Infections materno-fœtales 2022

Clémence BEAURUELLE
Caroline CHARLIER Paris U Paris Cité, CNR Listeria, Hôpital Cochin Port Royal

Cas clinique #1

- Une femme de 36 ans, d'origine brésilienne, arrive de Guyane à 35 SA pour une grossesse non suivie. Elle est hospitalisée en Obstétrique pour des contractions avec un col court 12mm ouvert à un doigt. Pas de fièvre. Examen clinique par ailleurs normal.
- La MAP évolue favorablement, et les sérologies sont prélevées.

ANAES 2002

Cas clinique #1

- Sérologie Syphilis
  - TTPA (Test tréponémique) :1256 U
  - Test non tréponémique : 8 U

→Comment l'interprétez vous?

A. Infection syphilitique débutante
B. Cicatrice sérologique d'une infection guérie
C. Infection syphilitique latente tardive non traitée
D. Réaction croisée avec une leptospirose guyanaise
E. Fausse double positivité sérologique (grossesse)

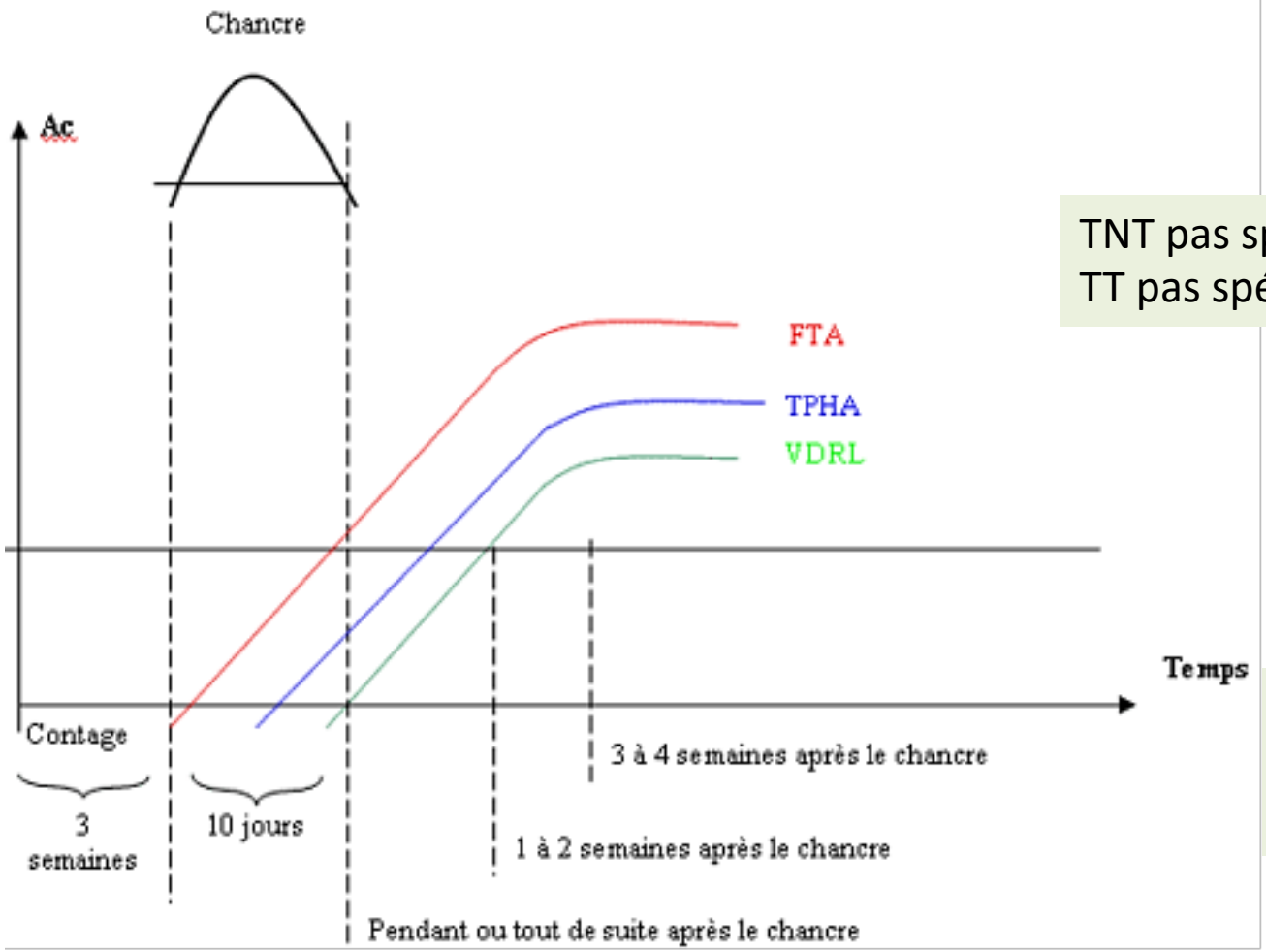
Cas clinique #1

- Sérologie Syphilis
  - TTPA (Test tréponémique) :1256 U
  - Test non tréponémique : 8 U

→Comment l'interprétez vous?

A. **Infection syphilitique débutante**
B. Cicatrice sérologique d'une infection guérie
C. **Infection syphilitique latente tardive non traitée**
D. Réaction croisée avec une leptospirose guyanaise
E. Fausse double positivité sérologique (grossesse)

Cas clinique #1



TNT peut être retardé par rapport au TT

TNT pas spécifique de *Treponema*
TT pas spécifique de T. *pallidum*

TT + à vie CICATRICE
TNT baisse dans latence
TNT monte si réinfection

Pas de différence infection
Tréponème vénérien
Tréponème non vénérien

Faux doubles positifs sont exceptionnels++++

Cas clinique #1

→Conduite à tenir ?

Sérologie de contrôle OUI/NON? DELAI SI OUI?

TRAITEMENT OUI/NON? DELAI SI OUI?

Cas clinique #1

→Conduite à tenir ?

Sérologie de contrôle immédiate

→Différencier infection ultra précoce / latente tardive

Traitement immédiat

→IM 2.4M Benzathine pénicilline

→ à renouveler selon stade de l'infection

Syphilis : la pire infection materno fœtale avec Listériose

- **80% issues défavorables de grossesse**
  - **Fausses couches 40%**
  - Prématurité
  - Infection congénitale qui est **retardée > 2ans 2/3 cas**

Syphilis : le plus vite le mieux

- **Transmission mère/enfant 3 paramètres**
  - **Anténatale à partir de 16SA et ACCOUCHEMENT**
  - **Infections précoce** = spirochétémie > tardive

Stage	Rate of transmission
Primary/ Secondary (early)	60-100%
Early latent	40%
Late latent	8-10%

Harter AJOG 1976
Fiumara
Clin Obstet Gynecol1975

  - **Traitement maternel idéalement terminé à 16SA et minimum 1 mois avant accouchement**

Carles JGOBR 2008

→ Transmission passe de 75% à 19%

Cas clinique #1

→Le pédiatre vous demande quelles sont les modalités d'évaluation de l'enfant à la naissance?

Cas clinique #1

→Le pédiatre vous demande quelles sont les modalités d'évaluation de l'enfant à la naissance?

1. Clinique : rhinorrhée/ sepsis/ SNC/RCIU
2. Sérum couplé mère/enfant (pas sang cordon)
3. (1 cotylédon → CNR pour PCR)

Situation à risque maximal de transmission
Situation à risque nul
Situation à risque minimal

RISQUE	MAX	NUL	MINIMAL
Clin	**Signes cliniques**	Examen normal	Examen normal
Traitement mat	**AUCUN OU MAUVAIS OU < 1mois avant acc**	Complet < 16 SA	COMPLET > 1 MOIS
TNT BB	+	-	**+**
TNT BB/maman	**>4**	O	<4
IgM BB	+	-	-
PCR BB	+	-	-
CAT	Rx/PL/bio **PENI G 10-14j 150.000U/kg/j**	**RIEN**	**1 IM Extencilline 50.000 U/kg 1 fois**
Surveillance	Séro 2 ans	**RIEN**	OUI

Cas clinique #2

- 30 septembre 2022
- Nolwenn, 30 ans, sans antécédent G1P0 24 SA consulte aux urgences du service d'obstétrique de Morlaix pour fièvre 38°4 avec quelques douleurs articulaires. L'examen clinique est pauvre.
- Les mouvements actifs fœtaux sont perçus.
- Pas de contraction, pas de mise en travail.
- TA 10/6 FC 90/min, température 38°5.
- La bandelette urinaire est négative.

ANAES 2002

Cas clinique #2

→L'interne d'obstétrique a prélevé un ECBU et une hémoculture, et demande s'il doit débuter un traitement antibiotique?

A. Oui
B. Non
C. Ne se prononce pas : -)

Cas clinique #2 traitement préemptif de Listériose

→La fièvre est fréquente pendant la grossesse

→La fièvre nue est rare! et évocatrice

→Listériose

→Infection virale (TORCH? Ou autre): CMV/B19

→Primo infection toxo

Pas d'adénopathie
Pas d'éruption
Pas de signe ORL/respiratoire

Cas clinique #2 traitement préemptif de Listériose

→La fièvre est fréquente pendant la grossesse

→La fièvre nue est rare! et évocatrice

→La listériose est grave

- →25% pertes fœtales
- →45% prématurité
- →6/7 enfants nés vivants sont infectés

Pas tératogène

→Le traitement maternel réduit la sévérité NN

- →OR 0.06 prélèvement central positif

Charlier LID 2017
Charlier CID 2022

Cas clinique #2 traitement préemptif de Listériose

→La fièvre est fréquente pendant la grossesse

→La fièvre nue est rare! et évocatrice

→La listériose est grave

→Le traitement maternel réduit la sévérité NN

→OR 0.06 prélèvement central positif

→Traitement préemptif amoxicilline

> 3 g/j > 5 jours

Charlier LID 2017
Charlier CID 2022
Charlier CMI 2012

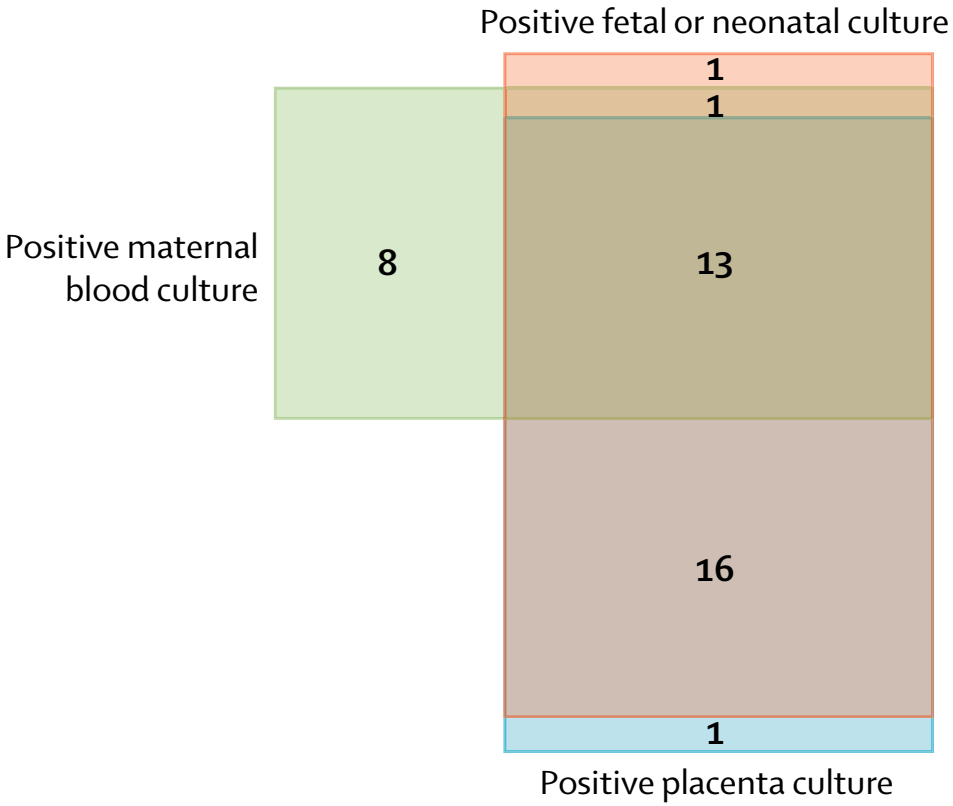
Cas clinique #2

- Nolwenn, 30 ans, sans antécédent G1P0 24 SA Fièvre nue.
- L'évolution est favorable sous amoxicilline.
- Apyrexie, poursuite de la grossesse.
- Hémoculture négative, ECBU stérile. Prélèvement vaginal négatif.
- Poursuivons nous l'amoxicilline?

ANAES 2002

Cas clinique #2

Maternal samples	
Blood	47/85 (55%)
Cervical/vaginal swab	14/54 (26%)
Infant samples	
Placenta	50/64 (78%)
Blood	31/75 (41%)
CSF	10/56 (18%)
Amniotic fluid	8/15 (53%)
Peripheral samples	
Gastric aspirate	52/67 (78%)
Anus	18/26 (69%)
Ear	26/37 (70%)
Pharynx	10/20 (50%)
Other samples†	2/2 (100%)



L'hémoculture a une sensibilité de 55%
La négativité d'une hémoculture ne permet pas d'écarter le dg
Poursuite de l'amoxicilline si pas de diagnostic différentiel

Charlier LID 2017

Cas clinique #2

- Nolwenn, 30 ans, sans antécédent G1P0 24 SA Fièvre nue.
- Place de la sérologie pour le diagnostic rétrospectif?

A. Très utile
B. Peu utile
C. Inutile
D. Ne se prononce pas

Cas clinique #2

- Nolwenn, 30 ans, sans antécédent G1P0 24 SA Fièvre nue.
- Place de la sérologie pour le diagnostic rétrospectif?

A. Très utile
B. Peu utile
C. Inutile
D. Ne se prononce pas

Peu sensible
Peu spécifique
Aucune place dans le dg
Le seul outil de dg de listériose
avant l'accouchement reste l'hémoculture maternelle

Cas clinique #3

- Agathe, née à 34 SA par voie basse, grossesse gémellaire, RPDM 23SA, PV : FC
- J8 : Dégradation clinique

→Cefotaxime + Gentamicine

→CRP, hémoculture, PL

< 5 mg/L
56 mg/L à J9

POSITIVE

Ponction lombaire

Protéinorachie : 4.5 g/L

EXAMEN DIRECT

Liquide Xanthochromique

Leucocytes *Méthode : Numération au microscope en cellule de Malassez.*	8600	/mm³
Hématies *Méthode : Numération au microscope en cellule de Malassez.*	133	/mm³
Polynucléaires neutrophiles	69	%
Eléments mononucléés	31	%

→Quelle est l'étiologie la plus probable ?

A. S. agalactiae

B. L. monocytogenes

C. S. pneumoniae

D. E. coli

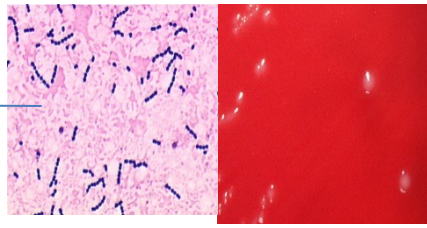
E. N. meningitidis

Méningites néonatales

- Prévalence stable : 5 / 100 000 naissances (pays développés)
- Etiologie :
  - ***S. agalactiae : 50%***
  - ***E. coli : 15%***
  - Autres BGN (4%)
  - Autres streptocoques (4%)
  - *N. meningitidis* (3%)
  - *L. monocytogenes* (1.5%)

Basmaci R, et al. Clin Infect Dis 2015; Gaschignard J et al. Pediatr Infect Dis J 2011; Okike IO et al. Clin Infect Dis 2014; Houdouin et al. 2008

Streptococcus agalactiae



- Streptocoque du groupe B (SGB)

1887 — 1938 — 1960 — 1990

Médecine vétérinaire	Médecine humaine		
Mammite bovine	sporadiques	Nouveau-né	adulte

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

Received 20 Feb 2014 | Accepted 27 Jun 2014 | Published 4 Aug 2014 | Updated 28 Jan 2015

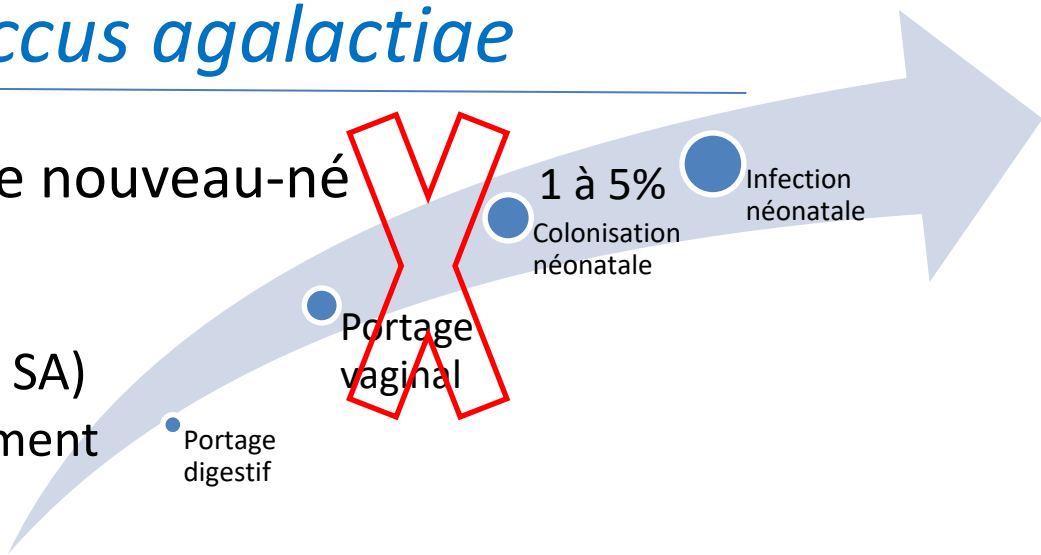
DOI: 10.1038/ncomms5544 OPEN

Streptococcus agalactiae clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline

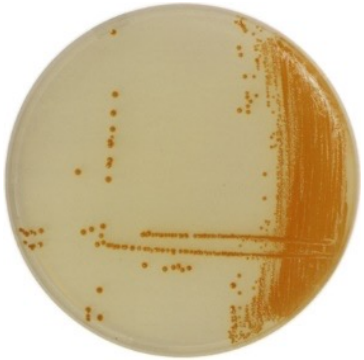
Violette Da Cunha[1,2,3,*], Mark R. Davies[4,5,*], Pierre-Emmanuel Douarre[1,2], Isabelle Rosinski-Chupin[1,2], Immaculada Margarit[6], Sebastien Spinali[7], Tim Perkins[6], Pierre Lechat[3], Nicolas Dmytruk[7], Elisabeth Sauvage[1,2], Laurence Ma[8], Benedetta Romi[6], Magali Tichit[8], Maria-José Lopez-Sanchez[1,2], Stéphane Descorps-Declere[3], Erika Souche[3], Carmen Buchrieser[2,9], Patrick Trieu-Cuot[1,10], Ivan Moszer[3], Dominique Clermont[11], Domenico Maione[6], Christiane Bouchier[8], David J. McMillan[12,13], Julian Parkhill[4], John L. Telford[6], Gordan Dougan[4], Mark J. Walker[5], The DEVANI Consortium[‡], Matthew T. G. Holden[4,†], Claire Poyart[1,7,14,15] & Philippe Glaser[1,2,3]

Streptococcus agalactiae

- Un pathogène majeur chez le nouveau-né
- Stratégie de prévention :
  Dépistage systématique (34 à 38 SA)
  - PV, par culture, sans enrichissement
  - PCR (HAS 2017)



- Prévalence : 18 % (monde), 10 à 15 % (France)
- Transitoire, intermittent, persistant

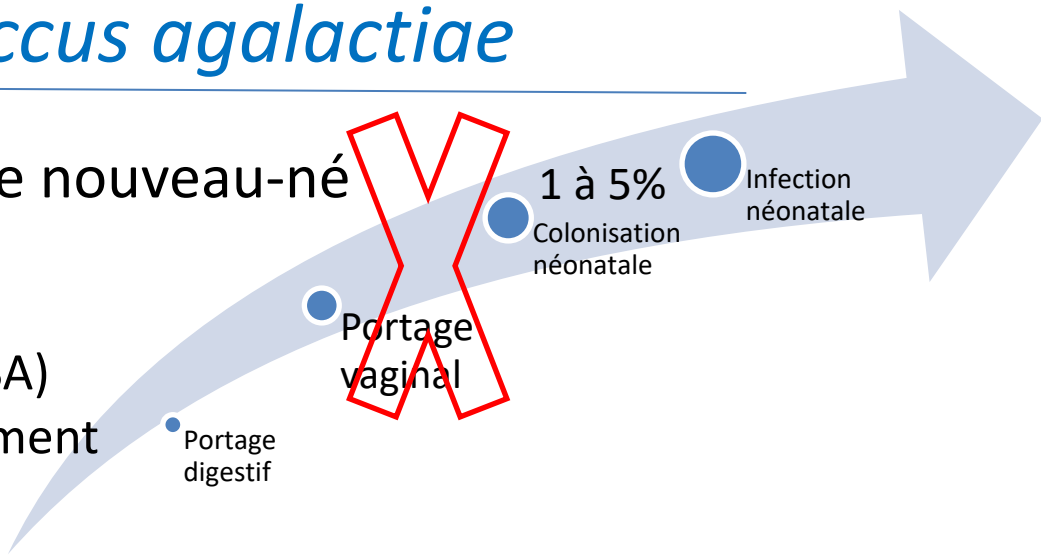


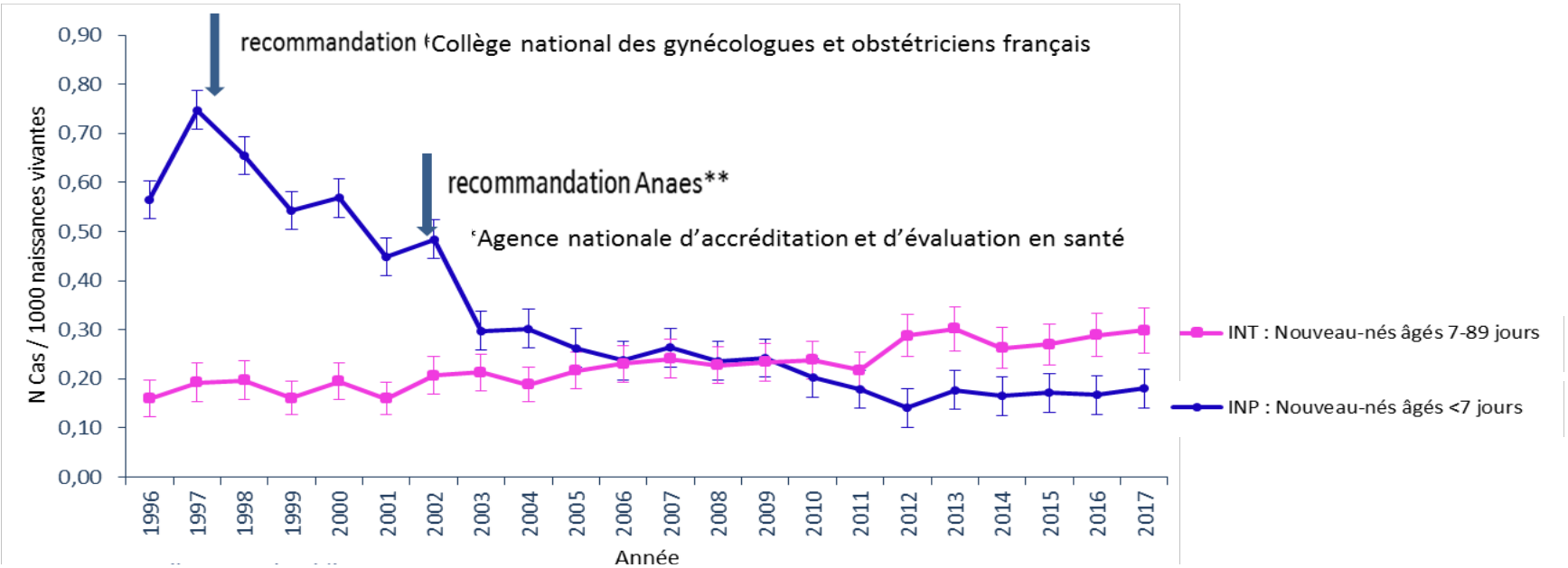
→ Antibioprophylaxie per-partum : diminuer l'inoculum bactérien

Streptococcus agalactiae

- Un pathogène majeur chez le nouveau-né
- Stratégie de prévention :

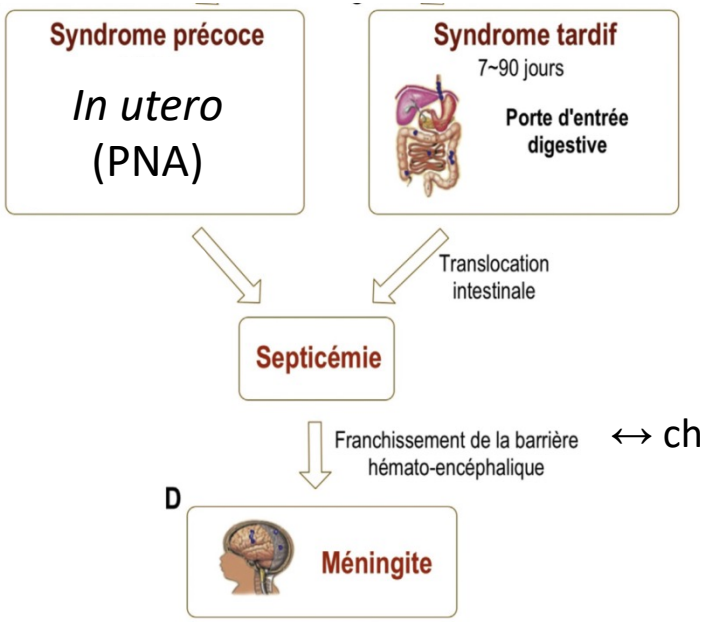
  Dépistage systématique (34 à 38 SA)
  - PV, par culture, sans enrichissement
  - PCR (HAS 2017)



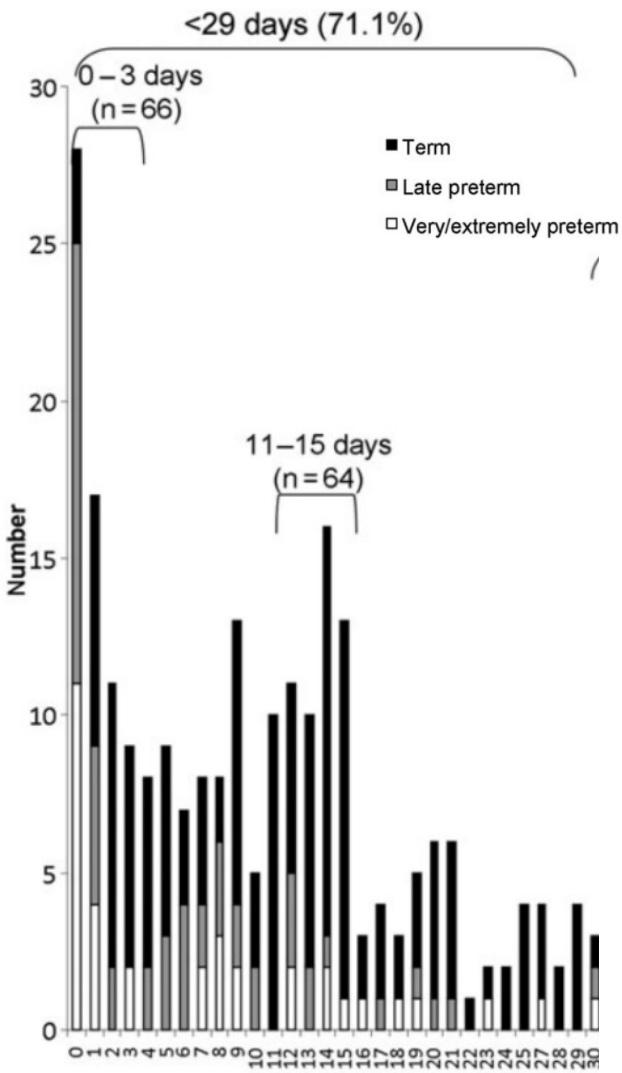


Méningites néonatales

- Nouveau-né **prématuré : *E. coli* = 1e cause (risque X 7)**
- Méningites à *E. coli* de l'enfant :
  - Nouveau-né ++ (71%)
  - 2 pics : 0-3 jours [préma]; 11-15j [terme]
- Physiopathologie :



↔ charge bactérienne



Basmaci R, et al. Clin Infect Dis 2015; Gaschignard J et al. Pediatr Infect Dis J 2011; Okike IO et al. Clin Infect Dis 2014; Houdouin et al. 2008, Bonacorsi & Bingen 2005

Cas clinique #3

- Agathe, née à **34 SA** par voie basse, grossesse gémellaire, RPDM 23SA, PV : FC

- **J9 :** Hémoculture : ***E. coli K1***

Antibiogramme

1 :Escherichia coli

	CMI (mg/l)
AMOXICILLINE (25µg)	**Résistant**
AMOXICILLINE/A.CLAV	Sensible
AMOXICILLINE/A.CLAV (Cystite)	Sensible
TICARCILLINE (75 µg)	**Résistant**
TICARCILLINE/A. CLAV (75/10µg)	Sensible
PIPERACILLINE (75 µg)	**Résistant**
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM	Sensible
CEPHALEXINE (30 µg)	Sensible
CEFOTAXIME (30 µg))	Sensible
CEFTRIAXONE (30 µg)	Sensible
CEFTAZIDIME (30 µg)	Sensible
AZTREONAM (30 µg)	Sensible
CEFEPIME (30 µg)	Sensible
IMIPENEME	Sensible
ERTAPENEME (10 µg)	Sensible
TEMOCILLINE	Sensible
GENTAMICINE (15 µg)	Sensible
TOBRAMYCINE (10 µg)	Sensible
AMIKACINE (30 µg)	Sensible
A. NALIDIXIQUE (30 µg)	Sensible
CIPROFLOXACINE (5 µg)	Sensible
LEVOFLOXACINE (5 µg)	Sensible
TRIMETHOPRIME+SULFAMETHOXAZOLE	Sensible

Ponction lombaire

EXAMEN DIRECT

Liquide Xanthochromique

Leucocytes *Méthode : Numération au microscope en cellule de Malassez.*	8600	/mm³
Hématies *Méthode : Numération au microscope en cellule de Malassez.*	133	/mm³
Polynucléaires neutrophiles	69	%
Eléments mononucléés	31	%

Rares Bacilles Gram négatif

Méthode : Recherche de bactéries par coloration de Gram.

CULTURE

1 - Culture négative à 48h

2 - Culture négative en milieu liquide à 10 jours

BACTERIOLOGIE MOLECULAIRE

Liquide céphalorachidien

PCR "universelle" (ARN 16S)

Résultat	Positif
Détection de	Escherichia coli

Cas clinique #3

→Conduite à tenir ?

- PL de contrôle OUI/NON ?

TRAITEMENT ?

- DUREE ? 2 semaines ? 3 semaines ?
- DEXAMETHASONE ?
- CIPROFLOXACINE ?

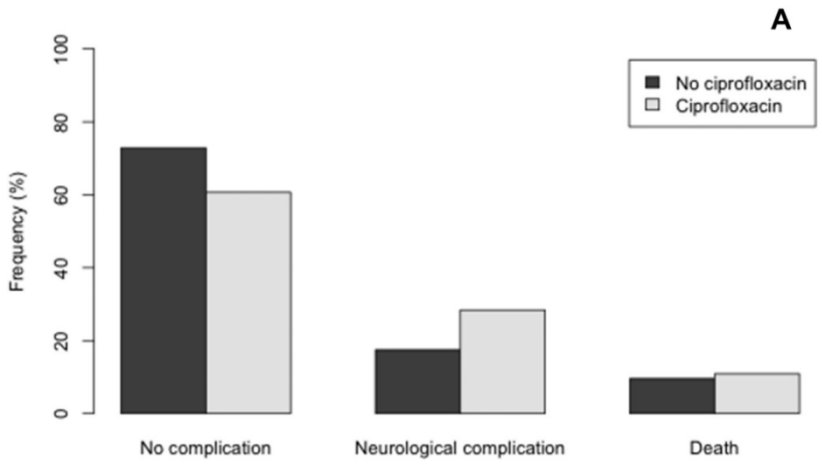
Méningites néonatales à *E. coli*

- **PL de contrôle** à 48h – 72h
  - recommandée / IDSA : conditionne la durée du traitement : 2 semaines après 1e LCS stérile ou 3 semaines (Tunkel et *al*; IDSA guidelines 2004)
  - Peu fait en pratique devant une bonne évolution clinique

- **Traitement :**
  - + **DEXAMÉTHASONE ?**

    → Très peu de données. Pas d'intérêt
  - + **CIPROFLOXACINE ?**

    → non

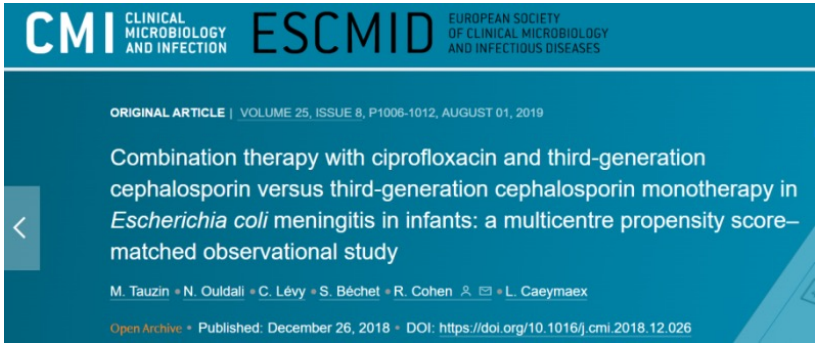


A. S. Daoud · A. Batieha · M. Al-Sheyyab · F. Abuekteish · A. Obeidat · T. Mahafza

Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis

Table 3 The outcome of neonates with bacterial meningitis in the two study groups

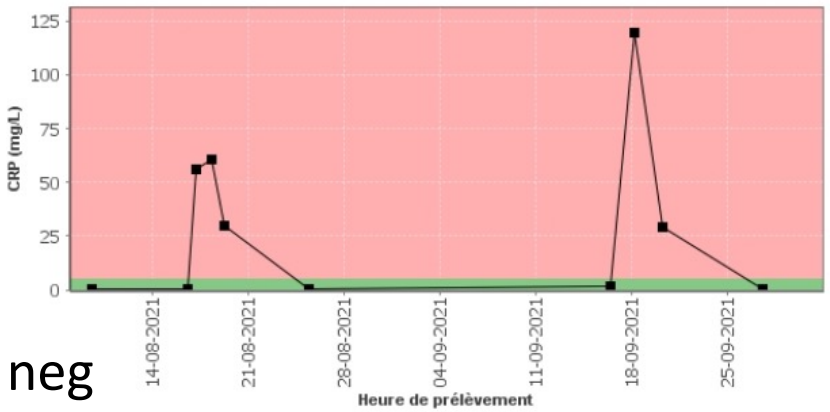
	Total	Died	Normal	Permanent CNS deficit
DM	27	6(22%)	14(70%)	6(30%)
No DM	25	7(28%)	11(61%)	7(39%)



Daoud et al. 99, Cochrane 2015; Durrmeyer , et al.. Arch Pediatr 2012, Gendrel et al. Lancet Infect Dis 2003; Tauzin M et al. Clin Microbiol Infect 2019

Cas clinique #3

- **Evolution** :
  - Pas de PL de contrôle – Claforan 21j
  - 9 jours après l'arrêt des ATB – J39 de vie (16/9): dégradation clinique, choc septique



Récidive de la méningite à *E. coli*

- Hémoculture et PL + à *E. coli* K1
- Claforan + amiklin
- PL de contrôle H48, H96, J19, J25 : culture neg

children MDPI

Case Report

Relapse of Neonatal *Escherichia coli* Meningitis: Did We Miss Something at First?

Nadja H. Vissing [1,*], Mette B. Mønster [1], Sannie Nordly [2], Gholamreza K. Dayani [3], Sofie S. Heedegaard [4], Jenny D. Knudsen [5] and Ulrikka Nygaard [1]

Méningite à *E. coli* :

- Mortalité : 10%
- Séquelles : 25- 50%
- Rechute : 2 à 21 %

} > préma

Méningites néonatales

Commensal

Pathogène

Janus

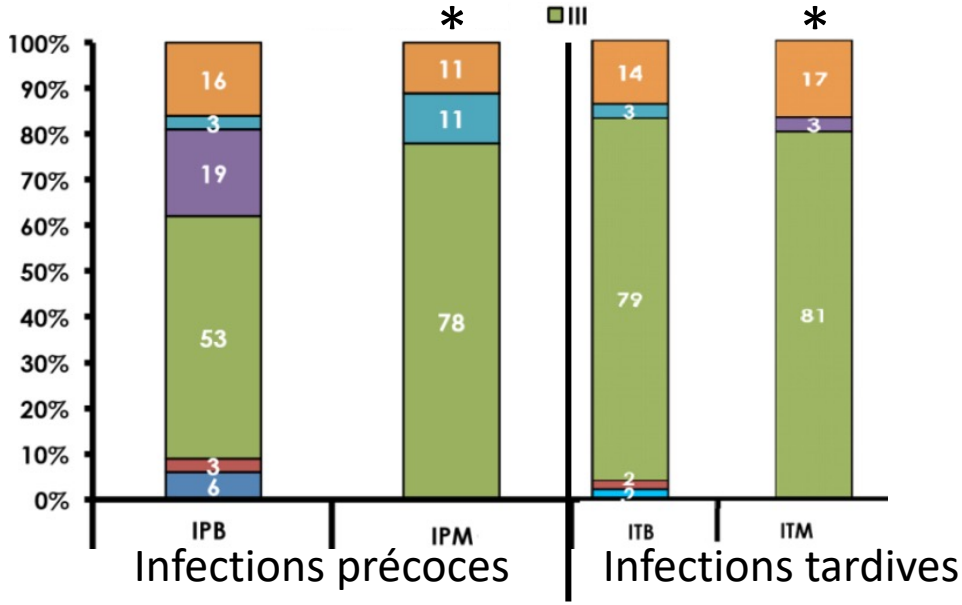
Facteurs d'hôte ?
Facteurs bactériens ?

Basmaci R, et al. Clin Infect Dis 2015; Gaschignard J et al. Pediatr Infect Dis J 2011; Okike IO et al. Clin Infect Dis 2014; Houdouin et al. 2008

Streptococcus agalactiae : phylogénie

- Sérotypage ou typage capsulaire
  - Largement utilisé
  - Antisérum / méthodes moléculaires
  - 10 sérotypes : Ia, Ib, II, **III**, IV, V, VI, VII, VIII, IX

IN tardives méningites néonatales*



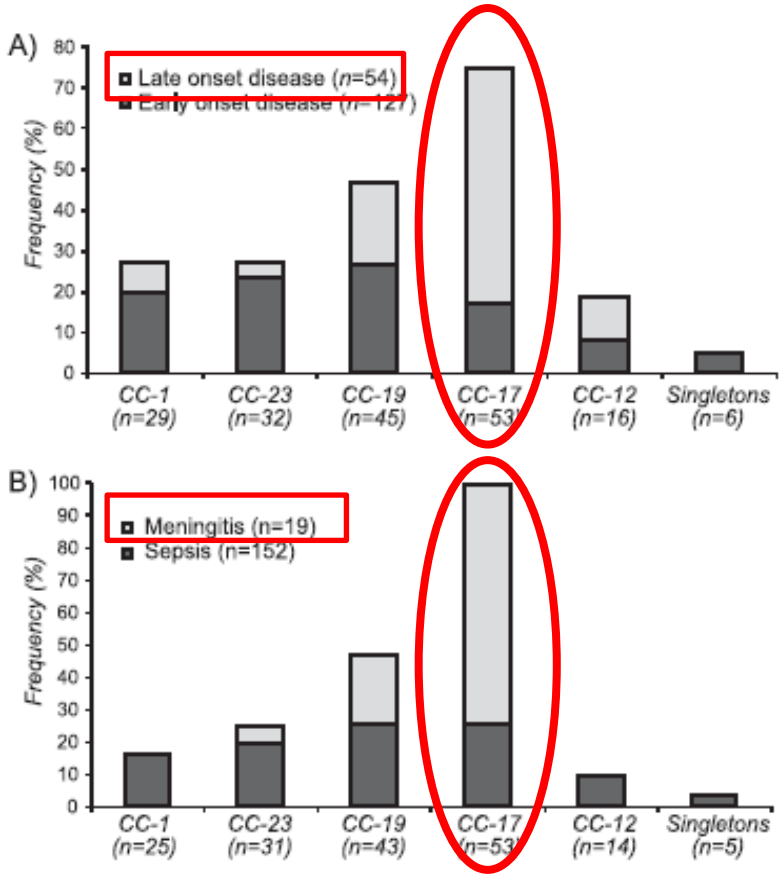
Phares et al. 2008; Edmond et al. 2012, Kwatra et al. 2016, CNR des Streptocoques 2016, Chaguza et al. 2022

Streptococcus agalactiae : phylogénie

- MLST (Multi Locus Sequence Typing)
  - 1350 ST décrits

Clone ST-17 (CC-17) =
hyper-invasif
IN tardives –
Méningites néonatales

Manning et *al.* 2009



The Journal of Clinical Investigation RESEARCH ARTICLE

CC17 group B *Streptococcus* exploits integrins for neonatal meningitis development

Romain Deshayes de Cambronne,[1] Agnès Fouet,[1] Amandine Picart,[1] Anne-Sophie Bourrel,[1,2] Cyril Anjou,[1] Guillaume Bouvier,[3] Cristina Candeias,[1] Abdelouhab Bouaboud,[1] Lionel Costa,[1] Anne-Cécile Boulay,[4] Martine Cohen-Salmon,[4] Isabelle Plu,[5] Caroline Rambaud,[6] Eva Faurobert,[7] Corinne Albigès-Rizo,[7] Asmaa Tazi,[1,2,8] Claire Poyart,[1,2,8] and Julie Guignot[1]

Adhésines spécifiques de ST17 (Srr2) ⟷ Intégrines (α5β1, αvβ3) surexprimées en périodes néonatales dans les vaisseaux cérébraux de la BHE

Jones et *al.* 2003, 2006, Bohnsack et *al.* 2008, Manning et *al.* 2009, Huber et *al.* 2011, Bisharat et *al.* 2005, Lin et *al.* 2006.

E. Coli : phylogénie

- Espèce clonale, transfert horizontaux (plasmides, PAI)
- 8 Groupes phylogénétiques (B2)
- Serotype : Somatique (LPS) (Ag O), Capsulaire (K), Flagellaire (H)
- MLST : STc 95

018:K1:H7 clone historique mondiale
045s88:K1:H7 et O1:K1:H7
(France, 25% des isolats 2004-2015) :
plasmide ps88 like (sidérophores)

Strains	141
E. coli phylogenetic group or subgroup	
A	7 (5.0)
B2 (not B2.1)	31 (22.0)
B2.1	79 (56.0)
D	24 (17.0)
O serogroup	
O1	39 (27.7)
O18	27 (19.1)
O45	16 (11.3)
O7	9 (6.4)
O2	5 (3.5)
O6	4 (2.8)
O16	4 (2.8)
O83	3 (2.1)
Uncommon[d]	34 (24.1)
Virulence determinants[b,e]	
K1 antigen[f]	207/42 (83.1)

Antigène capsulaire K1 similaire à celui de *N. meningitidis* groupe B.

Denamur et al. 2020, Houdouin et al. 2008, Basmaci R, et al. Clin Infect Dis 2015, Geslin et al. BMC 2019

E. Coli : phylogénie

- Espèce clonale, transfert horizontaux (plasmides, PAI)
- 8 Groupes phylogénétiques (B2)
- Serotype : Somatique (LPS) (Ag O), Capsulaire (K), Flagellaire (H)
- MLST : STc 95

018:K1:H7 clone historique mondiale
045s88:K1:H7 et O1:K1:H7
(France, 25% des isolats 2004-2015) :
plasmide ps88 like (sidérophores)

Aucun facteur de virulence suffisant pour expliquer la physiopathologie des méningites néonatales à *E. coli*

Facteurs d'hôte ?
Microbiote ?

Strains	141
E. coli phylogenetic group or subgroup	
A	7 (5.0)
B2 (not B2.1)	31 (22.0)
B2.1	79 (56.0)
D	24 (17.0)
O serogroup	
O1	39 (27.7)
O18	27 (19.1)
O45	16 (11.3)
O7	9 (6.4)
O2	5 (3.5)
O6	4 (2.8)
O16	4 (2.8)
O83	3 (2.1)
Uncommon[d]	34 (24.1)
Virulence determinants[b,e]	
K1 antigen[f]	207/42 (83.1)

› Cell Rep. 2021 Jun 29;35(13):109319. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109319.

Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota

Laetitia Travier [1], Mariana Alonso [2], Alessio Andronico [3], Lukas Hafner [4], Olivier Disson [1], Pierre-Marie Lledo [2], Simon Cauchemez [3], Marc Lecuit [5]

Denamur et al. 2020, Houdouin et al. 2008, Basmaci R, et al. Clin Infect Dis 2015, Geslin et al. BMC 2019

Take home messages

Infections materno-fœtales

- Suspicion listériose → maintenir amoxicilline si pas de dg alternatif
- Jamais de sérologie Listeria
- Syphilis → traiter avant 16 SA et dépister le NN par TNT BB/maman

Infections néonatales

Dépistage systématique
Sérotype III, ST-17
Amoxicilline

***1**
Préma

Cefotaxime + gentamicine
Corticoides, FQ : pas d'intérêt
Risque de récidive

MERCI DE VOTRE ATTENTION