et de partager vos connaissances et vos réflexions sur ce sujet. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN
Professeur des universités- Praticien hospitalier
Service de bactériologie – CHU de Lille

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury afin d'apporter votre expérience pour juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Gervan BOURDON
Praticien hospitalier
Service de pédiatrie – CHU de Lille

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Je te remercie également pour les conseils que tu m'as apportés tout au long de la réalisation de ce travail. Ça a été un réel plaisir de travailler avec toi. Sois assuré de ma sincère reconnaissance.

À mes directeurs de thèse,
Madame le Docteur Claire DUPLOYEZ
Assistante hospitalo-universitaire
Service de bactériologie – CHU de Lille

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce travail. Tu as su te rendre disponible, bienveillante et de bons conseils tout au long de la réalisation de cette thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL
Professeur des universités – Praticien Hospitalier
Service d'obstétrique – CHU de Lille

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'encadrer pour ce travail. Ce fût un réel plaisir de travailler avec vous sur ce sujet. Votre expérience et surtout votre bienveillance tout au long de ce travail m'ont été précieuses. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance,

Aux enseignants de la faculté de pharmacie de Rennes, qui m'ont permis d'avancer tout au long de ces années d'études, ainsi que de progresser et m'épanouir dans cette filière.

À l'équipe de la Pharmacie de la Poste à Fougères, pour m'avoir accueilli pour mes premiers stages et remplacements en officine.

À l'équipe de la PUI du CH de Fougères, pour m'avoir accueilli pour un FFI en pharmacie hospitalière qui m'a beaucoup apporté même si je n'ai pas poursuivi dans cette voie. L'énergie et la bonne humeur que vous mettez dans votre travail m'ont énormément motivé pour la suite de mon internat.

À l'équipe du service de bactériologie du CHU de Lille. C'est ce stage qui m'a fait découvrir et adorer la bactériologie, alors merci aux techniciens qui ont pris le temps de me partager leurs connaissances, et merci aux biologistes qui ont répondu à toutes mes questions sur la discipline.

À l'équipe du PTI de biochimie du CHU de Lille, pour ce stage dans la bonne humeur.

À l'équipe du service de métabolisme du CHU de Lille, pour m'avoir entraîné dans vos nombreux projets, ce qui m'a permis de me rendre à mon premier congrès scientifique outre-Rhin.

À l'équipe d'hématologie du CHU de Lille, pour m'avoir apporté de nombreuses connaissances en cytologie et en hémostase.

À toute l'équipe du laboratoire du CH de Tourcoing, et en particulier l'équipe de microbiologie, qui m'a confortée dans mon choix de vouloir me spécialiser dans cette discipline. Merci d'avoir pris le temps de partager vos nombreuses connaissances avec moi.

À l'équipe du laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU de Lille, qui m'a énormément appris pendant ce stage. La bonne ambiance dans le service était contagieuse, merci à vous.

À l'équipe de virologie du CHU de Lille, pour m'avoir apporté à la fois de nombreuses connaissances en virologie, mais aussi sur toutes les autres missions du biologiste. C'est un plaisir de travailler dans votre super équipe.

Je dédie cette thèse à,

À Justine, même si la distance nous sépare aujourd'hui, merci de me supporter depuis presque 25 ans.

À mes copines du lycée, Alessia, Alice, Elodie, Marina et Romane. Merci de m'avoir toujours soutenue même dans mes années concours où ce n'était pas toujours facile. J'espère que notre amitié et nos moments de folie dureront encore longtemps.

À mes copines de PACES, Mathilde, Emilie, Guillemette, Anaëlle. On a tous pris des chemins différents suite à ce concours, mais j'espère qu'ils continueront régulièrement à se croiser sur une petite terrasse à Rennes pour boire des coups en se racontant des potins.

À Manon, Mathilde, Amal, Léo-Pol, Clément et Sulli. Vous avez fait de mes années d'études des moments incroyables, que ça soit sur les bancs de la fac, ou pendant nos week-ends ou soirées, merci à vous.

À tous ceux que j'ai pu croiser tout au long de mes années à la fac de Pharmacie de Rennes. Je ne peux pas tous vous citer ici, mais vous avez participé à rendre ces années géniales.

À la team internat, Marine, Pauline, Kubra, Diane, Arthur, Clotilde, Vincent, pour nos soirées révisions à la cafet. Je n'aurais pas aussi bien réussi le concours de l'internat sans vous, merci.

À mes co-internes lillois de bactériologie. À Manon et Ludo, qui ont été les premiers à m'accueillir chez les Ch'tis. À tout le reste de la team microbe, Kévin, Alex, Manon et Camille, avec qui j'ai survécu aux fameuses gardes techniques de microbiologie.

À mes co-internes de biochimie, Manon, Ludo, Leila, Joan et Sarah. Sans vous, l'ambiance au PTI de biochimie n'aurait pas été la même.

À mes co-internes d'hématologie, Leila, Mahdi, Guillaume, Ilyès, Manon, Zoé, Quentin, Adrien et Inès. Je ne suis toujours pas sûre d'avoir compris ce qu'était un cerf-panthère mais on aura bien rigolé pendant ce semestre.

À mon unique co-interne tourquennois, Maël. C'était un très bon semestre que ça soit grâce à nos validations de bactério ensemble ou nos sessions de mots-croisés.

À mes co-internes de parasitologie-mycologie, Toxocar, Dr Guig et Maldito. Merci pour les débats dans notre micro bureau et nos midis au McDo.

À ma co-interne de virologie, Marie-Amélie, merci pour tes conseils pendant la finalisation de ce travail de thèse.

À tous les autres internes que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat, en stage, en garde, à l'internat autour du baby-foot ou lors des after work. Vous faites de mon internat des années que je n'oublierais pas.

À tous ceux que j'ai rencontrés au cours de ma vie associative. On a parfois dû surmonter de sacrés soucis, mais ça en valait la peine.

À ma famille, mes grands-parents, qui ont toujours cru en moi.

À Lisa, merci de m'avoir supportée pendant toute notre enfance, et pour ton soutien en toutes circonstances. J'espère qu'on continuera à toujours être là l'une pour l'autre.

À Sulli, qui m'a soutenue tout au long de ce travail malgré les hauts et les bas. Merci d'avoir été aussi fou pour me suivre jusqu'à Lille, et d'être là tous les jours pour moi. Je t'aime fort.

À mes parents, car finalement s'il y a bien deux personnes à qui je dois cette thèse ainsi que la réussite dans mes études, c'est vous. Vous m'avez toujours poussé à faire plus, à aller plus loin, et vous m'avez donné tous les moyens de réussir ce que j'entreprenais. Merci à tous les deux, je vous aime.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	16
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	17
Liste des tableaux	17
Liste des figures	17
LISTE DES ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION	20
I. Généralités.....	21
II. Présentation clinique.....	22
III. Épidémiologie.....	25
IV. Résistances aux antibiotiques	26
1. Bêta-lactamines	26
2. Macrolides et lincosamides et streptogramines (MLS).....	27
3. Tétracyclines	29
4. Fluoroquinolones.....	30
5. Aminosides.....	31
6. Glycopeptides	31
7. Sous-clone de souche CC-17 multirésistant	32
V. Dépistage du SGB chez la femme enceinte	32
1. En France.....	32
2. Dans les autres pays.....	33
VI. Prise en charge des prélèvements au laboratoire.....	37
VII. Antibioprophylaxie à l'accouchement.....	37
VIII. Antibioprophylaxie en cas d'allergie aux bêta-lactamines.....	38
IX. Position du problème	42
MATERIEL ET MÉTHODE	43
RÉSULTATS	45
DISCUSSION	52
REFERENCES.....	55
ANNEXE : QUESTIONNAIRE DE RECUEIL DES DONNÉES.....	59

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Tableau 1. Phénotypes de résistances du SGB aux macrolides, lincosamides et streptogramines	29
Tableau 2. Caractéristiques des 138 femmes allergiques à la pénicilline et porteuses du SGB devant recevoir une antibiothérapie pendant le travail	47
Tableau 3. Traitements utilisés en fonction de l'antibiogramme pour les 138 femmes	50
Tableau 4. Répartition des infections néo-natales selon le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie	51

Liste des figures

Figure 1. Le SGB : Coloration de Gram au grossissement X1000 (à gauche) ; Colonies hémolytiques sur gélose au sang de mouton (à droite)	22
Figure 2. Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces en 2021 en France (15)	24
Figure 3. Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives en 2021 en France (15)	24
Figure 4. Incidence des infections invasives néonatales précoces et tardives à SGB en France métropolitaine entre 1996 et 2020, d'après Santé Publique France (24).	26
Figure 5. Recommandations internationales pour le dépistage du SGB chez la femme enceinte	36
Figure 6. Protocole d'interrogatoire des patientes se disant allergiques aux bêta-lactamines, d'après Thellier et al. (14)	39
Figure 7. Antibioprophylaxie contre le SGB au cours du travail (d'après le protocole de la maternité de Jeanne de Flandre, CHU de Lille).....	41
Figure 8. Diagramme des flux.....	45

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP Binding Cassette

ACOG : American College of Obsetricians and Gynecologists

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANC : Acide nalidixique et colistine

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CC-17 : Clonal complex 17

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France

CRP : Protéine C-Réactive

IgE : Immunoglobulines E

IV : Intraveineux

INBP : Infection néonatale bactérienne précoce

L (phénotype) : Résistance aux lincosamides

LCS : Liquide cérebrospinal

LSA (phénotype) : Résistance aux lincosamides et streptogramines A

M (phénotype) : Résistances aux macrolides

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight

MFS: Major facilitator superfamily

MLS : Macrolides, lincosamides et streptogramines

MLSB (phénotype) : Résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines B

MLSB-C (phénotype) : Résistance constitutive aux macrolides, lincosamides, streptogramines B

MLSB-I (phénotype) : Résistance inductible aux macrolides, lincosamides, streptogramines B

NFOG : Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology

OR : Odds ratio

PCR : Polylmerase chain reaction

PLP : Protéine liant la pénicilline

RANZCOG : Royal Australian and New-Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RPM : Rupture prématurée des membranes

SA : Semaine d'aménorrhées

SGB : Streptocoque du groupe B

SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

ST-17 : Sérotype 17

INTRODUCTION

Le streptocoque du groupe B (SGB) est la première cause d'infection invasive du nouveau-né dans le monde (1,2). Le SGB est un cocci à gram positif qui colonise de manière transitoire, intermittente ou persistante le tractus gastro-intestinal et le tractus génital (3,4). En cas de colonisation vaginale, il existe un risque de transmission au nouveau-né lors d'un accouchement par voie basse. En l'absence de prophylaxie, 1 à 2% de ces nouveaux nés développent une infection néonatale bactérienne précoce (INBP) qui apparaît - par définition - dans les sept premiers jours de vie (5). Cette INPB peut se présenter sous forme d'un sepsis ou d'une méningite, et aboutir au décès néonatal (6).

Dans de nombreux pays, la prévention des INBP repose sur le dépistage systématique du SGB au troisième trimestre de grossesse, suivi d'une antibioprofylaxie à l'accouchement (7-9). Même si le caractère systématique de cette attitude est encore discuté dans certains pays, elle s'accompagne d'une diminution de l'incidence des INBP (10,11). En cas de dépistage d'une colonisation vaginale maternelle par le SGB au troisième trimestre de la grossesse, l'antibioprofylaxie recommandée en première intention repose sur l'administration de pénicillines lors du travail (7,12).

Environ 5 à 10% des femmes enceintes se disent allergiques aux bêta-lactamines (13,14). Chez celles dont le risque d'allergie sévère est estimé comme faible, une céphalosporine de première génération peut être utilisée en cas de portage du SGB. A l'inverse, en cas de risque important d'anaphylaxie, les macrolides ou lincosamides sont recommandés (7). Environ 30% des souches de SGB étant résistantes aux macrolides ou aux lincosamides (15,16), cette allergie maternelle expose le nouveau-né à un risque d'échec de l'antibioprofylaxie. Dans ces conditions, posséder un antibiogramme du SGB devrait permettre d'adapter systématiquement l'antibioprofylaxie à l'accouchement et de diminuer le risque d'INBP. Cependant, l'intérêt de cette adaptation systématique n'a pas été étudié.

Nous avons mené une étude dans le double but i) de mesurer la proportion de femmes allergiques porteuses de SGB dont l'antibioprophylaxie *per-partum* était inadaptée malgré la réalisation d'un antibiogramme ; ii) de savoir si ce défaut d'adaptation de l'antibioprophylaxie s'accompagnait d'une augmentation du risque d'INBP.

I. Généralités

Streptococcus agalactiae est une bactérie reconnue pour la première fois par Edmond Nocard en 1887 comme source de la mammite bovine, entraînant l'absence de production de lait (17). Rebecca Lancefield décrivit ensuite dans les années 1930 le portage vaginal asymptomatique de ce germe chez la femme, et rapporta également quelques cas d'infections du *post-partum* (18). Il faudra attendre les années 1970 pour que Theodore Eickhoff décrive cette bactérie comme principal agent pathogène responsable d'endométrites du *post-partum* et d'infections du nouveau-né (19).

Streptococcus agalactiae est une bactérie appartenant à l'embranchement des firmicutes (20). Il s'agit d'un cocci à gram positif, capsulé, se disposant par paire ou en courtes chainettes. Cette bactérie anaérobie facultative présente une bêta-hémolyse lorsqu'elle est cultivée sur gélose au sang de mouton. Elle appartient au groupe B de la classification de Lancefield, qui repose sur la structure antigénique de sa paroi. Dix sérotypes capsulaires sont décrits à ce jour (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, et IX) (17).

Le SGB possède plusieurs facteurs de virulence, notamment sa capsule qui comporte une couche de polysaccharides riches en acide sialique, une famille de molécules présente également chez l'Homme, lui permettant d'échapper au système immunitaire, ainsi que des pili qui permettent l'attachement aux cellules de l'hôte. Le SGB produit également une bêta-hémolysine, qui entraîne la lyse des érythrocytes, ainsi que différentes enzymes capables d'inhiber le complément (17).

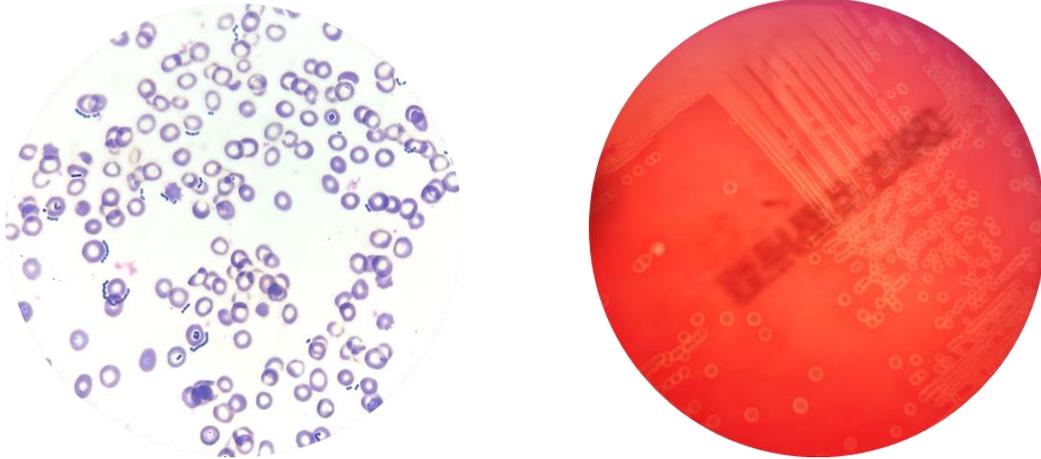


Figure 1. Le SGB : Coloration de Gram au grossissement X1000 (à gauche) ; Colonies hémolytiques sur gélose au sang de mouton (à droite)

Le SGB est une bactérie colonisant les voies génitales et digestives chez l'Homme de manière intermittente, transitoire ou persistante. La prévalence de la colonisation vaginale ou rectale chez la femme enceinte est comprise entre 10 et 30%, et varie selon les zones géographique (4). Cette bactérie peut aussi être pathogène et responsable d'infections néonatales, de la femme enceinte ou de l'adulte.

II. Présentation clinique

Le SGB est responsable de nombreuses infections chez l'adulte, notamment de bactériémies, d'endocardites, d'infections de la peau et des tissus mous, en particulier du pied diabétique, d'infections ostéoarticulaires, urinaires ou pulmonaires.

Chez la femme enceinte, le SGB est responsable notamment d'infections intra-utérines, de bactériémies, et d'endométrite du *post-partum*. Il est mis en cause plus rarement dans des cas de mammites puerpérales et d'infections génitales hautes (15).

Le SGB est la première cause d'infections néonatales dans le monde (1,15). Deux tableaux cliniques sont décrits selon l'âge de survenue des symptômes : i) le syndrome précoce, survenant par définition de la naissance au 7^{ème} jour de vie,

même si la majorité des cas surviennent avant 48h de vie ii) le syndrome tardif, apparaissant après la première semaine de vie et jusqu'à 3 mois après la naissance.

Le syndrome précoce survient à la suite d'une contamination à l'accouchement lors du passage des voies génitales colonisées par le SGB, par ingestion ou inhalation du germe par le nouveau-né, ou plus rarement par infection ascendante *in utero* via les membranes placentaires. L'inhalation du germe peut conduire à la colonisation du nouveau-né, et dans certains cas entraîner l'apparition d'une pneumonie. Le germe peut ensuite à partir du poumon diffuser dans le sang, entraînant une bactériémie, puis diffuser au niveau méningé, entraînant une méningite (6).

Le syndrome tardif se manifeste par l'apparition d'une septicémie sans point d'appel associé, pouvant se compliquer notamment par une méningite, entraînant des séquelles neurologiques importantes. Sa physiopathologie n'est pas encore élucidée, même si certains auteurs suggèrent que ce tableau clinique serait secondaire à une colonisation des voies digestives de l'enfant (6).

Les souches de sérotype capsulaire de type III sont responsables de la majorité des infections néonatales en France. Elles représentent plus de 40% des souches retrouvées dans les syndromes précoces en 2021, alors que les souches de types Ia, II et V représentent chacune entre 8 et 21% des cas.

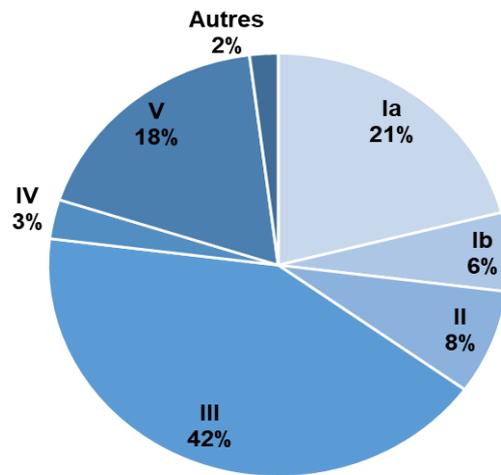


Figure 2. Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces en 2021 en France (15)

79% des souches imputables aux syndromes tardifs sont également de sérotype III, alors que les sérotypes la et Ib représentent moins de 10% des cas chacun (15).

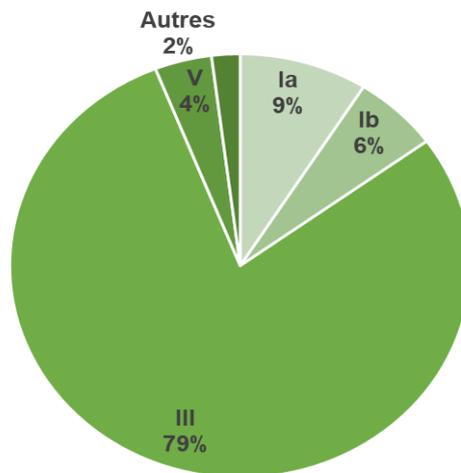


Figure 3. Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives en 2021 en France (15)

Le clone ST-17 (sérotypage 17) ou CC-17 (clonal complexe 17), souche pratiquement exclusivement de sérotypage III, représente la majorité des souches retrouvées pour ces deux tableaux d'INBP. Ce clone « hypervirulent » est retrouvé notamment dans 70% des tableaux de méningites liées aux INBP, et semble en constante augmentation, notamment dans les cas de syndromes tardifs (21).

III. Épidémiologie

Le facteur de risque le plus important d'INBP demeure la colonisation vaginale maternelle lors de l'accouchement (3). D'autres facteurs de risque ont également été mis en évidence, notamment l'âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhées (SA), un poids faible à la naissance, une rupture prolongée des membranes (RPM), une chorioamniotite, une hyperthermie pendant le travail ou encore un jeune âge maternel (1,22).

L'incidence du syndrome précoce a fortement diminué ces dernières années en France, notamment à la suite des recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF) en 1997, puis de l'ANAES en 2001, préconisant la mise en place du dépistage universel du portage vaginal du SGB chez la femme enceinte. La réalisation de ce dépistage a permis l'instauration d'une antibioprophylaxie chez les femmes porteuses pendant le travail. En France, l'incidence est ainsi passée de 0.69 cas en 1997 à 0.16 cas en 2020 pour 1000 naissances (15). Aux États-Unis, elle continue également de diminuer, passant de 0.37 à 0.23 cas pour 1000 naissances entre 2006 et 2015 (23).

A contrario, l'incidence du syndrome tardif est en constante augmentation, puisqu'elle était de 0.16 cas pour 1000 naissances en 1997, alors qu'en 2020, 0.35 cas pour 1000 naissances étaient rapportés en France (15). Le nombre de cas semble néanmoins se stabiliser aux États-Unis autour de 0.31 cas pour 1000 naissances.

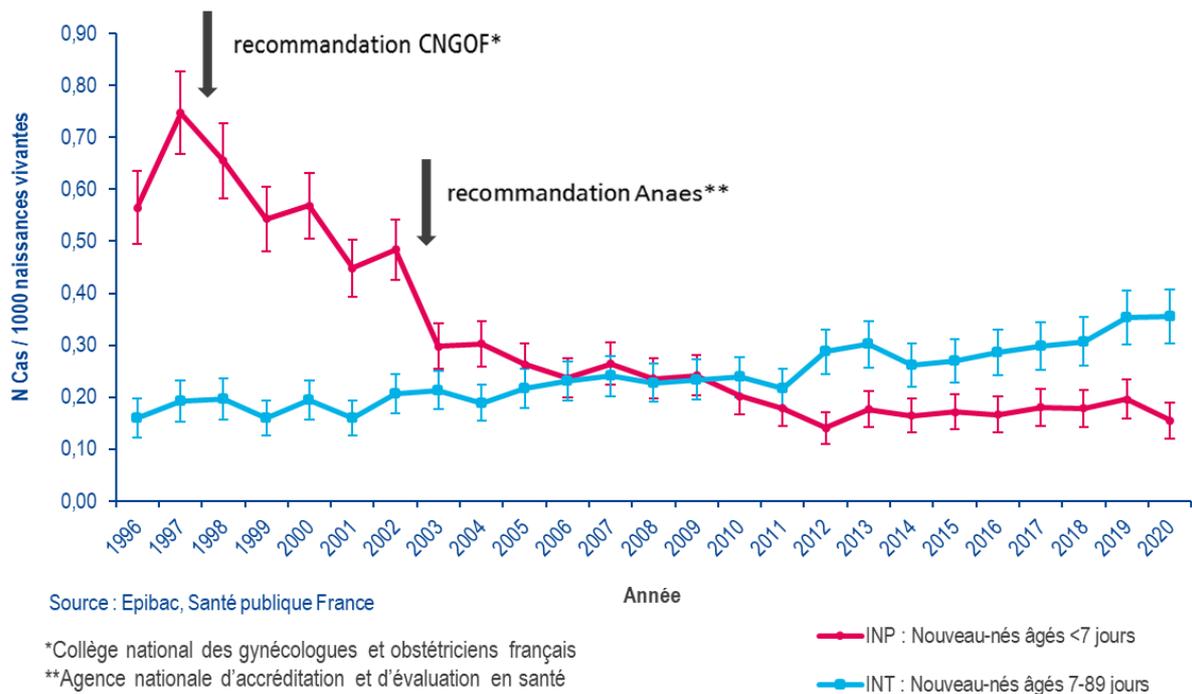


Figure 4. Incidence des infections invasives néonatales précoces et tardives à SGB en France métropolitaine entre 1996 et 2020, d'après Santé Publique France (24)

Le taux de mortalité imputable à l'infection néonatale à SGB varie entre 3 à 12% selon les études (2,15).

IV. Résistances aux antibiotiques

1. Bêta-lactamines

Les bêta-lactamines inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Par analogie de structure avec les peptidoglycane bactériens, elles vont se lier et inhiber de manière compétitive les transpeptidases bactériennes, appelées communément les protéines liant la pénicilline (PLP), qui permettent normalement la réticulation du peptidoglycane. La synthèse du peptidoglycane étant inhibée, la paroi bactérienne va se dégrader par absence de renouvellement, et la présence des précurseurs du peptidoglycane en grand nombre dans le cytoplasme bactérien va entraîner l'activation d'hydrolases et d'autolysines qui vont également participer à la lyse cellulaire. Ce mécanisme d'action confère une activité bactéricide à cette famille d'antibiotique (25).

Aucune résistance du SGB aux bêta-lactamines n'a actuellement été observée en France (15). Néanmoins, des cas de diminution de la sensibilité à cette famille d'antibiotique ont été décrits dans certains pays. Cette baisse de sensibilité s'explique par des mutations sur les gènes codants la PLP qui diminueraient son affinité avec les bêta-lactamines (16,26).

2. *Macrolides et lincosamides et streptogramines (MLS)*

Les macrolides sont une famille d'antibiotiques qui inhibe la synthèse protéique. Ils vont se lier à l'ARN23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, à proximité de la peptidyltransférase, ce qui va empêcher par encombrement stérique la sortie du peptidyl-ARNt du site P vers le site A du ribosome et entraîner sa dissociation. Les lincosamides et les streptogramines ont un mécanisme d'action similaire aux macrolides. Ils vont également se lier à la peptidyltransférase de la sous unité 50S et bloquer son activité. La proximité entre les sites de liaison des MLS au ribosome explique leurs fréquentes résistances croisées. Certains lincosamides ainsi que les streptogramines, vont également interférer au niveau du site A du ribosome, empêchant le positionnement de l'aminoacyl-ARNt. La fixation des streptogramines du groupe A entraîne aussi un changement de la conformation ribosomale, qui va augmenter significativement l'affinité des streptogramines du groupe B au ribosome, expliquant leur synergie d'action. Ce mécanisme d'action confère à ces familles d'antibiotiques principalement une activité bactériostatique, bien que les streptogramines possèdent une activité bactéricide via la synergie des molécules de chaque groupe (25,27).

En France en 2021, plus de 30% des souches de SGB étaient résistantes aux MLS (15). La modification du ribosome bactérien est le mécanisme de résistance le plus fréquent. Il survient par l'expression du gène *erm*, majoritairement *ermB* chez le SGB. Ce gène va coder pour une méthylase qui va ajouter un ou deux groupes méthyl sur l'ARN23S du ribosome bactérien, entraînant une perte de l'affinité avec l'antibiotique. Cela va entraîner une résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramines B (phénotype MLSB). L'expression du gène *erm* peut être

constitutive (MLSB-C), ou bien inductible (MLSB-I) par la présence d'un macrolide à 14 ou 15 sommets.

L'expression du gène *mefA/E* entraîne la production d'une pompe à efflux Mef, appartenant à la famille des MFS (major facilitator superfamily). Elle va entraîner une résistance pour les macrolides à 14 ou 15 sommets, tel que l'érythromycine, ce qui va conférer à la souche un phénotype M. L'expression des gènes *IsaC* et *IsaE* vont quant à eux coder pour une pompe à efflux de la famille ABC (ATP Binding Cassette). Sa présence va conférer à la souche un phénotype de résistance aux lincosamides et aux streptogramines A (LSA) en présence du gène *IsaC*, ou seulement aux lincosamides (L) en présence du gène *IsaE*. Ces souches restent sensibles à l'érythromycine.

Certaines souches expriment également des enzymes inactivant les lincosamides. En effet, l'expression du gène *Inu* va coder pour une nucleotidyltransferase cytoplasmique qui va modifier l'antibiotique et l'empêcher de se lier à sa cible (16).

Mécanisme	Phénotype	Support	Macrolides C14	Macrolides C15	Macrolides C16	Lincosamides	Streptogramines A	Streptogramines B	Streptogramines A + B
Modification de la cible	MLSB-C	<i>erm-C</i>	R	R	R	R	S	R	S
	MLSB-I	<i>erm-I</i>	R	R	S	S	S	S	S
Efflux	M	<i>mefA/E</i>	R	R	S	S	S	S	S
	LSA/L	<i>IsaC/E</i>	S	S	S	R	R/S	S	S
Enzymes inactivatrices	L	<i>Inu</i>	S	S	S	R	S	S	S

Tableau 1. Phénotypes de résistances du SGB aux macrolides, lincosamides et streptogramines. *Macrolides C14* : érythromycine, roxithromycine, clarithromycine ; *macrolides C15* : azithromycine ; *macrolides C16* : spiramycine, josamycine ; *lincosamides* : clindamycine ; *streptogramines A + B* : pristinamycine

3. Tétracyclines

Les tétracyclines sont des inhibiteurs de la synthèse protéique. Elles inhibent l'élongation protéique en venant se fixer sur l'ARN16S de la sous unité 30S, et bloquer l'accès aux aminoacyl-ARNt qui permettent l'apport d'acides aminés à la protéine synthétisée. L'arrêt de la synthèse protéique entraîne ainsi un effet bactériostatique par cette famille d'antibiotique (25).

L'incidence de la résistance du SGB aux tétracyclines était de 86% dans les infections invasives en 2021 en France (15). Deux mécanismes de résistance existent chez le SGB. L'expression de protéines permettant la protection du ribosome bactérien (TetM et TetO) est le mécanisme majoritairement retrouvé.

L'expression de ces protéines par le SGB permet, lorsqu'elles se lient au ribosome, de déloger les tétracyclines ou de les empêcher de se lier à leur cible. Cela permet à nouveau aux aminoacyl-ARNt de se lier au ribosome, et donc une reprise de la synthèse protéique. La résistance aux tétracyclines chez le SGB peut également être secondaire à l'expression de protéines d'efflux TetK et TetL, qui permettent de réduire la concentration intracellulaire d'antibiotique (16,28).

4. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones inhibent la synthèse et la réplication de l'ADN bactérien. Elles vont se fixer sur les topoisomérases de type II, ou ADN gyrases, composées de deux sous unités GyrA et GyrB (codées par les gènes *gyrA* et *gyrB*), et les topoisomérases de type IV, composées des deux sous unités ParC et ParE (codées par les gènes *parC* et *parE*). Il a été montré que selon l'espèce bactérienne, les fluoroquinolones vont préférentiellement cibler l'une ou l'autre de ces topoisomérases. Ainsi, la topoisomérase de type IV est la cible préférentielle chez les bactéries à gram positif, alors que la gyrase est la cible préférentielle chez les bactéries à gram négatif. Les topoisomérases bactériennes permettent de catalyser la modulation de l'enroulement chromosomique, nécessaire à la synthèse de l'ADN, à sa transcription et à sa réplication. La fixation des fluoroquinolones à leurs cibles va entraîner l'inhibition des topoisomérases, conférant un effet bactéricide à ces molécules (25).

En 2021, 7% des souches de SGB responsables d'infections invasives étaient résistantes aux fluoroquinolones (15). La résistance à cette famille d'antibiotique est majoritairement conférée par des mutations sur les gènes *gyrA*, *parC*, et plus rarement *gyrB* et *parE*. Ces mutations entraînent une diminution de l'affinité des fluoroquinolones pour leur cible. L'acquisition d'une mutation entraîne d'abord une résistance aux fluoroquinolones de 1^{ère} génération, puis l'acquisition séquentielle de nouvelles mutations va étendre la résistance aux fluoroquinolones de 2^{ème} puis 3^{ème} génération (16). Des phénotypes d'efflux ont également été rapportés, conférant une résistance isolée à la norfloxacine (29).

5. Aminosides

Les aminosides vont inhiber la synthèse protéique en se fixant sur l'ARN16S de la sous unité 30S du ribosome bactérien. Cette liaison au site A de l'ARN16S va modifier la conformation du complexe formé par l'aminoacyl ARNt chargé au niveau du ribosome et l'ARNm, favorisant l'inadéquation de l'acide aminé ajouté par rapport à la séquence de l'ARNm, entraînant une mauvaise traduction des protéines. À terme, cette traduction protéique incorrecte va entraîner la mort cellulaire, conférant à cette famille une activité bactéricide (25,30).

Le SGB possède naturellement un faible niveau de résistance à la gentamicine, car la paroi des bactéries à gram positif est moins perméable à ces molécules de grandes tailles. Cependant, il peut également présenter un haut niveau de résistance en exprimant une enzyme bifonctionnelle (AAC(6')-APH(2'')) codée par des gènes *aph* (15,16). En France en 2021, alors que la résistance à l'amikacine reste stable, la résistance à la gentamicine continue d'augmenter. Elle représentait 1.2% des souches responsables des infections du nouveau-né (15).

6. Glycopeptides

Les glycopeptides tels que la vancomycine inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Ils vont se lier à l'extrémité D-Ala-D-Ala terminale des précurseurs des peptidoglycanes, et ainsi inhiber la transpeptidation et la transglycosylation, entraînant à terme la lyse de la paroi cellulaire. Ce mécanisme d'action confère à cette famille d'antibiotique un effet bactéricide (25).

Chez le SGB, la résistance à la vancomycine est secondaire à une modification de la cible de la molécule. Le gène *vanG* va en effet entraîner l'expression de résidus D-Ala-D-Ser, dont l'affinité des glycopeptides est moindre que pour les résidus D-Ala-D-Ala, ce qui inhibe leur activité antibiotique (16). Actuellement, seules 2 souches de SGB résistantes à la vancomycine ont été décrites dans le monde (31).

7. Sous-clone de souche CC-17 multirésistant

Au cours des 10 dernières années, un sous-clone CC-17 de SGB est de plus en plus isolé au cours des INBP. Ce clone est porteur des gènes de résistances, *tet(O)*, *erm(B)*, et *aphA-3* lui conférant respectivement une résistance aux tétracyclines, aux MLSB et aux aminosides (15,21).

V. Dépistage du SGB chez la femme enceinte

1. En France

En France, le dépistage systématique du portage du SGB est recommandé depuis 2001, entre 34 et 38 SA. L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) justifie ce dépistage notamment par la prévalence du portage vaginal du SGB qui s'élevait à 10% des femmes en France en 2001, ainsi que par la prévalence des complications liées au SGB, alors qu'un test de dépistage fiable est disponible (12). De plus, l'efficacité de l'antibioprophylaxie *per-partum* a été démontrée chez ces femmes, puisqu'elle réduirait d'environ 80% le risque pour le nouveau-né de présenter une INBP (5,11). Enfin, ce dépistage est justifié par la compensation de son coût par les économies réalisées sur la prise en charge des complications.

Un prélèvement vaginal est réalisé par écouvillonnage des parois de la moitié inférieure du vagin jusqu'au vestibule et la vulve, sans pose de spéculum. Contrairement aux autres recommandations internationales, un prélèvement ano-rectal n'était pas préconisé par l'ANAES en 2001. L'écouvillon utilisé doit être préférentiellement floqué, et doit être contenu dans un milieu de transport pour l'acheminement au laboratoire. L'acheminement est réalisé à température ambiante (12).

L'antibioprophylaxie sera délivrée à toutes les femmes enceintes porteuses de SGB lors du travail. Chez les femmes ayant déjà accouché d'un nouveau-né présentant une INBP, ou ayant présenté une bactériurie à SGB pendant la grossesse, le

dépistage n'est pas indiqué, puisqu'elles bénéficieront dans tous les cas d'une antibioprofylaxie à SGB pendant le travail. Si le dépistage n'est pas réalisé avant l'accouchement, l'antibioprofylaxie sera débutée si au moins un facteur de risque est présent (accouchement < 37 SA, rupture des membranes > 12h, hyperthermie maternelle > 38°C) (12).

2. Dans les autres pays

Aux Etats-Unis, au Canada, en Australie ainsi qu'en Nouvelle-Zélande, un dépistage systématique est également recommandé chez toutes les femmes enceintes. Aux Etats-Unis, il est recommandé de l'effectuer entre 36 et 38 SA, alors qu'au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande, il est préconisé de le réaliser entre 35 et 37 SA. Un écouvillonnage rectal et vaginal est recommandé dans l'ensemble de ces pays.

L'antibioprofylaxie est également recommandée en cas de portage de SGB, en cas d'antécédent d'accouchement d'un nouveau-né ayant présenté une INBP, ou en cas de bactériurie à SGB pendant la grossesse. Si le dépistage n'a pas été réalisé, l'antibioprofylaxie est recommandée si l'accouchement survient avant 37 SA, en cas de rupture des membranes > 18h, ou en cas d'hyperthermie maternelle > 38°C (7–9,32).

Au Royaume-Uni ou encore au Danemark, le dépistage systématique du portage du SGB n'est pas recommandé. Le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) affirme en effet que de nombreuses femmes porteuses de SGB accouchent d'un nouveau-né ne présentant pas d'infection. De plus, il précise qu'un dépistage positif en fin de grossesse ne prédit pas totalement un portage du SGB lors de l'accouchement et *vice-versa*, le portage étant intermittent. Il avance que les nouveau-nés les plus touchés naissent prématurément, avant que le dépistage ait pu être réalisé. Enfin, une antibioprofylaxie systématique des femmes porteuses de SGB entraînerait à la fois une augmentation des effets indésirables chez la mère, ainsi qu'une altération du microbiote du nouveau-né. Brocklehurst (33) va même jusqu'à supposer que les études prouvant l'efficacité de l'antibioprofylaxie seraient

biaisées, car la culture d'un prélèvement effectué chez le nouveau-né chez qui une INBP est suspectée serait inhibée par la présence d'antibiotique dans le sang de l'enfant, ce qui minimiserait le nombre d'INBP chez les nouveau-nés ayant bénéficié d'une antibioprofylaxie.

Ainsi dans ces pays, le dépistage peut être proposé si la patiente a déjà été connue porteuse de SGB lors d'une précédente grossesse. S'il doit être réalisé, le prélèvement ano-vaginal est effectué entre 35 et 37 semaines de grossesse. Seules les femmes enceintes ayant déjà accouché d'un nouveau-né ayant présenté une INBP, chez qui le portage du SGB a été découvert par inadvertance lors de la grossesse, ou ayant bénéficié d'un dépistage s'avérant positif, pourront bénéficier d'une antibioprofylaxie lors de l'accouchement (33,34).

Pays et référence	Date et type de dépistage	Conditions pour bénéficier de l'antibioprophylaxie	Antibioprophylaxie (IV)	Antibioprophylaxie en cas d'allergie (IV)
France ANAES 2001	34-38 SA Vaginal	<ul style="list-style-type: none"> - Portage vaginal de SGB - Bactériurie SGB en cours de grossesse - Antécédent de grossesse avec INBP - Absence de prélèvement et accouchement <37SA, RPM > 12h ou hyperthermie >38°C 	<ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline G - Amoxicilline 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaliser un antibiogramme - Macrolides/lincosamides ou céphalosporines ou vancomycine
Etats-Unis ACOG 2019	36-38 SA Rectal et vaginal	<ul style="list-style-type: none"> - Portage vaginal de SGB - Bactériurie SGB en cours de grossesse - Antécédent de grossesse avec INBP - Absence de prélèvement et accouchement <37SA, RPM > 18h ou hyperthermie >38°C 	<ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline - Ampicilline 	<ul style="list-style-type: none"> - Si risque faible de réaction allergique sévère : céfazoline - Si risque élevé : réalisation d'un antibiogramme : clindamycine si sensible, sinon vancomycine
Canada SOGC 2016	35-37 SA ou 3-5 semaines avant le travail si risque de travail anticipé Rectal et vaginal	<ul style="list-style-type: none"> - Portage vaginal de SGB - Bactériurie SGB en cours de grossesse - Antécédent de grossesse avec INBP - Absence de prélèvement et accouchement <37SA, RPM > 18h ou hyperthermie >38°C 	<ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline G - Ampicilline 	<ul style="list-style-type: none"> - Si risque faible de réaction allergique sévère : céfazoline - Si risque élevé : réalisation d'un antibiogramme : érythromycine ou clindamycine si sensible, sinon vancomycine
Australie et Nouvelle-Zélande	35-37 SA ou 3-5 semaines avant le travail si risque de travail anticipé	<ul style="list-style-type: none"> - Portage vaginal de SGB - Bactériurie SGB en cours de grossesse - Antécédent de grossesse avec INBP 	<ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline G - Ampicilline 	<ul style="list-style-type: none"> - Si risque faible de réaction allergique sévère : céfazoline - Si risque élevé : réalisation d'un antibiogramme : clindamycine si sensible,

RANZCOG 2022	Rectal et vaginal	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de prélèvement et accouchement <37SA, RPM > 18h ou hyperthermie >38°C 		sinon vancomycine
Royaume-Uni RCOG 2017	<p>Dépistage universel non recommandé</p> <p>Si portage lors de grossesse précédente, fait à 35-37 SA ou 3-5 semaines avant le travail si risque de travail anticipé</p> <p>Rectal et vaginal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bactériurie SGB en cours de grossesse - Antécédent de grossesse avec INBP - Accouchement prématuré - Hyperthermie >38°C - Portage connu lors de la grossesse 	- Pénicilline G	<ul style="list-style-type: none"> - Si risque faible de réaction allergique sévère : céfazoline - Si risque élevé : pas d'antibiogramme, vancomycine
Danemark NFOG 2019	<p>Dépistage universel non recommandé</p> <p>Deux régimes de prévention possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage par PCR des femmes à risque - Pas de dépistage <p>Rectal et vaginal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de grossesse avec INBP - Colonisation à SGB pendant la grossesse - Accouchement <35SA <p><i>Si la PCR est réalisée au début de travail :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de PCR positive ou invalide <p><i>En absence de dépistage pour les femmes à risque :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bactériurie SGB en cours de grossesse - Accouchement < 37 SA - RPM > 18h* 	- Pénicilline G	<ul style="list-style-type: none"> - Si risque faible de réaction allergique sévère : cefuroxime - Si risque élevé : pas d'antibiogramme, vancomycine (ou clindamycine si contre indication à la vancomycine)

Figure 5. Recommandations internationales pour le dépistage du SGB chez la femme enceinte

VI. Prise en charge des prélèvements au laboratoire

Au laboratoire de bactériologie du CHU de Lille, lors de la réception du prélèvement vaginal réalisé entre 34 et 38 SA, une gélose ANC (gélose au sang + acide nalidixique et colistine) est ensemencée. Ce milieu sélectif va permettre la croissance des bactéries à gram positif. Le milieu est incubé à 37°C sous 5% de CO₂. Une première lecture est réalisée à 24h d'incubation, puis à 48h d'incubation. Les colonies présentant une bêta-hémolyse sur la gélose ANC sont systématiquement identifiées par spectrométrie de masse (MALDI-TOF, Bruker®).

Si une souche de SGB est identifiée, sa présence est rapportée sur le compte-rendu. Si la notion d'allergie aux bêta-lactamines est indiquée au moment de la prescription, un antibiogramme de la souche est réalisé et communiqué au clinicien. Cet antibiogramme est réalisé soit par diffusion en milieu gélosé, soit par dilution en milieu liquide automatisée (Vitek®, Biomérieux), selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la SFM (CA-SFM).

VII. Antibioprophylaxie à l'accouchement

À la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille, l'antibioprophylaxie dirigée contre le SGB est la pénicilline G intra-veineuse (IV) toutes les 4 heures jusqu'à la naissance. L'intérêt de l'utilisation d'une pénicilline dans ce contexte a été démontré dans les années 80 (10,35). En effet, ces antibiotiques ont un bon passage placentaire, des effets indésirables limités, et un spectre antibactérien relativement étroit. Des cas de diminution de la sensibilité du SGB aux pénicillines ont été récemment décrits dans le monde (16), mais actuellement, aucun n'a été détectée en France (15), ce qui nous permet de ne pas réaliser systématiquement un antibiogramme chez les patientes porteuses de SGB.

VIII. Antibioprophylaxie en cas d'allergie aux bêta-lactamines

Entre 5 et 10% des patients se déclarent allergiques aux bêta-lactamines (13,36,37). Néanmoins, 95% des patients se disant allergiques aux pénicillines présenteraient probablement un prick-test négatif, et pourraient tolérer ces molécules (38). En effet, certains patients peuvent rapporter des symptômes qui correspondent plutôt à des effets indésirables, comme des signes gastro-intestinaux. D'autres patients peuvent présenter une réaction d'hypersensibilité liée à une infection virale, telle qu'à l'Epstein Barr Virus, qui peut être prise à défaut pour une réaction allergique (39,40).

Parmi les patients se disant allergiques à la pénicilline, seuls 2% présentent une allergie croisée aux céphalosporines (41). Ainsi, l'utilisation de ces molécules semble acceptable en cas de réaction allergique peu sévère, ou de sévérité inconnue. Néanmoins, cette réactivité croisée atteint les 40% des patients allergiques ayant présenté une réaction IgE médiée prouvée, contre-indiquant l'utilisation de toutes bêta-lactamines chez ces patients.

L'interrogatoire prénatal chez les femmes enceintes se disant allergiques aux bêta-lactamines semblent donc primordial pour déterminer le risque de développer une réaction allergique grave. En effet, en cas de portage de SGB chez ces femmes, les recommandations internationales préconisent l'utilisation d'une céphalosporine de première génération, telle que la céfazoline, en cas de de risque faible d'allergie sévère. Pour les femmes ayant un risque important d'allergie sévère, la sensibilité de la souche de SGB à la clindamycine doit être déterminée. Si la souche est sensible, la clindamycine sera utilisée, sinon, la vancomycine est la seule alternative recommandée en cas de résistance ou si la sensibilité de souche à la clindamycine est indéterminée (7–9).

Dans notre centre, afin de faciliter le choix de l'antibioprophylaxie selon le risque d'allergie, nous utilisons la classification proposée par Thellier et al. qui se base sur l'interrogatoire des patientes pour déterminer trois niveaux de risques :

- Niveau 0 : risque d'allergie sévère considéré comme très faible (probablement pas d'allergie), utilisation d'une pénicilline possible
- Niveau 1 : risque d'allergie sévère considéré comme faible, utilisation de céphalosporines possible
- Niveau 2 : risque d'allergie sévère considéré comme élevé, contre-indication des bêta-lactamines (14).

Le classement de l'allergie est reporté dans le dossier de la patiente, afin d'en tenir compte à l'accouchement. Lors du dépistage du portage de SGB entre 34 et 38 SA, l'allergie est normalement précisée au laboratoire afin qu'en cas de culture positive à SGB, un antibiogramme soit réalisé, quel que soit le classement de l'allergie.

<input type="checkbox"/> Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales <input type="checkbox"/> Vertiges <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Mycose	0	PROBABLEMENT PAS D'ALLERGIE ☞ Pas de contre-indication aux PENICILLINES Utilisation de <i>Pénicillines</i> recommandées si indiquées
<input type="checkbox"/> <i>Ne sait pas</i> <input type="checkbox"/> Eruption <input type="checkbox"/> Urticaire	1*	ALLERGIE PEU GRAVE PROBABLE ☞ Contre-indication aux PENICILLINES CEPHALOSPORINES recommandées si indiquées
<input type="checkbox"/> Hospitalisation à cause de l'allergie <input type="checkbox"/> Choc anaphylactique <input type="checkbox"/> Malaise avec perte de connaissance <input type="checkbox"/> Œdème du visage, œdème de Quincke <input type="checkbox"/> Asthme, difficultés respiratoires, sensation d'étouffement	2*	ALLERGIE GRAVE probable ☞ CONTRE INDICATION AUX BETALACTAMINES (<i>Pénicillines</i> et <i>céphalosporines</i>)

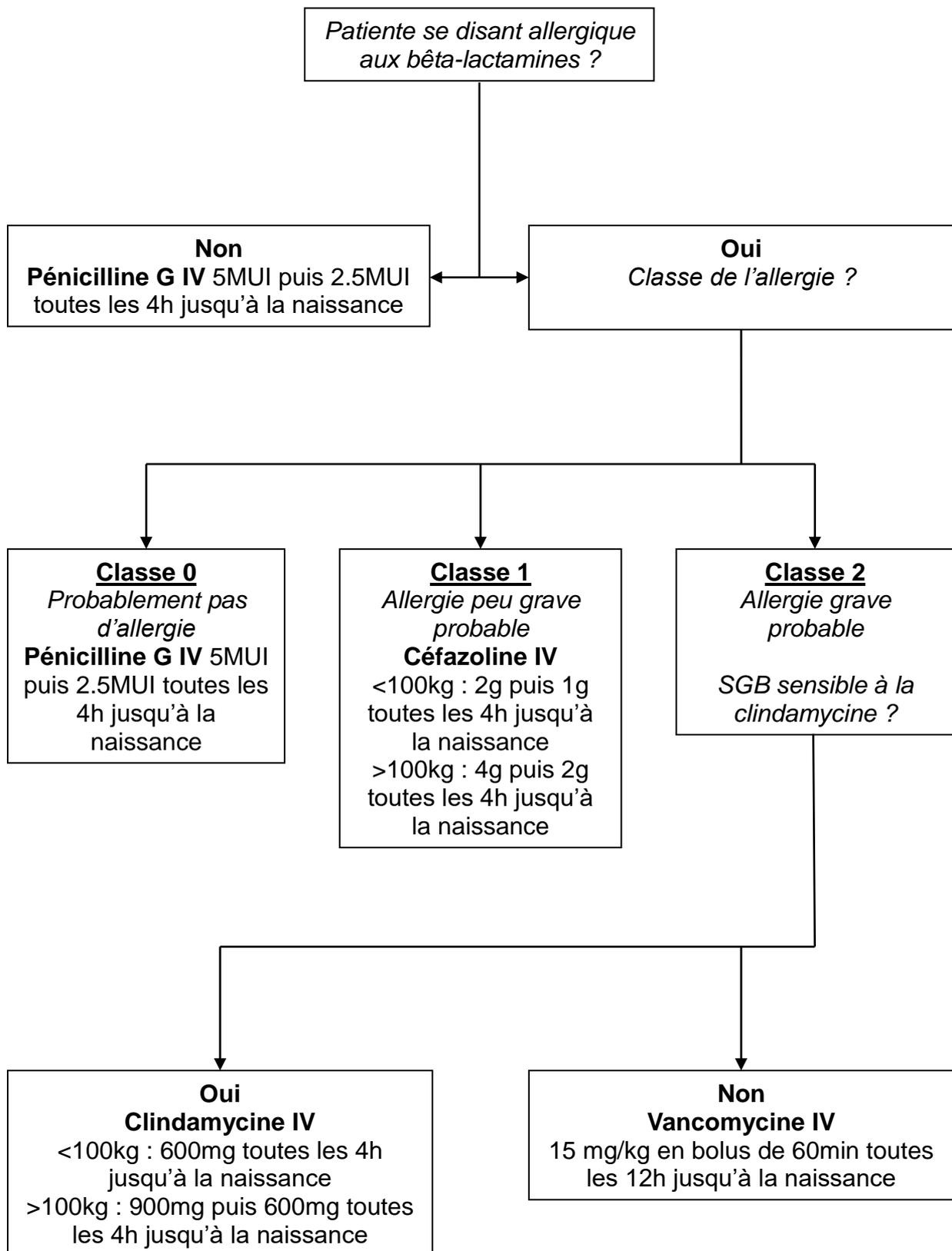
* Conseiller une consultation d'allergologie au décours

Figure 6. Protocole d'interrogatoire des patientes se disant allergiques aux bêta-lactamines, d'après Thellier et al. (14)

Durant le travail, les femmes enceintes porteuses de SGB classées en niveau 0 reçoivent de la pénicilline G toutes les 4h jusqu'à la naissance. Les femmes classées en niveau 1 reçoivent de la céfazoline, également toutes les 4h.

Le choix de l'antibioprophylaxie chez les femmes classées en niveau 2 repose sur la sensibilité de la souche de SGB à la clindamycine. Si la souche est sensible, la clindamycine est recommandée toutes les 4h. Si la souche est résistante à la clindamycine, la vancomycine est préconisée toutes les 12 heures. Ainsi, il semble primordial que le clinicien tienne compte de l'antibiogramme de la souche de SGB afin de choisir une antibioprophylaxie efficace.

Figure 7. Antibio prophylaxie contre le SGB au cours du travail (d'après le protocole de la maternité de Jeanne de Flandre, CHU de Lille)



IX. Position du problème

Comme environ 30% des souches de SGB sont résistantes aux macrolides ou aux lincosamides, alors qu'aucune diminution de la sensibilité au bêta-lactamines n'a été rapportée en France (15,16), une allergie maternelle aux bêta-lactamines semble augmenter le risque d'échec de l'antibioprophylaxie dirigée contre le SGB en cas de colonisation vaginale. La réalisation d'un antibiogramme de la souche de SGB chez les femmes se disant allergiques aux bêta-lactamines devrait permettre une optimisation de l'antibioprophylaxie pendant le travail, voire même de diminuer le risque d'INBP, à condition qu'il soit pris en compte. Cependant, le lien entre l'adaptation de l'antibioprophylaxie à l'antibiogramme et le risque d'INBP n'a pas été étudié.

Nous avons mené une étude dans le double but i) de mesurer la proportion de femmes allergiques porteuses de SGB dont l'antibioprophylaxie *per-partum* était inadaptée malgré la réalisation d'un antibiogramme ii) de savoir si ce défaut d'adaptation de l'antibioprophylaxie s'accompagnait d'une augmentation du risque d'INBP.

MATERIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective réalisée entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2021 à la maternité de Jeanne de Flandre du CHU de Lille, maternité universitaire de type III. Les femmes enceintes suivies dans cette maternité étaient éligibles à l'étude si elles avaient bénéficié d'un prélèvement vaginal au troisième trimestre à la recherche du SGB pendant la période d'étude. Cette recherche est en effet recommandée entre 34 et 38 SA depuis 2001 en France (12). Tous les prélèvements ont été analysés par le laboratoire de bactériologie de notre hôpital universitaire. Les femmes se disant allergiques aux bêta-lactamines devaient être signalées au laboratoire au moment du prélèvement. Dans ce cas, la présence de SGB en culture entraînait la réalisation d'un antibiogramme joint au résultat.

Les patientes étaient exclues de l'étude en cas d'accouchement par césarienne programmée, d'accouchement en dehors de notre centre, de grossesse multiple, de mort *in utero* ou d'interruption médicale de grossesse. Les données recueillies pour chaque patiente l'étaient à partir de leur dossier obstétrical. Quand elle était précisée, la classe d'allergie aux bêta-lactamines retenue à l'interrogatoire était également relevée (14) : 0 : probablement pas d'allergie (pénicilline autorisée), 1 : allergie grave peu probable (céphalosporine autorisée), 2 : allergie grave possible (ni pénicilline, ni céphalosporine autorisée). L'antibiogramme de la souche de SGB isolée en culture ainsi que la classe d'antibiotiques réellement administrée pendant le travail étaient également relevés. L'antibiothérapie était considérée comme adaptée si elle avait été réalisée, si elle correspondait aux recommandations internationales (7–9) et si elle était conforme à l'antibiogramme.

Si le travail avait été très rapide (< 2 heures) et que les cliniciens n'avaient pas eu le temps de débiter l'antibioprophylaxie, son caractère adapté ou non n'était pas évalué.

Enfin, des données sur le nouveau-né étaient également collectées, dont les prélèvements bactériologiques réalisés, l'utilisation ou non d'antibiotiques, le transfert en service de néonatalogie et la survenue d'un décès néonatal. L'INBP était définie, entre la naissance et le sixième jour de vie (7,11) par i) l'existence d'une CRP \geq 20 mg/L, ou bien ii) l'existence d'un prélèvement bactériologique central positif pendant

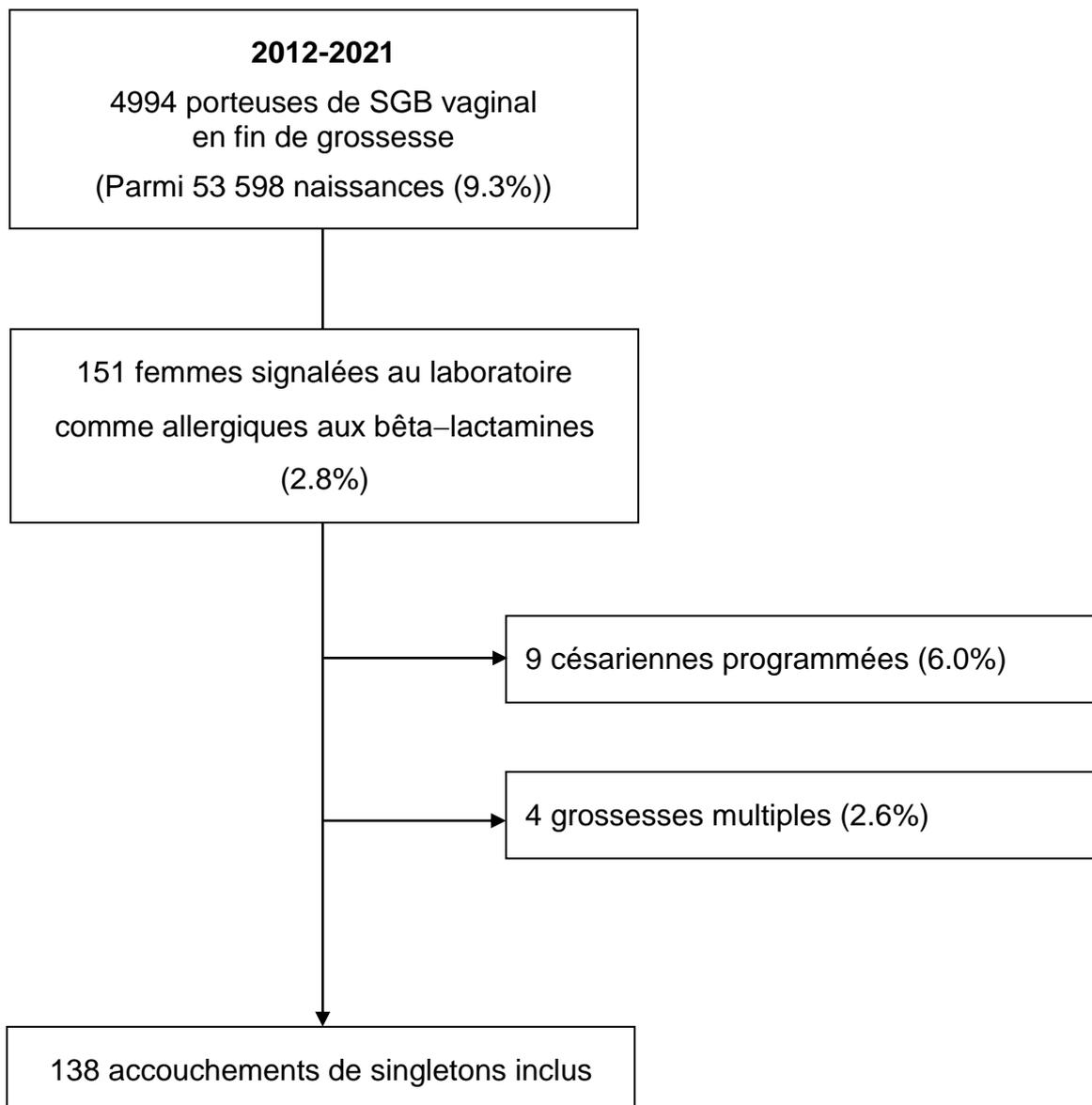
la même période (hémocultures, LCS), ou bien iii) la présence de signes cliniques évocateurs avec amélioration après 24h d'antibiothérapie.

Les données étaient enregistrées et analysées avec le logiciel Epi-Data software (version 3.1, Epidata Association, Danemark). Les comparaisons entre pourcentages ont fait appel au test exact de Fisher. Les pourcentages figurent entre parenthèse, les médianes sont données avec le 1^{er} et 3^{ème} quartile. Les odds ratio sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les tests étaient significatifs si $p < 0.05$.

RÉSULTATS

Pendant la période d'étude, 4994 prélèvements vaginaux réalisés pour le dépistage systématique au 3^e trimestre étaient positifs à SGB, soient 9.3% des 53 598 naissances de notre centre (Figure 8). Parmi les patientes concernées, 151 ont été signalées comme allergiques aux bêta-lactamines par les cliniciens au moment du prélèvement, et un antibiogramme a été réalisé (2.8%). Parmi elles, neuf ont été exclues car l'accouchement avait été réalisé par césarienne programmée et quatre en raison d'une grossesse multiple. Finalement, l'effectif de notre étude était de 138 femmes.

Figure 8. Diagramme des flux



Les caractéristiques des femmes incluses dans notre étude sont présentées au Tableau 2. Un tiers environ étaient nullipares. Seulement 43% des patientes avaient une allergie classée selon le risque de gravité d'après l'interrogatoire (7,14) et 12.3% des patientes avaient une allergie grave probable, contre indiquant totalement l'usage des bêta-lactamines. La majorité des prélèvements vaginaux étaient réalisés à partir de 34 SA, et seulement 12.3% étaient antérieurs à cet âge gestationnel. Presqu'un quart des souches étaient résistantes à la clindamycine (21.7%) et un tiers à l'érythromycine (34.0%).

La plupart des femmes de notre étude ont accouché par voie vaginale (94.2%) (Tableau 2). La durée de présence en salle de travail était de 4.0 heures [2.2 ; 7.0]. Onze patientes n'ont pas reçu d'antibioprophylaxie au cours du travail. Le délai médian entre le début de l'antibiothérapie et la naissance était de 4.5 heures [3 ; 7]. Parmi les nouveau-nés, 15 étaient transférés en unité de néonatalogie (10.9%), et huit présentaient une INBP selon les critères utilisés pour l'étude. Cinq d'entre elles étaient prouvées bactériologiquement, dont quatre à SGB. Aucun décès néonatal n'est survenu.

Tableau 2. Caractéristiques des 138 femmes allergiques à la pénicilline et porteuses du SGB devant recevoir une antibiothérapie pendant le travail

Age maternel	31.5 [29.0 ; 34.0]
Nullipare	43 (31.2)
Tabac pendant la grossesse (n=136)	19 (14.0)
Niveau d'allergie (selon Thellier et al.)	
- Non classée	78 (56.5)
- Probablement pas d'allergie	4 (2.9)
- Allergie peu grave probable	39 (28.3)
- Allergie grave probable	17 (12.3)
Age gestationnel au prélèvement du SGB (SA)	35.1 [34.4 ; 37.1]
< 34	17 (12.3)
34 – 38	102 (73.9)
> 38	19 (13.8)
Résistance aux macrolides et lincosamides	
- Clindamycine	30 (21.7)
- Erythromycine	47 (34.0)
Accouchement par voie vaginale	130 (94.2)
Déclenchement	37 (26.8)
Age gestationnel à l'accouchement (SA)	41.7 [41.0 ; 42.7]
< 37 SA	7 (5.1)
Présence en salle de travail (heures)	4.0 [2.2 ; 7.0]
< 4 h	56 (40.6)
4-8	58 (42.0)
> 8	24 (17.4)

Nombre d'injections antibiotiques	
0	11 (8.0)
1	63 (45.7)
2	45 (32.6)
≥ 3	19 (13.8)
Délai entre le début de l'antibiothérapie et l'accouchement (heures)	
	4,5 [3.0 ; 7.0]
Poids du nouveau-né (g)	
< 2500	3440 [3200 ; 3750]
2500-3999	6 (4.3)
≥ 4000	120 (87.0)
	12 (8.7)
Transfert néonatal	15 (10.9)
Infection néonatale bactérienne précoce	8 (5.8)
- Bactériologiquement prouvée	5
- Bactérie	
o <i>Streptococcus agalactiae</i>	4
o <i>Streptococcus anginosus</i>	1
Décès néonatal	-

Les traitements utilisés pour l'antibioprophylaxie au moment de l'accouchement sont présentés au Tableau 3. Parmi les 130 patientes ayant eu un travail ≥ 2 heures, 37 ont reçu des bêta-lactamines (28.5%). Parmi les 83 patientes ayant reçu de la clindamycine (63.8%), 10 étaient porteuses d'une souche résistante à cet antibiotique. Quatre patientes ont reçu de la vancomycine, dont une patiente porteuse d'une souche sensible à la clindamycine. Deux patientes ont reçu du cotrimoxazole, et une patiente de la lévofloxacine. Ces trois patientes étaient porteuses d'une souche résistante à la clindamycine. Enfin, trois patientes n'ont pas reçu d'antibioprophylaxie malgré un travail suffisamment long pour permettre sa mise en place (≥ 2 heures).

Au total, 17 patientes ont reçu une antibioprophylaxie inadaptée selon les critères de l'étude (13,1%) : 10 de la clindamycine sur une souche résistante, une de la vancomycine sur une souche sensible à la clindamycine, trois des antibiotiques non recommandés et trois une absence d'antibioprophylaxie.

Tableau 3. Traitements utilisés en fonction de l'antibiogramme pour les 138 femmes

Antibiotique utilisé	n=138	Résistance à la clindamycine	Antibiothérapie	
			Adaptée	Inadaptée
<i>Aucun, travail < 2 h</i>	8 (5.8)			
Bêta-lactamine	37 (28.5)	12	37	-
Clindamycine	83 (63.8)	10	73	10 *
Vancomycine	4 (3.1)	3	3	1 **
Autres	3 (2.3)	3		3 ***
Aucun, travail ≥ 2 h	3 (2.3)	-		3 ****
Total	130 (100.0)	28 (21.5)	113 (86.9)	17 (13.1)

* 10 n'auraient pas dû recevoir de la clindamycine

** 1 aurait dû recevoir de la clindamycine

*** 3 antibiotiques non recommandés (cotrimoxazole n=2, lévofloxacine n=1)

**** 3 oublis de réaliser l'antibiothérapie dès le début du travail

Parmi les 113 patientes ayant bénéficié d'une antibioprophylaxie adaptée pendant le travail, cinq ont donné naissance à un nouveau-né qui a présenté une INBP, soit 4.4% (Tableau 4). Parmi les 17 patientes ayant reçu une antibioprophylaxie inadaptée pendant le travail, deux ont donné naissance à un nouveau-né ayant présenté une INBP, soit 11.8%.

Ainsi, le risque de présenter une INBP était pratiquement 3 fois plus élevé en cas antibioprophylaxie inadaptée pendant le travail, mais de manière non significative (OR 2.88 [0.51 ; 16.19], $p = 0.23$).

Tableau 4. Répartition des infections néo-natales selon le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie

	Infection néonatale bactérienne précoce (n=7)	OR
Antibiothérapie adaptée	5 (4.4)	2.9 [0.5 ; 16.2]
Antibiothérapie non adaptée	2 (11.8)	

DISCUSSION

Notre étude a montré qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines et malgré l'existence d'un antibiogramme, l'antibioprophylaxie reste inadaptée dans 13.1% des cas (17 patientes), exposant le nouveau-né à un triplement du risque d'INBP qui n'atteint pas la signification statistique.

Il est possible que le nombre de patientes qui étaient allergiques à la pénicilline dans notre étude ait été sous-estimé. Alors qu'un travail antérieur de notre équipe avait trouvé des taux d'allergies compris entre 5.4 et 6.8% (14), seules 3% des patientes étaient signalées comme allergiques aux bêta-lactamines dans notre étude. En effet, l'antibiogramme du SGB est réalisé uniquement lorsque le clinicien signale l'allergie au laboratoire lors de l'envoi du prélèvement vaginal dans notre centre. Il est ainsi probable que cette sous-estimation soit liée à une sous-déclaration des allergies au laboratoire. De plus, dans la littérature, l'allergie aux bêta-lactamines concerne habituellement 5 à 10% des patients (13, 36, 37). Cette probable sous-estimation des allergies par sous-déclaration ne porte cependant pas préjudice à l'évaluation du risque d'INBP lié au caractère inadapté de l'antibioprophylaxie. En effet, l'augmentation des risques en rapport avec un traitement inadapté est indépendante de la prévalence du facteur étudié, en l'occurrence ici le portage de SGB (42).

En revanche, cette possible sous-déclaration des allergies pourrait nous avoir amenés à sous-estimer le nombre de nouveau-nés dont l'antibioprophylaxie maternelle *per-partum* était inadaptée dans notre centre. Il est probable en effet que la clindamycine ait été utilisée chez des patientes porteuses de SGB - non incluses dans notre étude - dont l'antibiogramme n'avait pas été réalisé par absence de déclaration de l'allergie au laboratoire. Avec des critères différents des nôtres, notamment l'inclusion de femmes n'ayant pas eu d'antibiogramme, ce résultat est concordant avec ceux observés par Paccione et al. (Etats-Unis) qui retrouvaient 37.8% d'antibioprophylaxie inadaptée dans une série de 138 femmes enceintes porteuses de SGB se disant allergiques à la pénicilline. Dans cette série, l'antibiogramme n'avait pas été réalisé chez 34.5% des patientes, et 26.4% de ces

femmes recevaient ainsi de la clindamycine alors que l'antibiogramme n'était pas disponible au moment de l'accouchement (43).

Deux manières de faire face à cette sous déclaration des allergies aux bêta-lactamines au laboratoire existent. La première serait de contraindre - d'une manière ou d'une autre – à la déclaration de toutes les allergies au moment de la prescription. La seconde serait de réaliser systématiquement un antibiogramme – incluant les macrolides et les lincosamides - sur toutes les souches de SGB isolées chez les femmes enceintes. Bien que plus coûteuse, cette seconde solution semble plus simple à mettre en œuvre. Elle pourrait cependant inciter les cliniciens à utiliser une molécule à laquelle la souche est sensible, mais non recommandée, pour l'antibioprophylaxie à l'accouchement.

Parmi les 17 antibioprophylaxies inadaptées de notre étude, l'antibiotique utilisé dans 11 cas n'aurait pas dû l'être si l'on avait tenu compte de l'antibiogramme. En pratique, cela signifie que l'antibiogramme du SGB n'est pas toujours pris en compte en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Dans notre centre, l'antibiogramme n'était pas toujours disponible au moment de l'accouchement, du fait qu'il n'était réalisé qu'en cas de déclaration de l'allergie. Ceci a peut-être diminué l'intérêt des cliniciens pour ce résultat. Il pourrait s'agir d'un argument supplémentaire pour réaliser systématiquement un antibiogramme et le mettre à disposition en cas de portage vaginal de SGB.

Dans notre travail, le fait de recevoir une antibioprophylaxie inadaptée s'accompagnait d'une augmentation par trois du risque d'INBP, mais cette augmentation n'atteignait pas la signification statistique. Avec huit nouveau-nés atteints d'INBP dans notre série, notre étude manque de puissance pour étudier avec précision l'augmentation du risque néonatal lié au caractère inadapté de l'antibioprophylaxie. Une étude qui consisterait à rechercher une augmentation significative du risque d'INBP par trois en cas d'antibiothérapie inadaptée dans les mêmes conditions que celles que nous avons observées nécessiterait l'inclusion d'environ 1300 patientes porteuses de SGB allergiques aux bêta-lactamines (risque

de première espèce 0.05, risque de deuxième espèce 0.20 - données non montrées). Ceci impliquerait d'étudier une cohorte multicentrique incluant plusieurs centaines de milliers de naissances.

Utiliser un antibiotique inefficace sur la souche de SGB s'apparente à une absence d'antibioprophylaxie, alors même que celle-ci est associée à une diminution de l'incidence d'INBP en cas de portage de SGB (5,11). Bien que non significative sur le plan statistique, l'augmentation par trois du risque d'INBP que nous avons observée paraît donc cohérente avec les données dont nous disposons à ce jour. Actuellement, un seul un cas d'INBP lié à ce contexte de résistance a été publié dans une série (44).

Finalement, bien que la réalisation d'un antibiogramme soit intuitivement utile, aucune étude n'avait étudié l'intérêt d'adapter l'antibioprophylaxie au moment de l'accouchement. Nous avons donc ici montré qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines, adapter l'antibioprophylaxie à l'antibiogramme de la souche de SGB est susceptible de diminuer le risque d'INBP. Notre étude - si elle était confirmée par d'autres - invite à réfléchir à la réalisation systématique d'un antibiogramme en cas de portage vaginal de SGB.

REFERENCES

1. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. déc 2016;138(6):e20162013.
2. Dain C, Rozé JC, Caillon J, Flamant C, Muller JB, Boscher C, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal infection in a French administrative district: A 10-year population-based study. *Arch Pediatr*. oct 2020;27(7):356-61.
3. Dillon HC, Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis*. juin 1982;145(6):794-9.
4. Kwatra G, Cunningham MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. sept 2016;16(9):1076-84.
5. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE, et al. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease With Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 6 nov 2017;65(suppl_2):S152-9.
6. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr*. mars 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018.
7. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. févr 2020;135(2):e51-72.
8. Money D, Allen VM. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. *J Obstet Gynaecol Can*. déc 2016;38(12S):S326-35.
9. RANZCOG. 2022. Maternal Group B Streptococcus in Pregnancy Screening and Management. Disponible sur: <https://ranzcog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Maternal-Group-B-Streptococcus-in-Pregnancy-Screening-and-Management.pdf>. Consulté le 5 juillet 2023.
10. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*. 26 juin 1986;314(26):1665-9.
11. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 juin 2014;(6):CD007467.
12. Has-santé. 2001. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf. Consulté le 5 juillet 2023.

13. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med*. 18 juin 2009;360(25):2626-36.
14. Thellier C, Subtil D, Pelletier de Chambure D, Grandbastien B, Catteau C, Beaugendre A, et al. An educational intervention about the classification of penicillin allergies: effect on the appropriate choice of antibiotic therapy in pregnant women. *Int J Obstet Anesth*. févr 2020;41:22-8.
15. Plainvert C, Poyart C, Tazi A. CNR-Strep. Centre National de Référence des Streptocoques - Rapport d'activité 2017 – 2021. Disponible sur: https://cnr-strep.fr/images/CNR-STREP/rapport/RA_CNR_2017-2021_vf.pdf. Consulté le 5 juillet 2023.
16. Hayes K, O'Halloran F, Cotter L. A review of antibiotic resistance in Group B Streptococcus: the story so far. *Critical Reviews in Microbiology*. 3 mai 2020;46(3):253-69.
17. Hanna M, Noor A. Streptococcus Group B. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553143/>. Consulté le 20 juillet 2023.
18. Lancefield RC, Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med*. 28 févr 1935;61(3):335-49.
19. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, Ingall D, Finland M. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med*. 10 déc 1964;271:1221-8.
20. De Vos P, Garrity GM, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, et al. *Bergey's manual of Systematic Bacteriology. Volume Three The Firmicutes. Second Edition*. Athens (USA): Springer; 2009. 1422p.
21. Plainvert C, Hays C, Touak G, Joubrel-Guyot C, Dmytruk N, Frigo A, et al. Multidrug-Resistant Hypervirulent Group B Streptococcus in Neonatal Invasive Infections, France, 2007-2019. *Emerg Infect Dis*. nov 2020;26(11):2721-4.
22. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*. juin 1999;103(6):e77.
23. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatrics*. 1 mars 2019;173(3):224-33.

24. SPF. Bulletin de santé publique EPIBAC : surveillance des infections invasives bactériennes en 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>. Consulté le 13 août 2023.
25. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol.* juin 2010;8(6):423-35.
26. Kimura K, Nagano N, Arakawa Y. Classification of group B streptococci with reduced β -lactam susceptibility (GBS-RBS) based on the amino acid substitutions in PBPs. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1601-3.
27. Johnston NJ, Mukhtar TA, Wright GD. Streptogramin antibiotics: mode of action and resistance. *Curr Drug Targets.* août 2002;3(4):335-44.
28. LaPlante KL, Dhand A, Wright K, Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med.* déc 2022;54(1):1686-700.
29. Dang TND, Srinivasan U, Britt Z, Marrs CF, Zhang L, Ki M, et al. Efflux-mediated resistance identified among norfloxacin resistant clinical strains of group B Streptococcus from South Korea. *Epidemiol Health.* 2014;36:e2014022.
30. Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol.* 18 janv 2013;8(1):105-15.
31. Park C, Nichols M, Schrag SJ. Two cases of invasive vancomycin-resistant group B streptococcus infection. *N Engl J Med.* 27 févr 2014;370(9):885-6.
32. Ladfors L. NFOG. 2019. New guideline: Group B streptococci during pregnancy. Disponible sur: <https://nfog.org/new-guideline-group-b-streptococci-during-pregnancy/>. Consulté le 29 mai 2023.
33. 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.* févr 2015;122(3):368.
34. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. *BJOG.* nov 2017;124(12):e280-305.
35. Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *J Clin Microbiol.* mars 1986;23(3):489-92.
36. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy.* 2016;71(9):1305-13.

37. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. oct 2004;34(10):1597-601.
38. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. sept 2017;72(9):1288-96.
39. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 15 janv 2019;321(2):188-99.
40. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 4 juill 2017;318(1):82-3.
41. Macy E, Blumenthal KG. Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):82-9.
42. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. mai 1987;125(5):761-8.
43. Paccione KA, Wiesenfeld HC. Guideline Adherence for Intrapartum Group B Streptococci Prophylaxis in Penicillin-Allergic Patients. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:917304.
44. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. mai 2005;115(5):1240-6.

ANNEXE : QUESTIONNAIRE DE RECUEIL DES DONNÉES

Fiche de recueil :

Critères d'exclusion :

Grossesse multiple : Oui Non

MIU : Oui Non

IMG : Oui Non

Césarienne avant travail : Oui Non

Autre motif exclusion : Oui Non

Exclusion : Oui Non

Informations maternelles et paternelles :

Nom mère:

Prénom :

Date de naissance : / /

Nom père:

La patiente a-t-elle déjà accouché \geq 22 SA (ou \geq 500 g si âge est inconnu) Oui Non

Tabac avant la grossesse : Oui Non

Pendant la grossesse : Oui Non

Classe de l'allergie à l'interrogatoire :

Classe 0 Classe 1 Classe 2 Non classé

Pas d'allergie

Date de début de grossesse : / /

Accouchement :

Age gestationnel à l'accouchementSA Date d'accouchement / /

Poids du nouveau-né (g) :

Nom du bébé Prénom du bébé.....

Nature du travail : Spontané Déclenché Césarienne avant travail

Mode d'accouchement : Voie basse Césarienne

Durée du travail : h

Classe d'antibiotique reçue pendant le travail :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aucun antibiotique reçu | <input type="checkbox"/> Erythromycine |
| <input type="checkbox"/> Pénicilline | <input type="checkbox"/> Clindamycine |
| <input type="checkbox"/> Amoxicilline | <input type="checkbox"/> Vancomycine |
| <input type="checkbox"/> Céphalosporine | <input type="checkbox"/> Autre : |

Nombre d'injections d'antibiotiques : 1 2 3 ou +

Si césarienne, classe d'antibiotique reçue pendant le travail (à récupérer dans DIANE) :

- Aucun antibiotique reçu*
- Céfazoline*
- Clindamycine*
- Autre :*

Délai entre le début de l'antibiothérapie et l'accouchement (max 24) : h

Nouveau-né :

Antibiothérapie néonatale Oui Non

Préciser

Durée de l'antibiothérapie jours (si qq heures : 0 j)

CRP maximum mg/l

Infection néonatale précoce Oui Non

ATB < 48 h = infection non confirmée

ATB >= 5 j = infection confirmée

Si oui : Sans documentation bactériologique Avec documentation
bactériologique

Hémoculture Oui Non Positive Négative

Si positif : microorganisme

.....

Autre prélèvement bactériologique Oui Non Positive Négative

Gastrique Cutané Autre

Si positif : microorganisme(s)

Streptocoque B Oui Non

Transfert néonatal : Oui Non

Décès : Oui Non

Université de Lille
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : LEMONNIER
Prénom : Fanny

Titre de la thèse : L'adaptation de l'antibioprophylaxie à l'antibiogramme chez les femmes enceintes allergiques aux bêta-lactamines et colonisées à streptocoque du groupe B pourrait diminuer le risque d'infection néonatale.

Mots-clés : Streptocoque du groupe B, *S. agalactiae*, antibioprophylaxie, allergie aux bêta-lactamines, infection néonatale bactérienne précoce

Résumé :

Position du problème

Chez les femmes porteuses de streptocoque du groupe B (SGB) vaginal qui se disent allergiques aux bêta-lactamines, la prévention de l'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) repose principalement sur une antibioprophylaxie maternelle par macrolides ou lincosamides pendant le travail. Environ 30% des SGB étant résistants aux macrolides ou aux lincosamides, cette antibioprophylaxie risque d'être inadaptée à la souche, entraînant un risque d'INBP. Adapter systématiquement l'antibioprophylaxie à l'antibiogramme pourrait permettre de diminuer ce risque.

Objectif

Parmi les femmes porteuses de SGB se disant allergiques aux bêta-lactamines, mesurer la proportion d'antibioprophylaxies inadaptées à l'accouchement malgré la réalisation d'un antibiogramme, ainsi que son éventuel impact pour le nouveau-né.

Matériel et méthodes

Entre 2012 et 2021, étude monocentrique rétrospective auprès des femmes allergiques aux bêta-lactamines et porteuses de SGB au 3^e trimestre, pour lesquelles un antibiogramme avait été réalisé. Les INBP ont été définies par l'existence d'une CRP > 20 mg/l ou d'un prélèvement central positif ou de signes cliniques évocateurs s'améliorant après 24 heures d'antibiothérapie.

Résultats

Parmi 138 femmes enceintes allergiques aux bêta-lactamines porteuses de SGB, 30 portaient une souche résistante à la clindamycine (21.7%). Huit ont accouché avant qu'une première injection d'antibiotique puisse être administrée (travail < 2 heures). Parmi les 130 autres femmes éligibles à une antibioprophylaxie, 17 n'ont pas reçu de traitement antibiotique adapté (13.1%). Finalement, huit nouveau-nés ont présenté une INBP, dont deux avaient une antibioprophylaxie inadaptée. Le risque d'INBP était plus élevé chez les femmes ayant reçu une antibioprophylaxie inadaptée, mais de manière non significative (OR 2.9 [0.5 ; 16.2], p = 0.23).

Conclusion

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, tenir compte de l'antibiogramme du SGB est susceptible de diminuer le risque d'INBP.

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur Anne GOFFARD, PU-PH, CHU de Lille

Assesseurs : Madame le Docteur Frédérique CANIS, PH, CH de Valenciennes
Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN, PU-PH, CHU de Lille
Monsieur Gurvan BOURDON, PH, CHU de Lille

Directeurs : Madame le Docteur Claire DUPLOYEZ, AHU, CHU de Lille
Monsieur le Professeur Damien SUBTIL, PU-PH, CHU de Lille