

Chapitre 32 : GBS

Pierrette MELIN

a. Quel est le problème ?

1. Epidémiologie

- Dans tous les pays industrialisés, depuis le début des années 1970, le *Streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B (GBS) est la première cause d'infection sévère, septicémie et/ou méningite, chez les nouveau-nés. Les GBS sont aussi une cause fréquente de pneumonie néonatale. Aujourd'hui, en dépit des progrès diagnostics et thérapeutiques, ces infections néonatales restent associées à une morbidité et une mortalité importantes ^(1,2).
- En Belgique, sur base de données récentes, 1 à 2 pour mille nouveau-nés âgés de moins d'une semaine développent une infection précoce à GBS ⁽³⁾. Près de 90% de ces nouveau-nés présentent des signes d'infection systémique à la naissance ou endéans les premières 24 heures de vie ^(1,2).
- Trois quarts des infections précoces se présentent chez des enfants nés à terme bien que l'incidence soit beaucoup plus élevée chez les nouveau-nés prématurés ou de faible poids.

2. Facteurs de risque

- **Les femmes susceptibles** d'avoir un enfant qui développe une infection précoce à GBS sont colonisées au niveau génital par GBS au moment de l'accouchement. Les facteurs ajoutés suivants peuvent augmenter la vulnérabilité de leur enfant à l'infection: l'accouchement d'un enfant précédent qui a développé une infection invasive à GBS, une bactériurie à GBS identifiée pendant la grossesse en cours, un accouchement avant 37 semaines, la rupture prolongée de la poche des eaux (\geq à 18 H) et enfin la fièvre (\geq à 38°C) au cours du travail ⁽⁴⁻⁷⁾.
- **Test de susceptibilité** : le dépistage des patientes à risque est réalisé par culture à la recherche d'une colonisation vagino-rectale par GBS, à 35-37 semaines de gestation, chez TOUTES les femmes enceintes. Un frottis positif constitue un risque majeur.

3. Agent étiologique

- Les GBS sont des bactéries commensales du tractus intestinal (réservoir principal) et des voies génitales ⁽²⁾.
- Le taux de colonisation varie selon les groupes ethniques, les conditions socio-culturelles, les localisations géographiques et l'âge. Actuellement, en Belgique, la prévalence de colonisation recto-vaginale chez la femme enceinte varie entre 20 et 30%.

4. Retentissements

Problèmes pour le bébé

Transmission materno-foetale. La colonisation des nouveau-nés résulte d'une transmission verticale du GBS de la mère, soit dans l'utérus par propagation ascendante à partir du vagin ou au cours du passage par la filière pelvienne ou encore par inhalation du liquide amniotique infecté ⁽⁸⁾. La transmission se produit habituellement après la rupture des membranes, mais elle est également possible à travers des membranes intactes. La probabilité de la transmission est d'autant plus grande que l'inoculum génital à l'accouchement est élevé. De 40 à 60% des nouveau-nés de mères porteuses de GBS seront transitoirement colonisés au niveau cutanéomuqueux.

Transmission horizontale. Le dernier mode d'acquisition, le plus souvent rencontré dans l'infection tardive, est la transmission horizontale après la naissance par contact avec la mère, le personnel médical ou une autre personne colonisée ou transitoirement contaminée (hygiène des mains insuffisante).

Signes cliniques

L'infection néonatale causée par le GBS présente une distribution bimodale selon l'âge de la survenue de l'infection. Les syndromes d'infection précoce (0-6 jours de vie) et d'infection tardive (7 jours à 3 mois) diffèrent par la présentation clinique, le pronostic, les caractéristiques épidémiologiques et la pathogénèse ⁽⁹⁾.

L'infection précoce. Elle se produit typiquement après une transmission verticale materno-foetale. La grande majorité des enfants colonisés à la naissance restera asymptomatique, mais 2 à 4% évolueront en quelques heures de vie vers une infection sévère, la plupart étant déjà infectés voire malades à la naissance.

- Les présentations cliniques habituelles sont la septicémie sans foyer et la pneumonie, éventuellement accompagnée d'une méningite (10 à 15 % des cas). L'infection précoce peut être caractérisée par le développement rapide d'une détresse respiratoire sévère, d'une septicémie avec état de choc, d'une coagulation intravasculaire disséminée et par une défaillance des organes vitaux.
- Si la mortalité est globalement inférieure à 10 % chez les enfants nés à terme, on l'estime encore à 40 % chez les prématurés ^(2,10).

L'infection tardive. Elle résulte principalement d'une transmission horizontale du GBS. Elle affecte le plus souvent des enfants en bonne santé. Environ la moitié des cas a une mère porteuse de GBS.

- Elle est caractérisée par de la fièvre, une bactériémie (55%) et souvent une méningite (35%). L'arthrite septique, l'ostéomyélite (5%) et la cellulite (2%) sont d'autres localisations de cette forme.
- La mortalité résultant de cette forme est moindre que celle observée dans l'infection précoce, mais des séquelles neurosensorielles majeures sont fréquentes. Son incidence est d'environ 0,5 cas pour 1000 naissances vivantes ^(9,11).

Prévention de la transmission verticale materno-foetale. A l'admission des parturientes GBS positives, l'administration intra-veineuse de pénicilline (ou antibiotique alternatif en cas d'allergie à la pénicilline) au moins 4 heures avant l'accouchement prévient efficacement la transmission verticale du GBS ⁽¹⁾.

Problèmes pour la mère

- La colonisation par GBS est généralement asymptomatique et seuls des examens bactériologiques permettent d'identifier le portage. Cette colonisation est dynamique : elle peut être chronique, transitoire ou intermittente. La densité de colonisation varie également au cours du temps.
- Les GBS peuvent être responsables de différentes infections chez la femme enceinte : infection du tractus urinaire (habituellement bactériurie asymptomatique), pyélonéphrite, infection intra-amniotique (chorioamniotite), infections des plaies associées à l'accouchement par césarienne ou à l'épisiotomie, endométrite (souvent avec bactériémie), sepsis puerpéral et parfois méningite, thrombophlébite septique, ou autres manifestations graves. Les endométrites streptococciques sont parfois compliquées par la stérilité. Les GBS sont certainement responsables de 15-25 % des fièvres puerpérales avec ou sans bactériémie. La relation entre la colonisation vaginale par GBS et un travail ou une rupture de poche prématurée semble exister, mais elle est complexe et difficile à évaluer. Peu d'études ont été consacrées aux avortements spontanés et morts *in utero* ^(2,9).

b. Les tests

1. Nature des tests

Culture de dépistage de colonisation par GBS. L'objectif du dépistage de la colonisation par GBS pendant chaque grossesse est de prédire le statut de colonisation vaginale de la patiente à l'accouchement. Les sites prélevés et la méthode de mise en culture sont critiques pour un dépistage optimal et le moment choisi affectera la valeur prédictive de la colonisation à l'accouchement (tableau 1) ⁽³⁾.

Tableau 1: Conditions recommandées pour le dépistage prénatal de colonisation par GBS

QUAND	Faire les prélèvements à 35-37 semaines de gestation.
QUI	TOUTES les femmes enceintes à ce stade de la grossesse sauf si bactériurie à GBS durant la grossesse en cours ou antécédent d'un enfant avec une septicémie néonatale à GBS, cas pour lesquels une antibiothérapie prophylactique sera administrée systématiquement à l'accouchement.
QUEL ECHANTILLON	Frottis vaginal : tiers inférieur du vagin + frottis rectal .
MATERIEL	Un (ou deux) écouvillon(s) pour les deux sites de prélèvement placés dans un milieu de transport non nutritif (par ex. milieu d'Amies ou de Stuart sans charbon).
CONSERVATION & TRANSPORT	Transfert des échantillons au laboratoire le jour même. En cas de retard, maintien des échantillons au réfrigérateur (2 à 8°C), au maximum 48 h.
DEMANDE D'ANALYSES	Demande claire d'une culture de "Dépistage des GBS". Communication de l'adresse de l'institution prévue pour l'accouchement.
METHODE DE CULTURE	Enrichissement sélectif en bouillon de Lim suivi par une mise en culture sur milieux sélectifs différentiels de type Granada ou chromogène.

2. Attitude en cas de dépistage positif ^(3, 12)

- **Ne pas traiter pendant la grossesse** (si la colonisation est asymptomatique).
- **Informers les femmes enceintes** du résultat de leur test de dépistage et de l'antibioprophylaxie recommandée.
- Prévoir l'**administration intraveineuse d'une antibioprofylaxie intrapartum**. Si nécessaire, établir le type de risque d'allergie à la pénicilline et le choix de l'antibiotique approprié.

c. La prévention

Actuellement

- L'administration IV de pénicilline G intra-partum aux parturientes colonisées par GBS réduit la transmission verticale materno-foetale et l'incidence de l'infection périnatale précoce à GBS ^(1,12,13). Pour atteindre l'efficacité la plus élevée, l'antibioprophylaxie doit être administrée au moins 4 heures avant l'accouchement. Cependant l'administration maternelle de pénicilline (ou d'ampicilline) devrait être

tentée même si l'accouchement est imminent, parce que les concentrations bactéricides de ces antibiotiques peuvent être atteintes dans le sang maternel ou fœtal endéans les 5 minutes suivant l'administration ⁽¹⁴⁾.

- L'efficacité attendue de cette antibioprofylaxie est la prévention de 70 à 75% des cas mais jamais de 100% ; des cas échapperont toujours avec ce type de prévention.
- Secondairement, l'antibioprofylaxie réduit aussi la morbidité maternelle périnatale⁽¹¹⁾.
- Tant la pénicilline G que l'ampicilline ont été recommandées, bien que la première soit préférable en raison de son spectre d'activité plus étroit (d'autres antibiotiques sont administrés en cas d'allergie à la pénicilline, cf. tableau 2).
- Le défi de cette stratégie de prévention est l'identification des patientes candidates à l'antibioprofylaxie intrapartum.

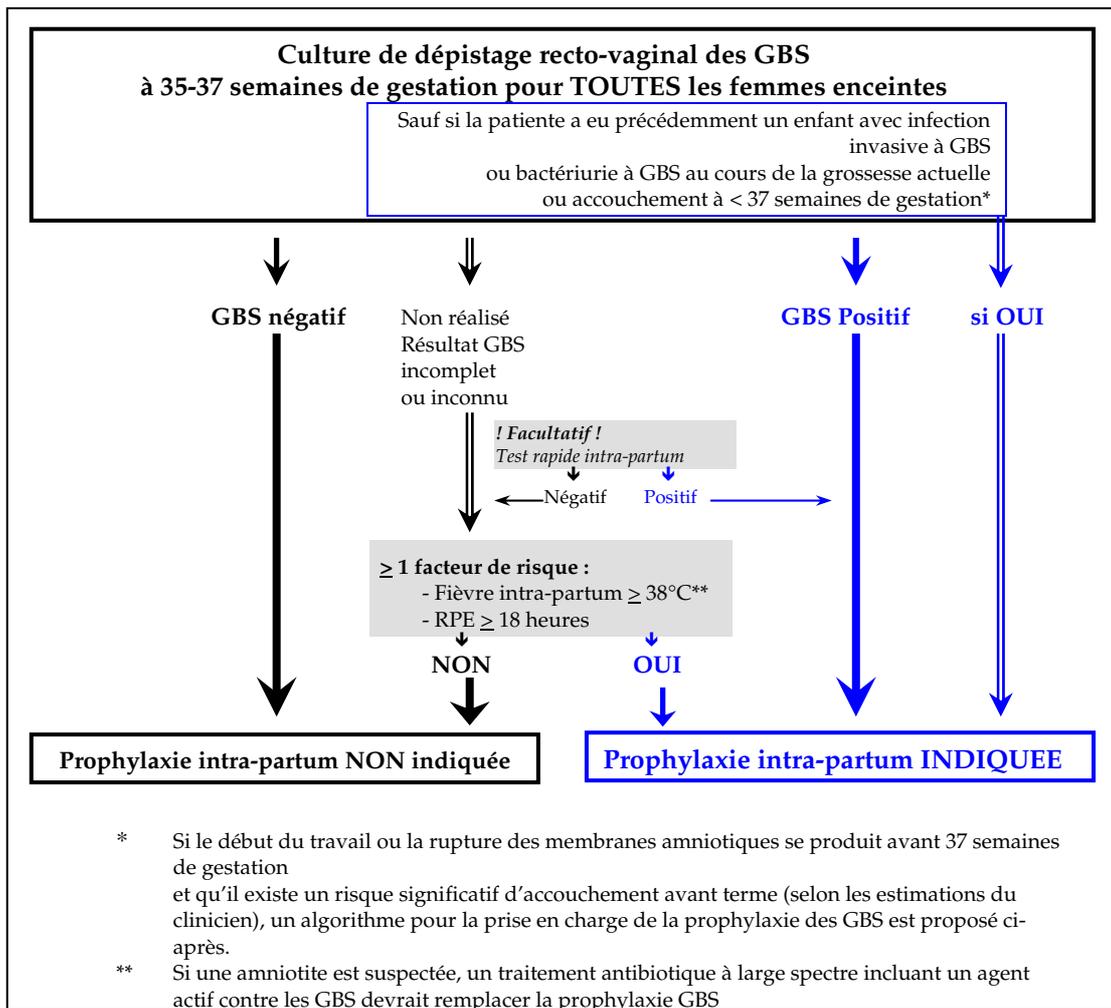
Dans le futur

- Des études de coût-bénéfices directs et indirects, devraient être menées pour démontrer l'intérêt des nouvelles méthodes de biologie moléculaire, « PCR » en temps réel, pour l'identification des femmes colonisées par GBS en début de travail par comparaison aux méthodes de culture réalisées en fin de grossesse.
- L'immunoprofylaxie représenterait la méthode la plus avantageuse sur le plan de la durabilité et du rapport coût-efficacité tant pour la prévention des infections précoces que des infections tardives. Actuellement aucun vaccin n'est disponible. Différents types de vaccins prometteurs sont en développement ou sont en cours d'évaluation chez des sujets sains.

d. Les recommandations

Les gynécologues obstétriciens, en collaboration avec les laboratoires, le personnel infirmier des quartiers d'accouchements, doivent adopter la stratégie illustrée figure 1. Il s'agit des recommandations du Conseil Supérieur de la Santé de Belgique, CSH 7721⁽³⁾. Ces recommandations sont reprises par le KCE ⁽¹⁰⁾.

Figure 1 : Stratégie de prévention des infections périnatales à GBS (CSH 7721, 2003)



- Dans les cas d'accouchements prématurés imminents, un algorithme de prise en charge pour la prévention des infections périnatales à GBS est proposé par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA) et le Conseil Supérieur de la Santé de Belgique (Figure 2) ^(3,12).
- Accouchement par césarienne programmée. Une antibioprofylaxie intrapartum pour prévenir les infections à GBS n'est pas indiquée pour les femmes colonisées par GBS si la césarienne est réalisée avant la rupture des membranes et le début du travail.
- Les différentes options recommandées pour l'antibioprofylaxie intra-partum sont résumées dans le tableau 2.

Figure 2: Exemple d'algorithme pour la prophylaxie GBS chez des femmes présentant une menace d'accouchement avant terme. Cet algorithme ne constitue pas une solution exclusive de prise en charge. Des modifications prenant en compte des circonstances individuelles ou des préférences institutionnelles peuvent s'avérer indiquées (CDC, 2002 ; CSH 7721, 2003).

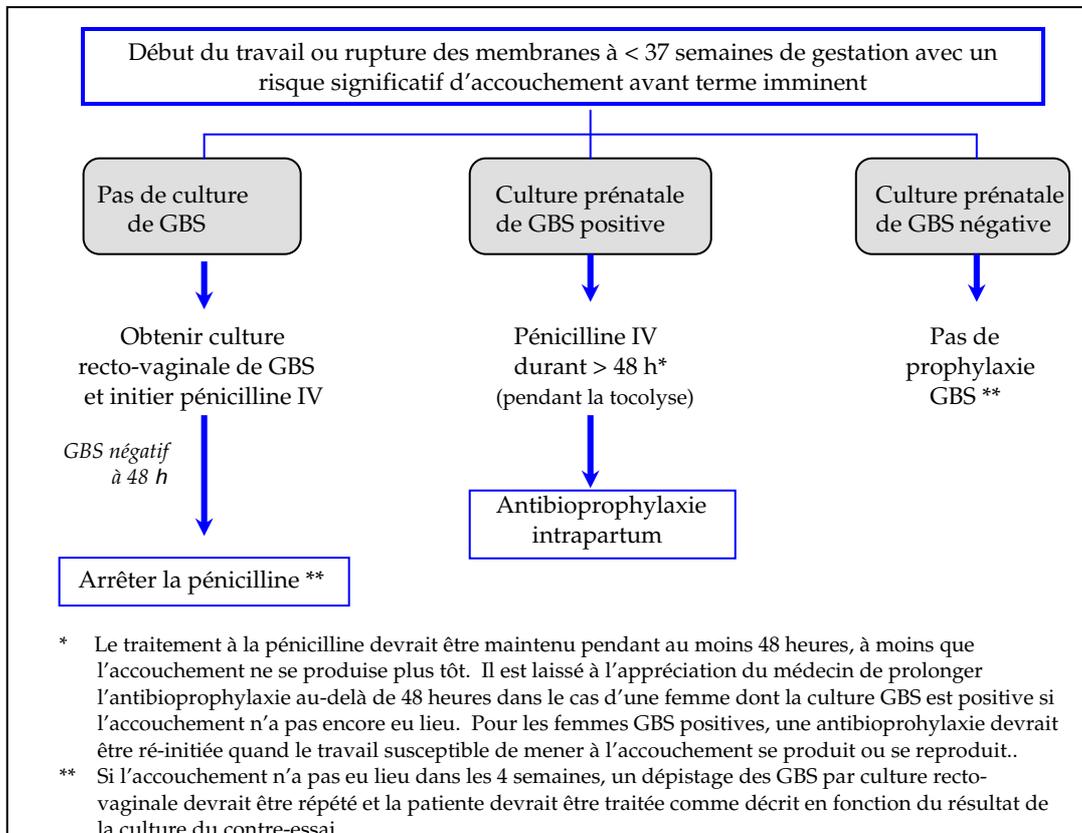


Tableau 2: Agents antimicrobiens et posologies recommandées pour la prophylaxie intra-partum en matière de prévention des infections périnatales à GBS (CSH 7721, 2003)

Antibioprophyllaxis recommandée	Pénicilline G, 5 millions d'unités IV en dose initiale suivie de 2,5 millions d'unités IV toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement
En cas d'allergie à la pénicilline :	
- Patiente avec un risque limité d'allergie	Céfazoline, 2 g IV en dose initiale, suivis d'1 g IV toutes les 8 heures jusqu'à l'accouchement
- Patiente avec un risque élevé d'anaphylaxie	Clindamycine, 900 mg IV toutes les 8 heures jusqu'à l'accouchement
	<i>Si la souche de GBS est résistante à la clindamycine: demandez l'avis d'un infectiologue.</i>

En plus des recommandations concernant le suivi prénatal et la prise en charge des parturientes, le document du CSH présente également des recommandations destinées aux biologistes cliniques concernant les procédures spécifiques de dépistage des GBS et des recommandations destinées aux pédiatres proposant une prise en charge rationnelle des enfants nés de mère ayant reçu une antibioprofylaxie intrapartum ⁽³⁾.

Que faire en cas de culture génitale GBS positive à 28 semaines de gestation?

Il n'y a aucune recommandation ni évidence basée sur une culture génitale GBS positive à ce stade de la grossesse. Théoriquement seuls les résultats obtenus à moins de 5 semaines de l'accouchement ont une valeur prédictive utile. Il est cependant difficile d'ignorer un résultat positif quand on sait que certaines colonisations vaginales par GBS peuvent être intermittentes. En pratique, il n'est plus nécessaire de faire un dépistage à 35-37 semaines de gestation et il ne faut pas traiter la patiente à ce stade de la grossesse. Lors de son admission pour accoucher, administrer la même antibioprofylaxie que celle recommandée en cas de dépistage positif obtenu moins de 5 semaines avant l'accouchement.

Rappelons que sauf nécessité diagnostic, il faut éviter la pratique de culture vaginale avant 35 semaines de gestation.

e. Controverse

La stratégie actuellement recommandée est la plus efficace pour réduire l'incidence des infections périnatales à GBS, mais elle implique l'administration fréquente d'antibiothérapie de courte durée et à spectre étroit (pénicilline sauf en cas d'allergie). Les effets collatéraux néfastes potentiels soulevant encore une controverse sont ⁽¹⁵⁾ :

- **le risque allergique à la pénicilline.** Depuis 1996, de très rares cas d'allergie ont été rapportés et sont largement compensés par la réduction de l'incidence des cas d'infection néonatale et de morbidité maternelle associée ⁽¹³⁾.
- **le risque d'émergence de souches de GBS résistantes** aux traitements standards. Actuellement les GBS restent bien sensibles aux bêta-lactames. La pénicilline demeure le traitement de choix en raison de son spectre étroit et du risque réduit de sélection de bactéries résistantes. Par contre une résistance acquise à l'érythromycine et à la clindamycine est en augmentation pour les GBS comme chez les autres streptocoques. En Belgique, en 2006, la résistance à l'érythromycine des GBS a atteint 30 %.
- **le risque d'un glissement vers des infections graves causées par d'autres agents pathogènes** incluant des bactéries plus résistantes (entérobactéries, coliformes résistants à l'ampicilline,...). Jusqu'à présent, une telle tendance n'a pas été clairement observée dans les pays où une stratégie similaire est déjà mise en œuvre, ni en Belgique, mais une vigilance particulière doit être accordée à ce risque ⁽¹²⁾. En Belgique, la surveillance des bactéries responsables de bactériémies et de méningites néonatales précoces est réalisée sur base des déclarations d'un réseau de laboratoire vigies.

- **les coûts associés à l'option « dépistage »** par opposition à l'option « facteur de risque ». Les montants engagés au départ pour le dépistage sont significatifs, mais lorsqu'on prend en considération le nombre de femmes traitées pour prévenir un cas et la réduction des coûts directs et indirects associés à la prévention d'un cas, la stratégie basée sur le dépistage est la plus avantageuse. Cet avantage est directement associé à l'accroissement du nombre de cas d'infections prévenus avec l'approche basée sur le dépistage.

f. Recommandation finale

Les recommandations présentées ci-dessus ont fait l'objet d'un consensus au sein d'un groupe d'experts belges, mais aussi aux Etats-Unis (Centers for Disease Control and Prevention) et dans de nombreux autres pays. Elles sont basées sur des preuves disponibles, les données de la littérature et les résultats les plus récents des études épidémiologiques. L'option « dépistage universel de GBS » choisie paraît actuellement la plus efficace. Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer.

Pour garantir l'objectif principal de cette stratégie, une adhésion stricte aux recommandations et un partenariat étroit entre l'obstétricien, le microbiologiste et le pédiatre sont indispensables.

g. Résumé

Le streptocoque du groupe B (GBS) reste la première cause d'infections materno-fœtales et néonatales graves. L'incidence de l'infection invasive du nouveau-né, à début précoce, s'élève à 2 ‰ naissances vivantes. En termes de santé publique, les répercussions de ces infections sont très importantes en raison de la mortalité et des séquelles neurologiques qu'elles peuvent laisser chez le nouveau-né, mais aussi des complications maternelles du post-partum. L'immunoprophylaxie serait théoriquement la stratégie de prévention la plus intéressante, mais les vaccins sont toujours en développement. En attendant leur disponibilité, la stratégie recommandée est fondée sur une approche de dépistage prénatal universel avec, si nécessaire l'intégration d'options basées sur le risque. L'administration d'antibiotiques au cours de l'accouchement, orientée par un dépistage de colonisation maternelle par GBS chez toutes les patientes à 35-37 semaines de gestation, est considérée actuellement comme la meilleure stratégie visant à réduire l'incidence de ces infections. L'objectif général des recommandations présentées ci-dessus est de réduire de 70 % le nombre d'infections précoces à GBS qui surviendraient en l'absence de toute intervention

h. Références

1. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* , 1986; **314**: 1665-9
2. Schuchat A, Group B streptococcus. *Lancet* 1999; 353:51-6
3. Conseil Supérieur d'Hygiène. Prévention des infections périnatales à streptocoques du groupe B. Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène, Bruxelles, 2003, n°7721 ; <http://www.health.fgov.be/> puis choisir CSS dans « Institutions apparentées », suivi de rubrique « Avis et recommandations »
4. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976 Apr 1;294(14):753-6
5. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci--perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988;16(5-6):423-30
6. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill KM, Mohle-Boetani J, Wenger JD. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. The Active Surveillance Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Jul;13(7):623-9
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *ACOG Committee Opinion No. 279. Obstet Gynecol*, 2002;100:1405-12
8. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of the group B streptococcus: maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. *J Pediatr* , 1979; **95**: 431-6
9. Baker CJ. Group B streptococcal infections. In *Streptococcal Infections – Clinical aspects, Microbiology, and molecular pathogenesis*, Edited by Steves DL and Kaplan EL, Oxford University Press 2000 ; 221-37
10. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Recommandation nationale relative aux soins prénatals : une base pour un itinéraire clinique de suivi des grossesses, KCE Reports vol.6B, 2006
11. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15--20.
12. CDC.Prevention of perinatal Group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51 (RR-11);1-22.
13. Schrag SJ, Zell ER, Lynsfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* ; 2002 ;347 :233-9
14. Bloom SL, Cox SM, Bawdon RE, et al. Ampicillin for neonatal group B streptococcal prophylaxis: how rapidly can bactericidal concentrations be achieved? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:974-6
15. Hager WD, Schuchat A, Gibbs R, Sweet R, Mead P, Larsen JW. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: current controversies. *Obstet Gynecol* 2000;96:141--5.

