

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N° 3108

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 07 avril 2017

par

Nedjma BOUKEFFA

né(e) le 28 août 1987, à Clermont-Ferrand

**Antibiothérapie prophylactique lors de la
rupture prématurée des membranes entre 25 et
33 semaines d'aménorrhée et 6 jours.**

Une étude comparative rétrospective bicentrique
(Amoxicilline versus Erythromycine)

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur AUBARD Yves

M^{me} le Professeur DURAND FONTANIER Sylvaine

M. le Docteur BARRAUD Olivier

M. le Docteur GAUTHIER Tristan

M^{me} le Docteur COSTE MAZEAU Perrine

M^{me} le Docteur PONTIER Laure

Président

Juge

Juge

Directeur de thèse

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants hospitaliers universitaires, Chefs de clinique

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
COUDERC Sylvain	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VERERELOGIE
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (à compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (à compter du 09 janvier 2017)

CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	MALADIES INFECTIEUSES
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MEDECINE INTERNE A
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE



MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L. (SURNOMBRE du 01-11-2016 au 20-02-2017 inclus)
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen	PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)
LERAT Justine	O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)
MATHIEU Pierre-Alain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)



A mes parents
A la mémoire de Jess

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

**A notre Maître et Président,
Monsieur le Professeur Yves AUBARD,**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
Responsable de service

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

*Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir permis d'évoluer à vos côtés.
Votre facilité à combiner la chirurgie et l'écriture m'impressionne.*

Avec ce travail, veuillez trouver le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.



**A notre Maître et juge,
Madame le Professeur Sylvaine DURAND FONTANIER,**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier
ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, et je vous en remercie.

Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir ouvert les portes de la chirurgie digestive avec tant de pédagogie et de gentillesse.

Vous êtes pour moi un exemple de réussite.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.



**A notre Maître et juge,
Monsieur le Docteur Olivier BARRAUD**

Maître de conférence des Universités Praticien Hospitalier
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

**A notre Maître et Directeur de thèse,
Dr Tristan GAUTHIER**

Praticien hospitalier
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail.

Travailler avec toi sur cette thèse, comme pour le reste, a été un réel plaisir. Tes conseils m'ont beaucoup aidés.

Merci pour ton écoute au fil de ces années, et pour ta capacité à accepter de faire évoluer les choses.

Je tenais aussi à te remercier pour ton investissement auprès de nous les internes, et j'espère que cela continuera.

Reçois par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.



**A notre Maître et juge,
Madame le Docteur Perrine COSTE MAZEAU**

Praticien Hospitalier
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Malgré des débuts difficiles, travailler avec toi est devenu un réel plaisir tant tes connaissances dans mes domaines de prédilections sont importantes.

J'apprends tous les jours à tes côtés, ta rigueur et ton exigence sont là pour nous faire progresser.

Merci pour la première grande extraction, merci pour le premier siège, merci pour la première transfusion in utéro...merci pour la confiance que tu m'accordes sur cette fin d'internat, je t'en suis très reconnaissante et j'espère ne pas te décevoir.

Je suis très heureuse d'avoir la possibilité de revenir travailler avec toi car j'ai encore beaucoup à apprendre sur la médecine fœtale.

Reçois par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.



**A notre Maître et membre invité,
Madame le Docteur Laure PONTHER**

Praticien Hospitalier
PEDIATRIE

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

*Nos spécialités sont différentes mais tellement complémentaires.
Ta sérénité et ta bonne humeur font qu'il est toujours un plaisir de travailler avec toi.*

Reçois par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.



A ma famille ...

Tout d'abord Merci à mes parents. Merci de m'avoir toujours supportée, qu'est-ce qu'elles ont été longues ces études ... mais en même temps vous l'avez cherché donc vous n'aviez pas trop le droit de vous plaindre, merci pour votre patience.

Maman, merci pour tous ces sacrifices qui font qu'aujourd'hui nous en sommes là Laïd Nassim et moi, je sais que tu as mis ta vie de femme de côté pour que l'on puisse ne manquer de rien et je t'en serai toujours reconnaissante, mais franchement fais un effort sur ton caractère parce que sincèrement des fois ...

Papa, merci de m'avoir donné cette force de caractère qui fait que je ne me décourage jamais devant l'épreuve, et qui fait que j'arrive à me surpasser quoi qu'il arrive, ce sentiment de tout donner et de ne jamais baisser les bras c'est grâce à toi et à ton amour pour le sport et je t'en suis des plus reconnaissantes, sans ça je n'en serai pas là aujourd'hui, le sport c'est la vie ... mais sans TABAC ...

J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de moi, et j'espère ne jamais vous décevoir, je vous aime.

A mes frères, les deux seuls hommes de ma vie (toi aussi Papa ne sois pas jaloux comme ça), vous êtes tout pour moi, et j'espère que vous vous en rendez compte. Il s'en est passé des choses en 11 ans, vous avez grandi et êtes devenus des hommes (enfin presque...). Je sais que nos relations n'ont jamais été des plus simples surtout avec toi Laïd mais je n'ai jamais rien voulu d'autre que votre bonheur et votre réussite. Merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années où je vous forçais à arrêter de vivre pendant mes révisions ... mais voilà le résultat est là et c'est en partie grâce à vous et à votre patience. Promettez-moi de toujours faire attention à vous et de continuer à veiller l'un sur l'autre, vous me manquez tellement. Je vous aime et j'espère que la vie vous réserve tout le bonheur que vous méritez.

A mes grands-parents ... tant de choses à dire ... mais je vais rester simple, merci pour tout, merci d'avoir égayé ma jeunesse, merci de nous avoir tant aimés et merci d'avoir toujours cru en nous. Vous me manquez et j'espère que d'où vous êtes, vous êtes fiers de moi et de tous vos petits-enfants.

A la famille BOUKEFFA. Qu'est-ce que je ferai sans toutes nos cousinades. Merci aux TATAS avec qui la bonne humeur est toujours le mot d'ordre (Baya, Malika, Mina, Dalila qu'est-ce qu'on leur a mis à ces cancers de M..., Madia et Fatma vous me manquez, Annie et Nadera), aux TONTONS (Saïd, Saci, Nasser). Merci aux cousins, cousines (attention liste conséquente) : Sousoune, Sarah, Lyria, Yacine, Nadir, Kenzi, Hakim, Mounir, Mehdi, Karim, Férial, Reda, Sami, Maïssa, India, et bien sûr Maya, Yazid, Camel et même loin je pense souvent à vous. Il est vrai qu'on se voit beaucoup moins que lorsqu'on était enfant avec nos vies aux quatre coins du pays mais il va de soi que vous me manquez et que je vous aime toujours autant !

A la famille LARGUEM, grâce à vous notre enfance n'a été que pur bonheur, j'ai rarement vu des enfants autant gâtés et pour ça et le reste je vous en remercie. Aujourd'hui la petite princesse a bien grandi et j'espère que vous êtes fiers ! Merci donc à TATA Malika et Nadia, Zohra et aux TONTONS Djamel, Hocine, Azouz, Gribouille, et bien sûr Franky et Camel vos extravagances me manquent tellement, j'espère que vous êtes fiers de là-haut. Que dire des cousines Soraya ton courage m'épatera toujours 4 garçons à élever ce n'est quand même pas simple tous les jours, mais tu t'en sors très bien. Essia j'espère vraiment que ton nouveau toi te fait te sentir plus à ta place. Laetitia la petite dernière, je pense et j'espère que la vie ne te réserve que des bonnes choses.



A la famille Basseka. Gladys et Henry, merci pour votre accueil dans ce cocon familial que n'importe quelle personne désirerait. Vous m'avez toujours accueillie les bras ouverts et je vous en remercie. Vous m'avez vu grandir autant que mes parents et aujourd'hui il va de soi que je suis très heureuse de partager ce moment avec vous. Merci pour tout, pour votre soutien durant mon année de traitement, je vous en suis tellement reconnaissante. Merci de faire encore partie de ma vie.

Merci à mes besta ... Céline et Jess. Vous êtes devenues des grandes sœurs pour moi au fur et à mesure de toutes ces années. Jess tu me manques tellement, j'honore tous les jours en ta mémoire la chance d'avoir réussi à combattre cette « chose » qui t'a emportée. Céline, merci d'être toujours là pour moi, d'essayer de me faire grandir et de m'apprendre tellement sur la vie. Ta façon de mener ta vie aujourd'hui impose le respect, alors surtout ne lâche pas et continue, bientôt tu trouveras l'aboutissement que tu cherches tant.

Merci à Henry, Carlos et Harrel. Merci pour votre accueil.

Merci à Alexis, même si aujourd'hui nos chemins sont séparés, tu as été pour moi une base des plus solides pendant 7 ans. Ton soutien lors de ces études a été sans faille, et je souhaitais te remercier pour tous ces bons moments partagés ensemble. Je te souhaite réussite et bonheur dans ta vie future.

A mes ami(e)s...

Aux L6 (j'ai honte), Claire, Laurie, Nathalie, Sonia et Hélène. Un déménagement, un changement d'environnement, un nouveau collège et votre vie paraît tout de suite plus compliquée. Ce n'est sans compter sur vous, Merci pour votre accueil dans cette petite famille qui était déjà bien construite. Puis s'en est suivies 15 années d'amitié, de délires en tout genre, de moments de bonheur mais aussi quelques moments moins drôles. Vous avez toujours été présentes même à des centaines de kilomètres de moi et je vous en remercie.

Claire, peu de mots pour décrire ta personnalité si unique, j'espère vraiment venir t'applaudir à l'Olympia un jour ... Merci pour tous ces fous rires et surtout ne grandis jamais.

Laurie ... notre Maman à toutes, merci pour ton oreille attentive, merci de m'avoir autant supportée, si les gens pensent que je ne suis jamais triste je pense que tu peux leur prouver le contraire, tes enfants sont à ton image et tu ne peux être que fière de ce que tu es devenue, je te souhaite d'arriver à la réalisation de tous tes rêves tu le mérites ! Merci aussi à Mathieu, une belle rencontre, je suis heureuse que tu sois entré dans la vie de Lolo et dans la mienne par conséquent, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

Nathalie, tellement de choses à dire, toutes ces heures au téléphone à refaire le monde... J'ai été tellement heureuse de pouvoir partager une de mes passions avec toi, toutes ces heures d'entraînement à croire qu'on pouvait devenir les nouvelles Marie José Perrec ou Marion Jones ... bon on a été plutôt raisonnables et on s'est plutôt consacrées à nos études, bonne idée je crois. Aujourd'hui tu vis chez les rosebeefs ... mais rentre sérieusement on mange tellement mieux ici ... Félicitations pour la nouvelle recrue !!

Sonia et ce caractère légendaire ... sous cette carapace de fille « chiante » se trouve un grand cœur, et une fille très attachante. J'espère qu'un jour ton prince viendra (à toi aussi hihi). Merci d'être toujours présente, et j'espère continuer à te rendre l'appareil comme tu le mérites. Tes patientes ont de la chance de t'avoir pour les aiguiller, bon courage pour tout.

Je vous aime.



Aux grosses Meufs (Nargisse, Ségo et Vévé), vous êtes pour moi une source de bonne humeur constante, j'aime tellement ces séjours parisiens ou autres prévus au dernier moment avec les légendaires soirées à la Nargisse Badaboom ... non mais sérieux qu'est-ce qu'on ferait sans toi Badaboom rien de bien intéressant, toujours à nous pousser à découvrir le monde et les gens, merci encore pour tout et ne change rien !! Et pense à moi le jour où tu vides ton dressing ! Ségolène ou l'âme tranquille du groupe, je me souviens encore (mes frères aussi) de notre rencontre au détour d'un ballon basket. Depuis une amitié sans embuche, je te souhaite que le meilleur, tu le mérites. Merci pour tout, pour ton écoute, pour tes conseils et pour ton généreux accueil réunionnais (et merci à Dom). Et Vévé ne change rien, j'espère que ta nouvelle vie Lyonnaise te comble et que tu trouveras ton bonheur là-bas.

Merci à mes amis lycéens ... on a grandi, on a tous pris des chemins différents, mais on est toujours autant présents les uns pour les autres et j'ai beaucoup de chance de vous avoir encore près de moi.

Bilou, une oreille attentive, une maturité qui nous a bien aidé par moment.

Guitou, ta bonne humeur et ton amour pour le sport sont un exemple pour moi.

Gregou, ton surprenant « tour du monde » m'a fait rêver, j'aimerais avoir cette force de dire bon aller on y va.

Ne vous inquiétez pas les gars, une femme vous attend bien sagement quelque part, c'est juste qu'elle se cache bien ;-)

Antho et Céline, j'admire ce tournant que vous avez pris pour devenir des supers kinés. Vous êtes pour moi un exemple de vie saine. Merci de continuer à organiser tous ces moments où l'on se retrouve.

Minou, ta vie irlandaise t'as éloigné de nous mais je suis très heureuse que tu aies trouvé ton bonheur là-bas.

Merci à Manon et Séb même si l'on se voit plus beaucoup je pense encore à vous.

Ratu et Viallon, merci de m'avoir considérée comme votre copain ... Merci pour les lotofoot au lycée, merci pour les soirées étudiantes à la Bbox, merci d'avoir été présents pour moi dans les moments de fête mais aussi dans les moments compliqués. Merci d'être encore présents aujourd'hui et d'avoir fait l'effort de venir. Romain tu aurais pu attendre l'hiver prochain pour ta mutation, on fait comment pour le tour des paillottes cet été maintenant !!! Merci aussi aux femmes de votre vie (La patronne et Doudou) pas facile tous les jours de vous supporter ... ;-) vous avez choisis des filles à votre image et elles ont beaucoup de chance de vous avoir.

Après le lycée viennent ces longues études de médecine où j'ai croisé beaucoup de personnes, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont partagé ces étapes.

Merci d'abord à mes compères de P1.

A Ion, merci d'être toujours présente malgré la distance. Te voir accomplie professionnellement est une chose mais maintenant te voir accomplie personnellement avec l'arrivée récente du petit Téo me comble de bonheur. Tu mérites tellement d'être heureuse, merci pour ta générosité et pour tout ce que tu nous offres.

A Dodie. J'ai été très heureuse de pouvoir t'accompagner tout au long de ces longues années compliquées et je suis très heureuse de te retrouver depuis quelques temps. Merci pour ta présence et ton soutien sans faille. Te voilà enfin (presque) Docteur et je suis fière de te voir aussi heureuse aujourd'hui. Je te souhaite que du bonheur avec Fab et qui sait je vous rejoindrais peut-être un jour...



A Maudus, une amitié depuis le lycée. Trop de choses nous rassemblent. Ta bonne humeur et ton âme d'enfant font de toi l'amie idéale sur qui on peut toujours compter. Par contre pas merci d'être allée t'installer à l'autre bout du monde, pas simple de gérer certaines choses quand tes amis partent. Je suis donc ravie de ton retour parmi nous.

A Isma, merci pour tout ! Pour ces fou-rires en P1, pour ces moments de culture cinématographiques ou musicaux par la suite et surtout pour toujours être là pour moi. La même que pour Maud ne pars plus jamais aussi loin. Je vous souhaite tout le bonheur qui soit à tous les 2, personnel et professionnel !

A Maxou, mon compère P1, P2, D1, D2, D3 et puis tu m'as lâchement laissé tomber, c'était sans compter sur ton choix à l'internat, Antilles-Guyane non mais toujours plus loin quoi ! Je fais partie de ces personnes chanceuses qui ont pu partager que des bons moments avec toi, ta petite tête en l'air m'a beaucoup fait rire, et je suis très heureuse aujourd'hui de te compter parmi nous. Futur collègue en plus, bientôt la tienne !

A Florian. Merci pour ton aide tout au long de ces études, le parcours est long depuis la seconde, mais on y est arrivés. Aujourd'hui tu es bien entouré de 2 superbes filles, profite de tout ça, et bientôt la cour des grands, mais comme tu dis on a beaucoup de chance d'en être arrivés là ... donc maintenant c'est que du bonheur ;-)

A Zouzou, la meilleure colloc de tous les temps. Merci de m'avoir supportée pendant cette année de D4 si peu compliquée. Tu fais partie des personnes que je tiens le plus à remercier. Ton soutien lors de ces 2 années si difficiles m'ont permis de les vivre avec beaucoup plus de facilité et de légèreté avec ces longues soirées de conf, mais aussi ces longues discussions à refaire le monde. Même si aujourd'hui on se voit peu et que tu es loin de moi par les kilomètres tu restes toujours aussi proche dans mon petit cœur. Je souhaite que tous tes désirs se réalisent, et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A Mia, merci pour ta présence, ton écoute, tes conseils, bref merci d'être mon amie. Cette distance depuis quelques années n'a pas toujours été simple à gérer mais tu restes toujours quelqu'un sur qui on peut compter. Et comme tu le dis si bien, loin des yeux mais proche du cœur.

A Popi ... je suis déjà morte de rire avant même d'écrire quoi que ce soit. Merci d'être toi en fait, merci pour ta générosité, merci de toujours penser aux autres, merci de faire toujours comme si on avait 20 ans, garde cette fraîcheur qui te caractérise tant et ne change surtout pas !!

A Auré, Julie, Lulu et Julia. Des découvertes au cours de ces années d'externat. Merci pour les potins autour des cafés ... mauvaiiiiiiiiiises !! Julie merci de me faire toujours autant rire et félicitations pour le mariage, j'ai hâte. Auré une fille incroyable, ne change pas ta bonne humeur est communicative.

Merci aux Kinders. Mention spéciale à vous les filles, Zouzou, Flo, Armande, Maud et Sophie. Merci pour votre bonne humeur et votre joie de vivre. Vous m'avez tellement fait de bien lors de ces après-midis d'avril mai et juin 2011. Tous ces cas cliniques réalisés lors de mes chimio qui me faisaient oublier pendant quelques heures que ma santé n'était pas parfaite. Je n'oublierai jamais votre soutien infailible, merci encore.

Merci aux collocs (petit et grand), Bastou, Doudou Pâté, Rémi, prez, crucru, Sylvus, Mucha, Pierre Olivier, Couzin Hub, Marie, Benoît et les autres. Merci à Pierre Lou pour les aprem tartes-thés-télé.



2012 et l'arrivée à Limoges city, presque 5 ans sont passés, du travail, des fous-rires, des pleurs, de la fatigue mais que de bons souvenirs ...

A l'équipe de cette première année et à la cohabitation au 2 avenue Martin Luther king.

A Pompom, on est arrivées ensemble dans le Limousin, et on repart ensemble du Limousin pour cette petite ville qu'est Paris où je l'espère plein de bonnes choses nous attendent. Merci pour ton soutien lors de cette dernière année, pour les post gardes à me forcer à travailler plutôt qu'à roupiller. Merci pour les soirées soupe-tisanes à refaire notre monde et à rêver ... je te souhaite que le meilleur (professionnellement mais surtout personnellement) et je suis sûre qu'il en sera ainsi !

A Clément, un voisin de palier parfait, devenu tout simplement un ami. Ton écoute et tes conseils ont été pour moi essentiels (et le sont toujours). Ton organisation sans faille nous fait toutes et tous rêver, continue.

A Cécilia. Mon double dans cet internat. Ces années sans toi auraient été beaucoup moins sympas et c'est avec beaucoup de joie que je partage ce moment tant attendu avec toi. L'internat n'est pas une étape facile dans notre vie d'apprenti docteur, mais tu as pu la rendre plus simple, avec beaucoup de bonne humeur et peu de « coup de gueule ». Et c'est avec un grand plaisir que je continuerai de travailler avec toi ... j'ai hâte (sans avoir hâte quand même !!). Je te souhaite tout le bonheur possible avec ton futur mari ...

A Nathalie, mon petit paratonnerre. Je pense que ces quelques mots ne suffiront pas à te remercier. Merci pour ta gentillesse et ta générosité. Merci pour ton soutien durant ces journées interminables, merci pour ton aide sur excel, word et compagnie. Merci pour l'ordinateur de rechange lorsque le mien m'a gentiment planté à 2 mois de la thèse. Merci pour toutes ces invitations qui m'ont souvent permis de penser à autre chose. Je te souhaite que le meilleur pour la suite de ta petite vie si bien menée. Encore Merci.

A Mathieu. Merci pour ces repas qui m'ont permis de manger autre chose que des pâtes chinoises ... merci pour ces soirées folles folles folles et pour ces rocks endiablés. Tu as toujours eu une oreille attentive, et je t'en remercie. Merci de t'occuper de Cécilia et de faire son bonheur, et surtout merci d'accepter encore 2 années limougeaude ... je t'en dois une !!

A Anne. Beaucoup de choses à dire, mais restons simples. Tu es une fille surprenante, à la fois discrète et peut-être timide, mais aussi tellement drôle et fofolle ! Merci pour ta présence depuis 4 ans maintenant, et merci de me suivre dans tous mes périples ... toujours partante pour des we et des vacances de folie, tu es bien la seule capable de faire 11h de route dans un we et tout ça pour passer un we en pailotte à Montpellier !! Ton séjour Londonien va être parfait j'en suis sûre, j'ai hâte d'en profiter.

A Hélène ou Mamie. Ma piplette préférée. Tu es une personne fascinante ;-). Une chose est sûre on ne s'ennuie jamais avec toi. J'ai beaucoup de chance de te compter parmi mes amis, tu m'as beaucoup manquée ce semestre, et tu vas encore beaucoup me manquer pour le semestre à venir ... mais les retrouvailles ne seront que plus drôles.

A la Chabroulie, à Flo, Boubouq, Barthé, Alex, Totor, Manu, Dadou, Ramin, Leroux. Merci les copains de m'avoir accueillie pour les soirées pizza-foot. Merci de me faire autant marrer en journée mais surtout en soirée. Je pourrai écrire un livre sur toutes vos péripéties, et c'est à ce moment que je me dis qu'on a bien un peu grandit parce que notre dernière soirée ensemble remonte à bien trop longtemps ... il va vite falloir y remédier !!

A Anouk, Sophiane, Isaline, Thibaud, Matéo, Camille G, Mélody, Fabien, ... la promo 2012 the best !!

A Eliza et Mathieu, toujours agréable de passer du temps avec vous.



A la constellation des paillettes (Claire x2, Aude, Marie, Pompom et Mamie) ! Les licornes, la vie.

A Brive city, 1 et 2.

A Marie. Un semestre, une rencontre et une amitié. Mon séjour limougeaud n'aurait jamais été le même sans toi. Merci pour ta générosité et celle de toute ta famille. Si tous les limougeauds étaient comme vous, je ne pourrai jamais quitter cette si belle région. Des comme toi il n'y en a pas 2, et heureusement d'ailleurs. Toutes ces soirées, toutes ces discussions, tous ces thés, tous ces potins sont là pour me rappeler combien de temps on a passé ensemble. Travailler avec toi est un pur bonheur, à grand coup d'Orangina. Je remercie Jérémie de te rendre happy, ça fait tellement plaisir à voir !! Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite pour la suite et encore une fois merci pour tout.

A Oli, ma petite Oli. Elle est où la mairie sérieux ? Merci d'être autant présente, je peux compter sur toi à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit et ça c'est top des amis comme ça ! Merci de me faire croire que le prince charmant existe encore, et surtout que le mien se cache bien mais qu'un jour il viendra me chercher sur son beau cheval blanc ... on y croit ;-) Ton optimisme à toute épreuve, et ton envie de toujours bien faire font de toi une personne qu'on aime avoir près de soi. J'espère que toi et moi c'est pour la vie, et je n'en doute pas.

A Clairou, notre petite parisienne, si bien intégrée en province ... Merci pour ces longs trajets en trains à refaire le monde. Nos histoires semblables nous ont rapprochées, et je suis très heureuse de te compter parmi mes amis. J'ai hâte de te retrouver, promis on s'inscrit à la salsa en rentrant !!

A seboubou, et Decout-Trois coups ... mes voisins préférés. Merci de m'avoir tant écoutée, et surtout de m'avoir tant supportée !! Vous en avez des choses à raconter sur moi ... mais chuuuuu ! Je vous souhaite plein de bonheur, et j'ai hâte de fêter tout ça avec vous !!

A mon petit abricot. Mon acolyte de cinéma, et mon partenaire de bonne musique. Merci d'être si cool, et de me faire autant rire !! Je t'attends à Paris, tu vas voir on va bien se marrer !!

A Elie le cardiologue qui fait rêver ces dames, épouse moi ;-)

A Vernu, Jacquot, Pierre, Paulo, Dr Dré, Anaïs, Barbou et les autres, merci pour ce semestre de folie, qu'est-ce qu'on a dansé, qu'est-ce qu'on a ri, mais oui on a aussi travaillé ...

A la Cuenc, une fille exceptionnelle !! Comme Marie mais dans un autre genre des comme toi il n'y en a pas 2. Merci pour ce semestre de rêve. J'ai découvert une fille avec tant de choses à offrir. Une fille pleine d'humour, avec qui on ne s'ennuie jamais. Les vacances à la Réunion les meilleures de ma vie ... toutes nos escapades riment avec bonne humeur et fête, à quand les prochaines ?

A mes pti chats, Rébecca, Agathe, Nanard, les Mous, merci pour ce semestre où ça a été un vrai plaisir de vous épauler lors de votre 1^{er} semestre.

A Dr Belette, merci pour ce semestre d'urologie, riche en sondages et compagnies mais surtout riche en sieste ... ça a été un réel plaisir de travailler avec toi.

Aux colloqs de la maison de l'amour, trop de sport tue le sport.

Toutes ces années d'internat n'auraient pas pu aussi bien se passer sans toutes les personnes avec qui j'ai travaillé ...

Aux PH de l'HME. Vous m'avez accueillie, vous m'avez vu grandir et surtout vous m'avez appris cette magnifique profession qu'est la gynécologie-obstétrique. Merci à Pasal Piver, à Joëlle Mollard, à Jérôme Gana, à Hugues Caly, à Jean Luc, à Véronique, à Sophie, à Maryse vous avez tous contribué dans votre domaine de prédilection à ma formation, et je vous en remercie.



Aux PH et CCA de Nice, merci de m'avoir si bien accueillie. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Ce semestre a été on ne peut plus parfait. Un ENORME merci à Caro ma maman de substitution pendant 6 mois, la bonne humeur et le perfectionnisme font partie de tes principales qualités parmi tant d'autres, encore merci pour tout et à bientôt.

A mes chefs de clinique. Angéline, Lorène, Lise Marie, Marie, Aymeline, Chrystelle. Merci pour votre patience et votre écoute, vous m'avez permis d'apprendre dans les meilleures conditions. J'espère être une chef à la hauteur de l'enseignement que vous m'avez apporté.

A Michou, et à nos soirées salsa. Merci pour ce premier semestre, un binôme d'enfer. J'adore travailler avec toi et j'espère que ça continuera encore.

A François, mon futur co-chef, je ne sais pas comment te remercier. Ton aide dans l'élaboration de ce travail a été très précieuse. Merci pour ta patience et pour l'aide à 2h du mat'.

A mes co-internes limougeauds, brivistes, niçois, gynécologues, anesthésistes, généralistes, chirurgiens et autres. Merci de m'avoir supportée, de m'avoir aidée et d'avoir été si cools, tous ces semestres ont été parfaits.

Petite mention spéciale pour Nathalie dit la paratonnerre, Miassa alias Big Mamma (tu vas être une maman parfaite), Maxime dit Harry Plotter, Toinou le grincheux, Bibi (« tout doucement... »), Camille dit Mini Moy, et Manon la petite dernière ; vous avez été tellement parfaits ce semestre, si ce travail est enfin terminé c'est vraiment grâce à vous. A Maud et Flavie une sacrée surprise le semestre précédent, j'ai tellement apprécié de pouvoir compter sur vous, merci pour toutes ces soirées à m'écouter me plaindre, j'ai hâte de vous retrouver. A Sam, ENFIN, Félicitations !!

A la meilleure équipe d'anesthésie, vous nous permettez d'évoluer dans un climat de sérénité (enfin presque...).

A l'équipe de Sages-femmes de l'HME. J'ai appris l'obstétrique avec vous en priorité et vous avez été de parfait(es) professeur(es). Merci pour ces supers gardes passées ensemble, je sais que le chat noir que je suis vous occupent beaucoup trop, mais c'est un réel plaisir de travailler avec vous. Annabelle j'espère vraiment que notre association catastrophique va prendre un tournant un peu plus positif pour mon post internat ... parce que j'ai peur !!

A Cyrille, merci pour ta patience dans notre apprentissage des statistiques, pour cette thèse mais aussi pour mon mémoire de DES, c'est un réel plaisir de travailler avec toi.

A Pupu et Sylvie, les visites en grossesse path ... tout une histoire, mais toujours un plaisir.

Aux aides-soignantes, auxiliaires de puéricultrice de salle de naissance et de grossesses path, merci pour tout, et surtout un grand merci à Elodie pour ton soutien dans mes moments de maniaquerie.

A l'équipe de gynécologie (Infirmières, Aides-soignant(es), Sylvain) plus qu'un plaisir de travailler avec vous. A Aurélie (x2), Juliette, Marie, Marie Alice, Prisca, Elodie, Virginie et à nos soirées de folie.

Aux infirmières de bloc et anesthésistes, Pika, Laurent et Aurélie, j'apprécie toujours de travailler avec vous. Aux supers secrétaires de notre service, merci pour tout.

Au service de gynécologie de Brive, c'est tellement simple de travailler avec vous, toujours un plaisir.

Au service de chirurgie digestive du CHU (Chirurgiens, infirmier(es), aide-soignant(es)) et du bloc de chirurgie digestive (mention spéciale à Gégé et à ta bonne humeur, merci), 6 mois dans l'inconnu mais tellement enrichissant.

Au service de P6 à Brive, merci pour votre accueil.

Et à toutes les personnes que je n'ai pas cité ou oublié, MERCI



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

INTRODUCTION	32
I. MATERIELS ET METHODES	34
I.1. POPULATION	34
I.1.1. Critères d'inclusion	34
I.1.2. Critères d'exclusion	35
I.1.3. Recueil de données	35
I.2. CRITERES DE JUGEMENT	35
I.3. METHODE STATISTIQUE	36
II. RÉSULTATS	37
II.1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	37
II.2. CRITÈRES DE JUGEMENT	39
II.3. RÉGRESSION LOGISTIQUE ET MORBIDITÉ NÉONATALE	40
II.4. ANALYSES EN SOUS-GROUPE	42
III. DISCUSSION	44
CONCLUSION	49
Références bibliographiques	50
Serment d'Hippocrate	53



Liste des abréviations

RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhées
HAS	Haute Autorité de Santé
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SOGC	Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
PV	Prélèvement Vaginal
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
IMC	Indice de masse corporelle
ARCF	Altération du rythme cardiaque fœtal
IMF	Infection Materno-Fœtale



Table des illustrations

Figure 1: Flux de patientes	37
Figure 2: Délai de latence entre RPM et mise en travail spontanée (hors déclenchement et césarienne programmée)	39
Figure 3: Analyse en sous-groupe en fonction de la classe de prématurité lors de la RPM .	43



Table des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques maternelles pour chaque groupe (Erythromycine et Amoxicilline)	38
Tableau 2: Délai de latence, morbidité et mortalité néonatales et maternelles	40
Tableau 3: Régression logistique et analyse univariée associée à la morbidité néonatale...	41
Tableau 4: Régression logistique et analyse multivariée associée à la morbidité néonatale	42
Tableau 5: Analyse en sous-groupe du délai de latence et de la morbidité néonatale totale en fonction de la classe de prématurité.....	43



INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) correspond à la rupture avérée de la poche des eaux sans mise en travail spontanée (1). Il s'agit d'une complication fréquente de la grossesse survenant dans 20% des grossesses, et 40% des grossesses prématurées. L'intérêt de la prise en charge de ces grossesses est de réussir à trouver une balance bénéfice-risque entre la prolongation de la grossesse et le risque de morbidité maternelle et néonatale. En effet, lors des RPM avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), le principal facteur pronostic néonatal est l'âge gestationnel à la naissance (2,3).

La période de latence, durée entre la rupture et la mise en travail spontanée, est une période à risque de morbidité maternelle et de morbidité néonatale. Elle expose à tout type de complications (1,4): infectieuses maternelles (chorioamniotite (5), endométrite), obstétricales (procidence du cordon, hématome rétro-placentaire ou décollement prématuré du placenta (6), oligoamnios), et néonatales (prématurité, infection néonatale, hypoxie). La prise en charge de cette période repose sur différentes lignes thérapeutiques qui ont toutes comme finalité de prévenir les complications de la RPM. Elle comprend l'association de tocolytique et de corticothérapie pendant 48 heures afin d'essayer de retarder la mise en travail spontanée, sachant que dans 60% des cas la RPM s'accompagne d'un accouchement dans les 24 heures suivantes (7), et que 75% de ces patientes accouchent avant la fin de la première semaine (1,8). Une antibioprophylaxie est le plus souvent associée. Aujourd'hui en France, près de 90% des patientes ayant rompu les membranes prématurément reçoivent une antibiothérapie prophylactique lors de leur hospitalisation (2,9). Les recommandations pour la pratique clinique françaises, britanniques ou encore américaines (10–12) sont en faveur d'une mise en place d'une antibiothérapie probabiliste dès la RPM, ce qui permettrait une augmentation de la période de latence (13–16) et une diminution de la morbidité maternelle et néonatale (diminution du taux de chorioamniotite, d'infection néonatale, de détresse respiratoire chez le nouveau-né) (17).

Le bénéfice de l'antibiothérapie n'est plus à prouver, mais il existe une hétérogénéité sur le type et la durée de celle-ci. Les pénicillines et les macrolides sont les antibiotiques les plus étudiés dans ce contexte. L'amoxicilline est l'antibiotique le plus souvent prescrit en première intention, mais les recommandations diffèrent: en France l'HAS (Haute Autorité de Santé) recommande l'amoxicilline jusqu'à obtention des résultats bactériologiques (10), en Angleterre le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) préconise l'érythromycine pendant 10 jours (12) alors qu'au Canada la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) recommande indifféremment l'un ou l'autre antibiotique (Amoxicilline ou Erythromycine) (18).



L'objectif principal de cette étude était de comparer la période de latence en cas de rupture prématurée des membranes (entre 25 et 33 semaines d'aménorrhée (SA) et 6 jours), en fonction de l'antibioprophylaxie, soit entre l'Amoxicilline et l'Erythromycine.

Les objectifs secondaires étaient de comparer les morbidités et mortalité maternelles et néonatales (modérées et sévères)(19) suivant l'antibiothérapie prophylactique mise en place.



I. MATERIELS ET METHODES

I.1. POPULATION

Une étude rétrospective, comparative et bicentrique a été réalisée dans deux maternités de niveau III (Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Limoges et CHU de Nice) comparant l'utilisation de deux protocoles d'antibiothérapie probabiliste. Les protocoles concernant la prise en charge de la prématurité et des ruptures prématurées des membranes avant 34 SA étaient identiques dans les deux maternités, avec une tocolyse (atosiban, nifédipine, nicardipine ou salbutamol) pendant 48 heures, une cure de maturation pulmonaire par injection de bétaméthasone, une mise en place d'antibiothérapie prophylactique (Erythromycine ou Amoxicilline) avant l'obtention de résultats aux prélèvements infectieux, et une surveillance hospitalière jusqu'au déclenchement de l'accouchement si stabilité clinique aux alentours de la 35^e SA. La surveillance hospitalière portait sur des prélèvements bactériologiques réguliers (prélèvement vaginal (PV), examen cytobactériologique des urines (ECBU), prélèvement de liquide amniotique). L'antibiothérapie était alors adaptée aux résultats bactériologiques si une résistance existait à l'un des deux antibiotiques, ou si la patiente n'était plus sous couverture antibiotique.

Dans le groupe Erythromycine les patientes recevaient 1 gramme d'Erythromycine par jour pendant 10 jours, alors que dans le groupe Amoxicilline elles recevaient 3 grammes d'Amoxicilline par jour (1 gramme fois 3 par jour) pendant 7 jours.

Le protocole d'antibiothérapie a été modifié au CHU de Limoges au cours de l'année 2016 du fait d'un manque d'approvisionnement en Erythromycine, avec utilisation par conséquent de l'Amoxicilline en première intention. Ces patientes ont donc été incluses dans le groupe Amoxicilline.

Au CHU de Nice, l'utilisation d'Amoxicilline était majoritaire. En cas d'allergie, l'Erythromycine a été l'antibiotique de substitution pour certaines patientes, elles ont donc été incluses dans le groupe Erythromycine.

I.1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : grossesse monofoetale et RPM entre 25 et 33 SA et 6 jours, entre le 01/01/2010 et le 31/12/2016.

La rupture prématurée des membranes était définie par la rupture de la poche des eaux avant mise en travail spontanée. Elle était constatée soit cliniquement par un écoulement de liquide amniotique franc, ou par un test diagnostique positif (Actimprom®, Amnisure® ou



Amniodiag® suivant les services). Les patientes étaient incluses dès lors qu'elles avaient reçu une dose d'antibiothérapie.

I.1.2. Critères d'exclusion

Les grossesses multiples, celles avec malformation fœtale, l'utilisation d'un autre antibiotique adapté à un prélèvement infectieux positif (PV, ECBU...) et les tests diagnostiques de RPM douteux étaient des critères d'exclusion. N'étaient pas incluses également les patientes dont la durée entre la rupture et l'accouchement était de moins de 12 heures, celles dont l'accouchement était déclenché (voie basse) ou programmé (césarienne), et celles dont la datation de la grossesse ou le terme de rupture était imprécis.

I.1.3. Recueil de données

Les données épidémiologiques et cliniques étaient recueillies au moyen du dossier obstétrical pour les critères maternels, et du dossier néonatal pour les critères néonataux (Logiciels Filemaker® et Crossway® au CHU de Limoges, Logiciel Clinicom® au CHU de Nice). Ces dossiers ont été récupérés au moyen d'une recherche de codage de la CIM10 pour la rupture prématurée des membranes avant 34 SA avec un accouchement prématuré avant 35 SA (la plupart des patientes étant déclenchées à 35 SA dans les protocoles des deux services).

I.2. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était le délai (en jour) entre la rupture prématurée des membranes et la mise en travail spontanée de la patiente.

Les critères de jugements secondaires étaient les critères de morbidité maternelle et de morbidité néonatale.

La morbidité maternelle était définie par : la présence d'une chorioamniotite et/ou d'une infection du post partum. La durée d'hospitalisation (en jours) et la mortalité maternelle étaient également renseignées.

La chorioamniotite était caractérisée par la présence d'un signe clinique maternel (fièvre, tachycardie, contractions utérines) en pré partum associé ou non à des anomalies du rythme cardiaque fœtal à type de tachycardie et/ou lorsqu'il existait une atteinte du placenta (culture bactérienne positive ou signes anatomopathologiques). L'infection du post partum était définie par toute fièvre du post partum, associée ou non à d'autres symptômes gynécologiques (douleurs pelviennes, lochies purulentes).



La morbidité néonatale a été classée au moyen d'un critère composite de morbidité néonatale modérée (ictère, hypoglycémie), et d'un critère composite de morbidité néonatale sévère (pH à la naissance inférieur à 7, APGAR à 5 minutes inférieur à 7, tout symptôme respiratoire nécessitant une aide ventilatoire, broncho-dysplasie, entérocolite ulcéro-nécrosante, sepsis avéré avec hémoculture positive et signes cliniques néonataux, hémorragie intra-ventriculaire grade III et IV). Un pH strictement inférieur à 7,20 ou des lactates supérieurs ou égaux à 5mmol/L définissaient une acidose néonatale. La mortalité néonatale a fait l'objet d'une analyse à part.

Les variables qualitatives et quantitatives suivantes ont également été recueillies : les caractéristiques maternelles (âge, indice de masse corporelle, parité, antécédents de prématurité), l'histoire obstétricale de ces patientes (prélèvements ovulaires, cerclage, utilisation de tocolytiques et de corticoïdes, mode d'accouchement, anomalie du rythme cardiaque fœtal lors du travail, poids fœtal à la naissance, présence de streptocoque B au PV, terme à la rupture et à l'accouchement).

I.3. METHODE STATISTIQUE

La plupart des variables recueillies étaient catégorielles. Les caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales de chaque groupe ont été comparées avec un test de Khi-deux, avec un test exact de Fisher pour les variables dont les classes avaient peu d'effectifs et avec un test de Student à variance égale pour les variables continues.

Puis une analyse en sous-groupes selon la classe de prématurité a été réalisée pour le critère de jugement principal, et pour la comparaison de la morbidité néonatale où celle-ci a été regroupée (modérée et sévère).

Enfin les facteurs influençant la morbidité néonatale ont été étudiés au moyen d'une régression logistique uni puis multivariée. Les variables ont été testées en analyse univariée avec un ajustement sur l'âge gestationnel du fait de l'hétérogénéité des groupes. Les variables incluses dans le modèle multivarié étaient toutes celles ayant en bi varié une p value < 0,20. La procédure de sélection des variables dans le modèle multivarié s'est faite en stepwise backward, en prenant comme paramètre d'entrée $p < 0,05$ et comme paramètre de sortie $p > 0,10$.

L'ensemble des analyses, des graphiques, et le traitement des données s'est faite avec le logiciel STATA© 12.1 en prenant un risque alpha de 5 %.



II. RÉSULTATS

Dans les 2 maternités 526 dossiers de RPM entre 25 et 33 SA et 6 jours ont été étudiés. Deux cent soixante-six patientes ont été exclues. L'analyse statistique a été réalisée sur 260 patientes, 99 dans le groupe Erythromycine et 161 dans le groupe Amoxicilline (**Figure 1**).

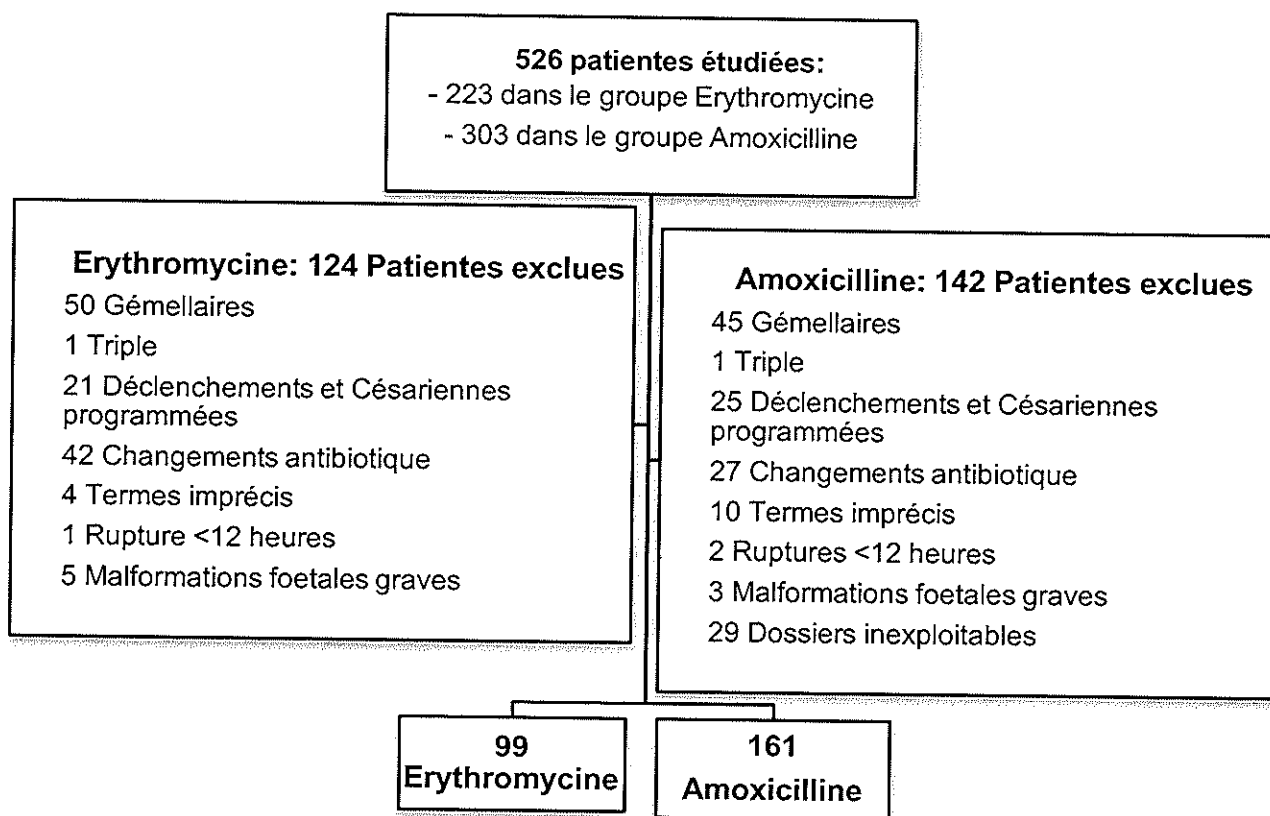


Figure 1: Flux de patientes

II.1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

L'âge moyen des patientes était de 31 ans, elles étaient majoritairement des primipares (parité moyenne de 1,1). L'Indice de Masse Corporel (IMC) moyen était de 23,9 kg/m². Un quart des patientes étaient fumeuses. La majorité d'entre elles avait un index de liquide amniotique normal lors de l'entrée en hospitalisation (45%). Les protocoles de prématurité ont été respectés pour la plupart, 75 à 88% des patientes selon le groupe ont reçu 2 injections de corticoïdes dans les 48 premières heures de leur prise en charge. Les patientes porteuses de Streptocoque B sur le PV étaient peu représentées avec 12 à 22% des patientes selon le groupe. L'âge gestationnel moyen à la rupture était de 30,4 SA, il était significativement différent entre les deux groupes avec 32 SA dans le groupe Erythromycine et 30,9 SA dans le groupe Amoxicilline (p<0,0001) (**Tableau 1**).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques maternelles pour chaque groupe (Erythromycine et Amoxicilline)

CARACTERISTIQUES	ERYTHROMYCINE (N=99) NOMBRE (%)	AMOXICILLINE (N=161) NOMBRE (%)	P
AGE MATERNEL, ANS (μ , SD)	30,3 +/- 5,86	31,7 +/- 5,76	0,07
IMC, KG/M2 (μ)	24,3 +/- 5,51	23,6 +/- 4,99	0,204
PARITE			
- 0 (N=116)	45 (45,5)	71 (44,1)	0,646
- 1 (N=78)	32 (32,3)	46 (28,6)	
- 2 (N=34)	13 (13,1)	21 (13)	
- 3+ (N=32)	9 (9,1)	23 (14,3)	
TABAGISME ACTIF	26 (26,3)	41 (25,6)	0,909
PROFESSIONNELLEMENT ACTIVE EN DEBUT DE GROSSESSE	62 (62,6)	93 (57,8)	0,437
ANTECEDENTS PREMATURITE (N= 43)	17 (17,2)	26 (16,1)	0,829
CERCLAGE (N=13)	3 (3)	10 (6,2)	0,381 (Fischer)
PRELEVEMENTS OVULAIRES (N=20)	9 (9,1)	11 (6,8)	0,507
LIQUIDE AMNIOTIQUE (ENTREE)			
- ANAMNIOS (N=35)	11 (11,5)	24 (16,2)	0,290
- OLIGOAMNIOS (N=91)	36 (37,5)	55 (37,2)	
- NORMAL (N=111)	44 (45,8)	67 (45,3)	
- EXCES/HYDRAMNIOS (N=7)	5 (5,2)	2 (1,4)	
MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE (N=128)	55 (55,6)	73 (45,6)	0,120
STREPTOCOQUE B (N=42)	22 (22,2)	20 (12,4)	0,037
TOCOLYSE :			
- ATOSIBAN (N=128)	16 (16,2)	112 (69,6)	
- NIFEDIPINE (N=3)	1 (1)	2 (1,2)	
- NICARDIPINE (N=119)	78 (78,8)	41 (25,5)	
- SALBUTAMOL (N=5)	2 (2)	3 (1,9)	
- AUCUNE (N=5)	2 (2)	3 (1,9)	
CORTICOÏDES			
- 1 INJECTION (N=23)	9 (9,1)	14 (8,7)	0,002 (Fischer)
- 2 INJECTIONS (N=208)	87 (87,9)	121 (75,2)	
- > 3 INJECTIONS (N=29)	3 (3)	26 (16,1)	
AGE GESTATIONNEL RPM (SA+JOURS)	31,4	29,8	<0,001
- (25-27+6) (N=60)	11 (11,1)	49 (30,4)	
- (28-31+6) (N=103)	37 (37,4)	66 (41)	
- >32 (N=97)	51 (51,5)	46 (28,6)	



II.2. CRITÈRES DE JUGEMENT

Le délai moyen de latence entre la RPM et la mise en travail spontanée était de 6,5 jours soit 4,3 jours et 7,9 jours respectivement dans le groupe Erythromycine et dans le groupe Amoxicilline ($p=0,0001$). La majorité des patientes (75%) s'était mise en travail spontanément dans les 8 jours suivant la rupture (**Figure 2**).

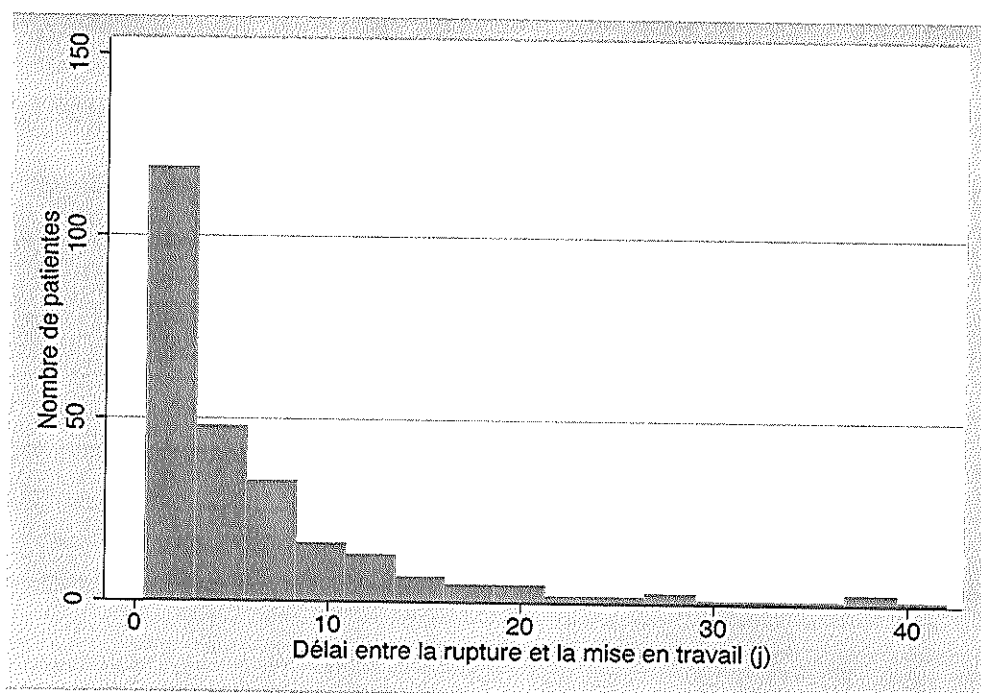


Figure 2: Délai de latence entre RPM et mise en travail spontanée (hors déclenchement et césarienne programmée)

Le mode d'accouchement était différent dans les deux groupes ($p=0,045$) avec un taux de césarienne supérieur dans le groupe d'érythromycine (60,6% contre 47,8%) (**Tableau 2**).

La morbidité maternelle était identique dans les deux groupes sans différence significative sur l'incidence de chorioamniotite (31,3% contre 39,8%, $p=0,170$), il existait une différence significative dans le temps d'hospitalisation dans le post partum avec une hospitalisation plus longue dans le groupe amoxicilline (5,5 jours contre 4,5 jours, $p=0,042$) (**Tableau 2**).

La morbidité néonatale était significativement différente entre les deux groupes ($p=0,001$). L'étude plus précise de ces résultats a montré que la morbidité néonatale sévère était plus importante dans le groupe Amoxicilline (70,4% contre 54%). Au contraire la morbidité néonatale modérée était plus fréquente dans le groupe Erythromycine (29,6% contre 10,1%) (**Tableau 2**).

Tableau 2: Délai de latence, morbidité et mortalité néonatales et maternelles

	ERYTHROMYCINE (N=99) NOMBRE (%)	AMOXICILLINE (N=161) NOMBRE (%)	P
AGE GESTATIONNEL ACCOUCHEMENT (SA+JOURS)			
- (25-27+6) (N=28)	8 (8,1)	20 (12,4)	
- (28-31+6) (N=109)	28 (28,3)	81 (50,3)	
- >32 (N=123)	63 (63,6)	60 (37,3)	<0,001
DUREE DE LATENCE, JOURS (μ)	4,3	7,9	0,0001
MODE D'ACCOUCHEMENT			
- VOIE BASSE (N=137)	39 (39,4)	84 (52,2)	
- CESARIENNE (N=123)	60 (60,6)	77 (47,8)	0,045
MORBIDITE MATERNELLE			
- TEMPS D'HOSPITALISATION (JOURS)	4,5	5,5	0,0422
- CHORIOAMNIOTITE/INFECTION POST PARTUM	31 (31,3)	64 (39,8)	0,170
MORTALITE MATERNELLE	0 (0)	1 (0,6)	
POIDS DE NAISSANCE (GRAMMES)	1745	1594	
ACIDOSE NEONATALE	13 (13,5)	14 (10,5)	0,485
MORBIDITE NEONATALE			
- AUCUNE	16 (16,4)	30 (18,9)	
- MODEREE	29 (29,6)	17 (10,1)	
- SEVERE	53 (54)	112 (70,4)	0,001
TEMPS HOSPITALISATION NEONATALE (JOURS)	33,3	42,5	0,001
MORTALITE NEONATALE	4 (4,1)	5 (3,1)	0,735

II.3. RÉGRESSION LOGISTIQUE ET MORBIDITÉ NÉONATALE

L'analyse en régression logistique univariée a retrouvé l'âge gestationnel à la rupture comme seul facteur de risque significatif de morbidité néonatale (**Tableau 3**). Une analyse multivariée a aussi été réalisée, elle a permis d'établir un lien entre la morbidité néonatale, l'utilisation protectrice de l'Amoxicilline comparativement à l'Erythromycine (OR=0.41 IC 95 [0.19,0.89]) et l'âge gestationnel à l'accouchement (OR=0.50 IC 95 [0.39,0.64]) (**Tableau 4**).



Tableau 3: Régression logistique et analyse univariée associée à la morbidité néonatale

	% DE MORBIDITE NEONATALE PAR CLASSE (N)	OR/IC 95	P
AGE MATERNEL (ANNEES)			
- (18-20)	80,0 (5)	Référence	
- (20-24)	80,6 (36)	1.04 [0.10,10.77]	0.977
- (25-30)	81,1 (74)	1.07 [0.11,10.34]	0.952
- (30-34)	84,5 (71)	1.36 [0.14,13.38]	0.790
- (35-39)	82,4 (51)	1.17 [0.12,11.71]	0.896
- >40	80,0 (20)	1.00 [0.09,11.59]	1.000
IMC			
- 18,5 < IMC < 25	81.9 (138)	Référence	
- IMC <18,5	81.5 (27)	0,97 [0.34,2.82]	0.960
- 25 < IMC < 30	82.5 (57)	1.04 [0.46,2.33]	0.925
- 30 < IMC < 35	82.6 (23)	1.05 [0.33,3.36]	0.933
- IMC >35	77.8 (10)	0.88 [0.18,4.42]	0.882
PARITE			
- 0	82.5 (114)	Référence	
- 1	84.4 (77)	1.15 [0.53,2.52]	0.722
- 2	82.4 (34)	0.99 [0.36, 2.71]	0.989
- 3 ET +	75.0 (32)	0.64 [0.25,1.62]	0.346
ANTECEDENT D'ACCOUCHEMENT PREMATURE ET DE RPM			
- OUI	83,2 (214)	Référence	
- NON	76,7 (43)	0.67 [0.30,1.47]	0,318
INDEX DE LIQUIDE AMNIOTIQUE :			
- NORMAL	80,7 (109)	Référence	
- ANAMNIOS	91,4 (35)	2,55 [0.71, 9.11]	0,151
- OLIGOAMNIOS	83,5 (91)	1.21 [0.58, 2.51]	0,610
- EXCES OU HYDRAMNIOS	83,3 (6)	1,19 [0.13, 10,76]	0,875
MENACE ACCOUCHEMENT PREMATURE			
- NON	81.4 (129)	Référence	
- OUI	83.5 (127)	1.15 [0.61, 2.20]	0.664
NOMBRE INJECTION CORTICOIDES			
- 1	82.6 (23)	Référence	
- 2	81.5 (205)	0.93 [0.30,2.88]	0.893
- 3 ET +	86.2 (29)	1.32 [0.29,5.95]	0.721
ARCF :			
- NON	81,6 (136)	Référence	
- OUI	82,6 (121)	1,07 [0.57, 2.03]	0,830
VOIE D'ACCOUCHEMENT			
- CESARIENNE	83,6 (122)	Référence	
- VOIE BASSE	80,7 (135)	0,82 [0.43, 1,56]	0,550
AGE GESTATIONNEL LORS DE LA RPM		0.64 [0.39,0.64]	<0.001



Tableau 4: Régression logistique et analyse multivariée associée à la morbidité néonatale

	% (N)	OR/CI95	P
ANTECEDENT D'ACCOUCHEMENT PREMATURE ET DE RPM			
- OUI	83,2 (214)	Référence	
- NON	76,7 (43)	0.45 [0.18,1.13]	0,089
ANTIBIOTIQUE INITIAL			
- ERYTHROMYCINE	83.7 (98)	Référence	
- AMOXICILLINE	81,1 (159)	0.41 [0.19,0.89]	0,023
AGE GESTATIONNEL LORS DE LA RPM		0.50 [0.39,0.64]	<0.001

II.4. ANALYSES EN SOUS-GROUPE

Les résultats de l'analyse en sous-groupe en fonction de l'âge gestationnel de la RPM ont montré une supériorité de l'Amoxicilline dans le prolongement de la grossesse dans le groupe de prématurité extrême (25 à 27SA+6 jours) avec un délai de latence presque trois fois plus long dans le groupe Amoxicilline (14,9 jours dans le groupe Amoxicilline contre 5,7 jours dans le groupe Erythromycine, $p= 0,0062$). Pour les deux autres classes de prématurité (grande prématurité et prématurité moyenne) les délais de latence étaient équivalents, avec aucune différence significative retrouvée (**Tableau 5 et Figure 3**). Le délai de latence était inversement proportionnel à l'âge gestationnel (**Figure 3**). En effet il était de 13,3 jours pour la prématurité extrême, de 5,5 jours pour la grande prématurité, et enfin de 3,4 jours pour la prématurité moyenne.

Concernant la morbidité néonatale totale, elle avait tendance à être significativement plus fréquente dans le groupe Amoxicilline pour la grande prématurité ($p= 0,057$). Inversement pour la prématurité moyenne, elle avait tendance à être significativement moins fréquente dans le groupe Amoxicilline ($p= 0,054$) (**Tableau 5**).



Tableau 5: Analyse en sous-groupe du délai de latence et de la morbidité néonatale totale en fonction de la classe de prématurité

DELAI DE LATENCE ET MORBIDITE NEONATALE EN FONCTION DE LA CLASSE DE PREMATURITE	ERYTHROMYCINE (N=99) NOMBRE (%)	AMOXICILLINE (N=161) NOMBRE (%)	P
PREMATURITE EXTREME (25 A 27SA+6JOURS)			
- NOMBRE TOTAL DE PATIENTES	11	49	
- DELAI DE LATENCE μ , SD (JOURS)	5,7, +/- 4,8	14,9, +/- 11,6	0,0062
- MORBIDITE NEONATALE :			
> AUCUNE	0(0)	1(2)	
> TOTALE (MODEREE + SEVERE)	11 (100)	48 (98)	0,618
GRANDE PREMATURITE (28 A 31SA+6JOURS) :			
- NOMBRE TOTAL DE PATIENTES	37	66	
- DELAI DE LATENCE μ , SD (JOURS)	5,46, +/- 6,37	5,53, +/- 4,39	0,474
- MORBIDITE NEONATALE :			
> AUCUNE	4 (11,1)	9 (13,8)	
> TOTALE (MODEREE + SEVERE)	32 (89,9)	56 (86,2)	0,057
PREMATURITE MOYENNE (32 A 34SA+6JOURS) :			
- NOMBRE TOTAL DE PATIENTES	51	46	
- DELAI DE LATENCE μ , SD (JOURS)	3,1, +/- 2,27	3,8, +/- 2,99	0,115
- MORBIDITE NEONATALE :			
> AUCUNE	12 (23,5)	20 (44,4)	
> TOTALE (MODEREE + SEVERE)	39 (76,5)	25 (56,6)	0,054

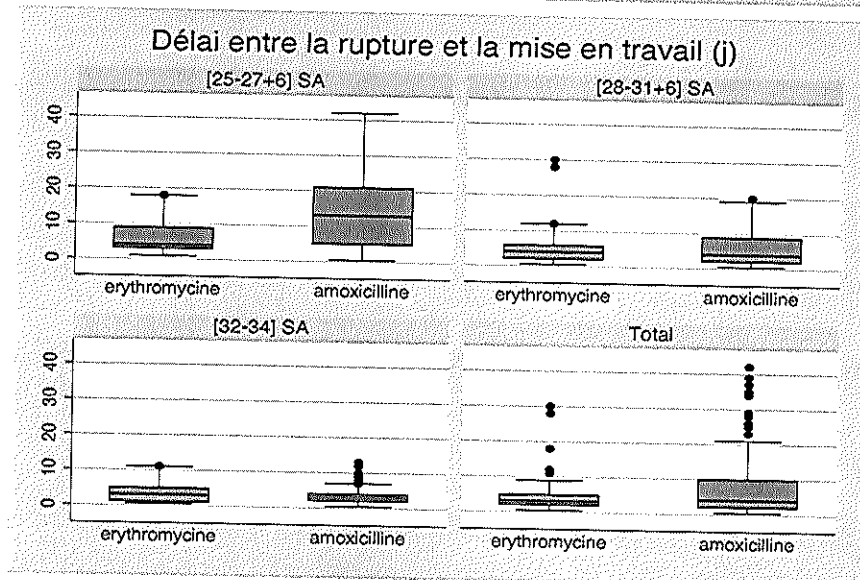


Figure 3: Délai de latence (jours) en fonction de l'antibioprophylaxie, selon la classe de prématurité lors de la RPM



III. DISCUSSION

Notre étude est la première, à notre connaissance, à avoir comparé l'impact sur le délai de mise en travail spontané, de l'Erythromycine et de l'Amoxicilline en cas de RPM avant 34 SA.

Dans cette étude le délai moyen de latence entre la RPM et la mise en travail spontanée est de 6,5 jours. Il est de 4,3 jours dans le groupe Erythromycine et de 7,9 jours dans le groupe Amoxicilline ($p=0,0001$). Le délai de latence est inversement proportionnel à l'âge gestationnel à la rupture (facteur de 4). L'Amoxicilline permet un allongement significatif de la grossesse avant 28 SA ($p=0,0062$). La morbidité maternelle n'est significativement pas différente entre les deux groupes.

L'infection étant responsable de 50% des accouchements prématurés (20), on comprend l'intérêt d'une antibioprophylaxie dans la prise en charge prénatale des RPM (17) afin de permettre le prolongement de la grossesse mais aussi de réduire la morbidité néonatale (20). Si cet intérêt n'est plus à démontrer, le choix de l'antibiothérapie à mettre en place est moins bien défini. Notre étude a comparé les deux principales antibiothérapies prophylactiques étudiées dans la littérature. Celles-ci ont souvent été comparées (seules ou associées) à un groupe contrôle, à un placebo, ou à un autre antibiotique (Amoxicilline-Acide clavulanique, Piperacilline, Clarithromycine, Céfazoline...) (13,16,21,22), mais aucune étude ne les a comparé entre elles, ni en rétrospectif, ni en prospectif.

Une méta-analyse de Mercer et al. (16) de 2012 a repris tous les essais prospectifs comparant une antibiothérapie à large spectre (voie intraveineuse ou per os) à un groupe contrôle ou à un placebo. Cette méta-analyse nous montre que l'antibiothérapie prophylactique permet d'améliorer la période de latence sans augmentation du taux de chorioamniotite, de césarienne ou d'endométrite du post partum. Elle conclut à une diminution du taux de morbidité néonatale âge-gestationnel dépendant (détresse respiratoire, hémorragie intra-ventriculaire), ainsi qu'une diminution du taux de sepsis néonatal en comparaison à un placebo. Les deux principales études initiatrices de l'impact de l'antibioprophylaxie dans les RPM avant 34 SA, Mercer et al. (23) et l'essai randomisé ORACLE I de Kenyon et al. (13) avaient étudié en priorité l'impact des antibiotiques sur la morbidité néonatale. Elles ont montré que l'Erythromycine (versus placebo) permettait de diminuer le recours néonatal en oxygène, et lorsqu'elle était associée à l'Amoxicilline il existait une diminution du taux de détresses respiratoires, de bronchodysplasies et de chorioamniotites.

Une autre méta-analyse de la Cochrane de 2013 de Kenyon et al. (17) a repris les essais thérapeutiques randomisés versus placebo (Amoxicilline, Erythromycine, Amoxicilline-Acide clavulanique). Elle a étudié comme critère de jugement principal la morbidité maternelle



et néonatale. Elle a montré une diminution significative du taux de chorioamniotite, ainsi qu'une réduction significative de certains marqueurs de morbidité néonatale (infection néonatale, utilisation du surfactant et de l'oxygène) avec l'utilisation de l'Erythromycine et de l'Amoxicilline (versus placebo). Contrairement à l'Acide clavulanique dont l'utilisation reste très controversé, et qui ne serait plus à utiliser du fait de l'augmentation significative d'entérocolite ulcéro-nécrosante (17).

Nos résultats montrent un taux de césarienne significativement plus élevé dans le groupe Erythromycine, ($p=0,0045$), sans différence sur le taux de chorioamniotite, ou encore d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, qui sont les indications principales de césariennes dans ce contexte. Ce résultat pourrait être expliqué par la différence de prise en charge des accouchements par le siège entre les deux établissements concernés. En ce qui concerne la morbidité néonatale elle tend à être significativement plus élevée avec l'Erythromycine après 28 SA.

La plupart des études (comme nous le montrent les méta-analyses citées précédemment) n'étudient le délai de latence qu'en critère secondaire. Dans notre étude nous avons décidé de l'étudier en critère de jugement principal. Il est intéressant d'étudier quelle antibiothérapie prophylactique permet de prolonger la grossesse, afin de permettre une diminution de la morbidité néonatale âge-gestationnel dépendant.

Ici, le délai de latence est trois fois plus long lorsque la RPM a lieu avant 28 SA dans le groupe Amoxicilline. Pour les RPM au-dessus de 32 SA, aucune antibiothérapie n'est supérieure sur le délai de latence, mais l'Amoxicilline a tendance à diminuer la morbidité néonatale sans être toutefois significative. Aucune supériorité n'est retrouvée quant à la morbidité maternelle et au taux de chorioamniotite dans les deux groupes. Le délai moyen de latence est de 6,5 jours. Dans l'étude de Mercer et al. (23) il était de 6,1 jours. Une autre étude, celle de Lewis et al. (24) a étudié la durée nécessaire de l'antibiothérapie prophylactique, entre 3 et 7 jours. Cet essai randomisé de 84 patientes a étudié le délai de latence comme critère de jugement principal, l'antibiothérapie utilisée était une association Amoxicilline-Sulbactam. Le délai moyen de latence était compris entre 8,9 et 9,5 jours, ce qui est supérieur à notre étude. L'essai ORACLE I (13) montrait que l'Erythromycine versus placebo permettait de retarder significativement une mise en travail de 48 heures, mais pas au-delà de 7 jours, alors que l'Amoxicilline le permettait.

La Haute Autorité de Santé recommande en 2001 la mise en place d'une antibiothérapie prophylactique à large spectre lors de la RPM, avec arrêt de celle-ci lorsque les prélèvements reviennent négatifs. Elle précise que l'Amoxicilline est l'antibiothérapie de choix et qu'en cas d'allergie les céphalosporines sont à préférer aux macrolides (10). Les



principes de couverture de l'antibiothérapie à mettre en place concernent les germes en cause dans les RPM et dans les infections materno-fœtales (IMF). Il s'agit en priorité du streptocoque B, et des bacilles gram négatifs (*Escherichia Coli*) responsables des IMF les plus graves. Mais il est aussi nécessaire de couvrir les germes bacilles gram positifs ou encore les germes intracellulaires tels que *Ureaplasma urealyticum* ou le *Chlamydiae* (25). Pour les deux antibiothérapies étudiées dans notre étude il existe des inconvénients. En effet l'Amoxicilline ne couvre pas les germes intracellulaires, mais ceux-ci sont peu responsables d'IMF, et l'Erythromycine présente une moins bonne pénétrance dans le liquide amniotique ou dans la filière génitale que les pénicillines (26).

Un autre problème se pose dans le choix de cette antibiothérapie ; celui de l'émergence croissante des germes résistants aux antibiotiques. Ces résistances sont souvent observées dans les infections néonatales dont les enfants ont été exposés *in utero* à certaines antibiothérapies. Lorsque ces infections sont la conséquence de ces germes résistants, la mortalité néonatale est plus importante (27,28).

Entre 19 et 44% des patientes reçoivent une antibiothérapie durant leur grossesse (29), même si les molécules utilisées ne sont pas tératogènes et que certaines permettent un bénéfice à court terme, certaines entraîneraient des effets indésirables à long terme sur les enfants exposés *in utero*. C'est le cas de l'Erythromycine et des macrolides en général. Les suites des essais randomisés ORACLE I et II de Kenyon et al. (13,30) se sont intéressées au devenir à long terme des enfants issus d'une grossesse dont la mère avait reçu une antibiothérapie prophylactique. Oracle I a étudié l'intérêt de celle-ci (Erythromycine, Amoxicilline-Acide Clavulanique, ou les deux) versus placebo chez les patientes avec RPM avant terme, et ORACLE II chez les patientes présentant un travail prématuré à membranes intactes. Un suivi à 7 ans de ces deux cohortes (ORACLE I et II) ainsi qu'un suivi à 11 ans pour ORACLE I ont été réalisés. L'essai de Kenyon et al. en 2008 (31) montrait que l'exposition à l'Erythromycine (seule et associée à l'Amoxicilline-Acide Clavulanique) lors d'un travail prématuré à membranes intactes entraînerait une augmentation des atteintes fonctionnelles (sensation, mobilité, émotion, cognition, hygiène, douleur) selon la classification du MAHS system (Multiattribute health status) (32) chez ces enfants, mais aussi une augmentation du risque d'infirmité motrice cérébrale (« cerebral palsy ») et d'épilepsie. Cette conclusion est retrouvée dans l'étude de Meeraus et al. (29), avec un risque deux fois plus élevé d'épilepsie dans l'enfance avec l'Erythromycine comparée aux pénicillines.

Une étude de Kenyon et al. (33) ainsi qu'une étude de Marlow et al. (34) ont repris la cohorte de l'essai ORACLE I (RPM). Elles ont montré que les antibiothérapies telles que l'Erythromycine ou l'Amoxicilline-Acide clavulanique en cas de RPM n'étaient pas associées à une augmentation de risque des troubles fonctionnels chez l'enfant, avec aucune différence



sur les aptitudes cognitives (mathématiques, langage...) de ces enfants après 11 années de suivi (34). Ces conclusions étaient différentes de celles réalisées dans le travail prématuré à membranes intactes.

Même si elles ont des conclusions différentes, ces études nous montrent que l'utilisation d'antibiothérapie durant la grossesse n'est pas sans risque pour l'enfant exposé *in utero* et qu'une attention particulière est à donner à l'Erythromycine et aux macrolides en général. L'Erythromycine avait été mise en place préférentiellement dans notre service après étude rétrospective des IMF. L'analyse bactériologique chez les nouveau-nés montrait une équivalence de spectre d'action des deux antibioprophyaxies (Amoxicilline et Erythromycine), avec une supériorité de l'Erythromycine par rapport aux germes intracellulaires, et avec un risque moindre pour l'Erythromycine vis-à-vis des allergies grave maternelles à l'Amoxicilline.

Notre étude qui compare l'utilisation de deux protocoles d'antibiothérapie est rétrospective. Elle expose donc à différents biais.

La puissance aurait pu être plus élevée si les patientes dont le travail était déclenché ou l'accouchement programmé par une césarienne n'avaient pas été exclues de l'analyse, soit 46 patientes (21 patientes dans le groupe Erythromycine et 25 patientes dans le groupe Amoxicilline). Mais le critère principal de jugement ne concernant que les patientes dont la mise en travail était spontanée, nous avons exclu celles dont l'antibiothérapie a été le plus efficace, étant parvenues à la date d'accouchement souhaitée.

Il est à noter que seulement 5% des dossiers étudiés ont été inexploitable, ils concernent le CHU de Nice où certains dossiers de patientes retransférées dans leur maternité d'origine n'ont pas pu être récupérés.

Il existe un biais de sélection avec un déséquilibre entre les deux populations. Le groupe Amoxicilline comporte un effectif qui est 1,61 fois plus important que le groupe Erythromycine. De plus il existe un déséquilibre au niveau de l'âge gestationnel à la rupture, avec une répartition de l'échantillon plus homogène dans le groupe Amoxicilline (30,4% pour la prématurité extrême, 41% pour la grande prématurité et 28,6% pour la prématurité moyenne), alors que la moitié de l'échantillon du groupe Erythromycine se situe au-dessus de 32 SA. Ce déséquilibre réalise aussi un biais de confusion pour la comparaison de la morbidité néonatale, avec un âge gestationnel à la rupture et donc à l'accouchement moyen plus élevé dans le groupe Erythromycine. Les analyses en sous-groupe selon les classes de prématurité nous ont permis de pallier à ces biais.

Cette étude ainsi que les effets potentiellement délétères de l'Erythromycine avancés par la littérature sont donc en faveur de la prescription d'Amoxicilline comme antibiothérapie prophylactique dans les RPM, mais son spectre d'action et l'émergence des germes résistants



à ce traitement portent à réfléchir à la mise en place d'une bi-antibiothérapie prophylactique ou d'une antibiothérapie prophylactique à plus large spectre de type céphalosporines. Un essai prospectif, randomisé permettrait de répondre à ces questions.



CONCLUSION

Notre étude montre qu'il existe une supériorité de l'Amoxicilline sur l'Erythromycine dans le prolongement de la grossesse après RPM et particulièrement entre 25 et 28 SA. Après 32 SA, la morbidité néonatale a tendance à être diminuée avec l'Amoxicilline. Ces conclusions et la littérature justifient à ce jour d'utiliser l'amoxicilline en première intention.



Références bibliographiques

- [1] J.-C. Pasquier, « Rupture prématurée des membranes avant 34 semaines d'aménorrhée », *Encycl Med Chir*, vol. 5, n° 72, p. 10, 2002.
- [2] E. Lorthe *et al.*, « Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study », *The Journal of Pediatrics*, janv. 2017.
- [3] T. A. Manuck, C. C. Maclean, R. M. Silver, et M. W. Varner, « Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 201, n° 4, p. 414.e1-6, oct. 2009.
- [4] J.-C. Pasquier et M. Doret, « Les complications et la surveillance pendant la période de latence après une rupture prématurée des membranes avant terme : mise au point », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 37, n° 6, p. 568-578, oct. 2008.
- [5] P. S. Ramsey, J. M. Lieman, C. G. Brumfield, et W. Carlo, « Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, n° 4, p. 1162-1166, avr. 2005.
- [6] D. M. Nelson, L. E. Stempel, et F. P. Zuspan, « Association of prolonged, preterm premature rupture of the membranes and abruptio placentae », *J Reprod Med*, vol. 31, n° 4, p. 249-253, avr. 1986.
- [7] S. Parry et J. F. Strauss, « Premature rupture of the fetal membranes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, n° 10, p. 663-670, mars 1998.
- [8] B. M. Mercer et K. L. Arheart, « Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes », *Lancet*, vol. 346, n° 8985, p. 1271-1279, nov. 1995.
- [9] C. Couteau, J.-B. Haumonté, F. Bretelle, M. Capelle, et C. D'Ercole, « Pratiques en France de prise en charge des ruptures prématurées des membranes », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 42, n° 1, p. 21-28, févr. 2013.
- [10] P. Merviel, « Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce », *Gynécol Obstét Fertil*, vol. 29, p. 34045, 2001.
- [11] « Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes », *Obstet Gynecol*, vol. 122, n° 4, p. 918-930, oct. 2013.
- [12] C. Ratha et J. Gupta, « Labour and Delivery: Answers and Explanations », in *SBA and EMQs for MRCOG II*, Springer, 2016, p. 245-269.
- [13] S. L. Kenyon, D. J. Taylor, W. Tarnow-Mordi, et others, « Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial », *The Lancet*, vol. 357, n° 9261, p. 979-988, 2001.
- [14] B. M. Mercer, T. L. Carr, D. D. Beazley, D. T. Crouse, et B. M. Sibai, « Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis », *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 181, n° 4, p. 816-821, 1999.
- [15] H. M. Ehrenberg et B. M. Mercer, « Antibiotics and the management of preterm



- premature rupture of the fetal membranes », *Clinics in perinatology*, vol. 28, n° 4, p. 807–818, 2001.
- [16] B. Mercer, « Antibiotics in the Management of PROM and Preterm Labor », *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, vol. 39, n° 1, p. 65-76, mars 2012.
- [17] S. Kenyon, M. Boulvain, et J. P. Neilson, « Antibiotics for preterm rupture of membranes », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, 2013.
- [18] M. H. Yudin *et al.*, « Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 31, n° 9, p. 863-867, 868-874, sept. 2009.
- [19] G. Ducarme, J.-F. Hamel, P.-E. Bouet, G. Legendre, L. Vandenbroucke, et L. Sentilhes, « Maternal and Neonatal Morbidity After Attempted Operative Vaginal Delivery According to Fetal Head Station », *Obstetrics & Gynecology*, vol. 126, n° 3, p. 521-529, sept. 2015.
- [20] C. E. Hutzal *et al.*, « Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 199, n° 6, p. 620.e1-620.e8, déc. 2008.
- [21] J. Owen, L. J. Groome, et J. C. Hauth, « Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 169, n° 4, p. 976-981, oct. 1993.
- [22] B. M. Mercer, M. L. Moretti, R. R. Prevost, et B. M. Sibai, « Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 166, n° 3, p. 794-802, mars 1992.
- [23] B. M. Mercer *et al.*, « Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network », *JAMA*, vol. 278, n° 12, p. 989-995, sept. 1997.
- [24] D. F. Lewis *et al.*, « Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: Are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 188, n° 6, p. 1413-1417, juin 2003.
- [25] F. Goffinet, « Antibiothérapie anténatale et perpartum en cas de rupture prématurée des membranes », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, n° 28, p. 650-659, 1999.
- [26] A. Philipson, « Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour », *Clin Pharmacokinet*, vol. 4, n° 4, p. 297-309, août 1979.
- [27] R. K. Edwards, P. Clark, C. L. Siström, et P. Duff, « Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens », *Obstetrics & Gynecology*, vol. 100, n° 3, p. 534–539, 2002.
- [28] A. Schuchat *et al.*, « Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study », *Pediatrics*, vol. 105, n° 1 Pt 1, p. 21-26, janv. 2000.
- [29] W. H. Meeraus, I. Petersen, et R. Gilbert, « 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*, vol. 10, n° 3, p. e0122034, 2015.



- [30] S. L. Kenyon, D. J. Taylor, W. Tarnow-Mordi, et ORACLE Collaborative Group, « Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group », *Lancet*, vol. 357, n° 9261, p. 989-994, mars 2001.
- [31] S. Kenyon *et al.*, « Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial », *The Lancet*, vol. 372, n° 9646, p. 1319–1327, 2008.
- [32] S. Saigal *et al.*, « Comprehensive assessment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: comparison with a reference group », *The Journal of pediatrics*, vol. 125, n° 3, p. 411–417, 1994.
- [33] S. Kenyon *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*, vol. 372, n° 9646, p. 1310-1318, oct. 2008.
- [34] N. Marlow *et al.*, « The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav », *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, août 2016.



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Antibiothérapie prophylactique lors de la rupture prématurée des membranes entre 25 et 33 semaines d'aménorrhée et 6 jours.

Résumé :

Objectif : Le but de notre étude est de comparer le prolongement de la grossesse après rupture prématurée des membranes (RPM) entre 25 et 33 semaines d'aménorrhée (SA) et 6 jours, en fonction de deux antibioprofylaxies, soit l'Amoxicilline et l'Erythromycine.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique comparative sur les maternités de Nice et de Limoges, en comparant le délai de latence entre la rupture et la mise en travail spontanée avec deux protocoles d'antibiothérapie différents (Amoxicilline, Erythromycine). Les morbidités maternelle et néonatale ont également été étudiées.

Résultats : Nous avons inclus 260 patientes, 99 ont eu de l'Erythromycine et 161 de l'Amoxicilline. Nous avons retrouvé un délai de latence significativement plus long avec l'Amoxicilline, $p=0,0001$ (7,9 jours, contre 4,3 jours pour l'Erythromycine). L'Amoxicilline a permis un allongement significatif de la grossesse avant 28 SA ($p=0,0062$). Pour les RPM au-dessus de 32 SA, l'Amoxicilline avait tendance à diminuer la morbidité néonatale. Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux d'infection maternelle.

Conclusion : L'Amoxicilline permet d'allonger la grossesse en cas de RPM entre 25 et 33 SA et 6 jours. Les conclusions de notre étude et de la littérature justifient à ce jour d'utiliser l'amoxicilline en première intention en cas de RPM.

Mots-clés : Rupture prématurée des membranes, infection néonatale, Erythromycine, Amoxicilline

**Antibiotic prophylaxis for premature rupture of membranes between 25 and 33 weeks of amenorrhea and 6 days.
A retrospective bicentric study (Amoxicillin versus Erythromycin).**

Abstract :

Objective: Our study aims to establish whether there is a significant difference in the prolongation of pregnancy following premature rupture of the membranes (PROM) which has occurred between 25 and 33 weeks of amenorrhea and 6 days, depending on whether Amoxicillin or Erythromycin antibiotic prophylaxis is used.

Materials and methods: We performed a retrospective bicentric study of the two maternity facilities in Nice and Limoges, comparing the latency period between rupture and spontaneous labour with two different antibiotic protocols (Amoxicillin, Erythromycin). Maternal and neonatal morbidities were also investigated.

Results: We included 260 patients, 99 had Erythromycin and 161 had Amoxicillin. We found a significantly longer latency period with Amoxicillin, $p = 0.0001$ (7.9 days, compared with 4.3 days for Erythromycin). This effect was particularly seen in pregnancies of under 28 weeks gestation ($p= 0.0062$). For PROM over 32 weeks gestation, Amoxicillin tended to decrease neonatal morbidity ($p= 0,054$). There was no significant difference in the rate of maternal infection.

Conclusion: Amoxicillin prolongs the pregnancy in the case of PROM between 25 and 33 SA and 6 days. The findings of our study and literature to date justify the use of amoxicillin as a first-line treatment in cases of PROM.

Keywords : Premature rupture of membranes, neonatal infection, Erythromycin, Amoxicillin

