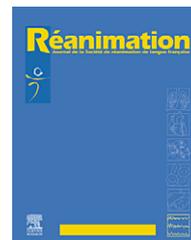


available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>

MISE AU POINT

Sepsis sévère et grossesse

Severe sepsis and pregnancy

P. Charbonneau, D. Guillotin, C. Daubin, C. Bruel, D. Du Cheyron

Service de réanimation médicale, CHU de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex, France

Disponible sur internet le 25 juillet 2007

MOTS CLÉS

Infection ;
Sepsis ;
Choc septique ;
Grossesse ;
Infections sévères

Résumé Les infections graves ou sepsis sévères et les chocs septiques justifiant une prise en charge des femmes dans le pré- ou le post-partum sont des situations très rares. La mortalité maternelle due aux infections ne représente que 12 % des morts maternelles, essentiellement dues aux hémorragies de la délivrance. Les particularités physiologiques de la grossesse (immunité et état hémodynamique) expliquent la faible mortalité observée chez la femme enceinte lors des sepsis sévères ou des chocs septiques. Cependant, la survenue parfois rapide d'une dysfonction myocardique peut rendre compte de la gravité de certaines situations. La reconnaissance des premiers signes de sepsis doit conduire à une antibiothérapie empirique efficace basée sur la connaissance microbiologique de la source de l'infection. Le choix antibiotique tiendra compte de la sensibilité habituelle des bactéries causales de l'infection, de la tolérance maternofoetale des antibiotiques et des particularités pharmacocinétiques inhérentes aux modifications des volumes de distribution. La prise en charge conventionnelle d'un sepsis sévère ou d'un choc septique doit respecter les recommandations actuelles.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Infection;
Sepsis;
Septic shock;
Pregnancy;
Severe sepsis

Abstract Severe sepsis or septic shock during pregnancy or in the post partum period are rare. Only twelve percent of maternal mortality is due to severe sepsis or septic shock. The immune status and the modifications of the cardiovascular system during pregnancy explain the relatively good tolerance of women with bacteremia or an infection. On the other hand, myocardial dysfunction, which may develop rapidly, is associated with a poor prognosis. Sepsis syndrome must be recognized soon in order to start an empirical and effective antibiotherapy based on microbiological data related to the source of the infection. Maternal and foetal tolerance to antibiotics must be considered, as well as the dose regimen in accordance with the increase of volumes of distribution. Conventional therapy for sepsis or septic shock must conform to the current guidelines.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : charbonneau-p@chu-caen.fr (P. Charbonneau).

Introduction, épidémiologie

Les infections sévères et chocs septiques chez la femme enceinte et/ou au décours de l'accouchement nécessitant une prise en charge en réanimation sont rares en France, mais représentent une situation souvent vécue dramatiquement. Cinq pour cent des morts maternelles sont dues à des infections puerpérales. Ce chiffre est à rapporter à la remarquable diminution de la mortalité maternelle depuis 50 ans : 1150 décès pour 100 000 parturientes en 1800 contre 12 pour 100 000 en 2001, selon les sources fournies par l'INED et l'Inserm [1]. Ce qui représente 0,6 décès par *infection sévère* pour 100 000 grossesses.

Malgré ces données rassurantes, la mortalité maternelle exprimée pour 100 000 naissances vivantes (Fig. 1) en France reste élevée en comparaison avec certains pays d'Europe, les États-Unis, le Canada ou le Japon. La prévalence des infections maternelles graves nécessitant une

admission en réanimation pour l'année 2002 est de $22,4 \pm 10,5$ pour 100 000 naissances vivantes [1].

Le **Tableau 1** montre la réalité, déjà un peu ancienne, des admissions de nature obstétricale en réanimation [2]. Dans la série publiée par F. Fourrier, les admissions de nature obstétricale ne représentaient que 2,3 % des admissions totales du service de réanimation et les causes infectieuses que 1/5 environ de ces admissions [2].

La mortalité obstétricale d'origine infectieuse est donc très faible, plus faible que celle qui est observée lors des états septiques graves dans une population générale de patients ayant un indice de gravité comparable.

On observe ainsi :

- un choc septique pour 8338 accouchements [3] ;
- un choc septique pour 43 483 femmes observées dans le péripartum [4] ;
- que le choc septique est un événement très rare chez les patientes enceintes bactériémiques [5].

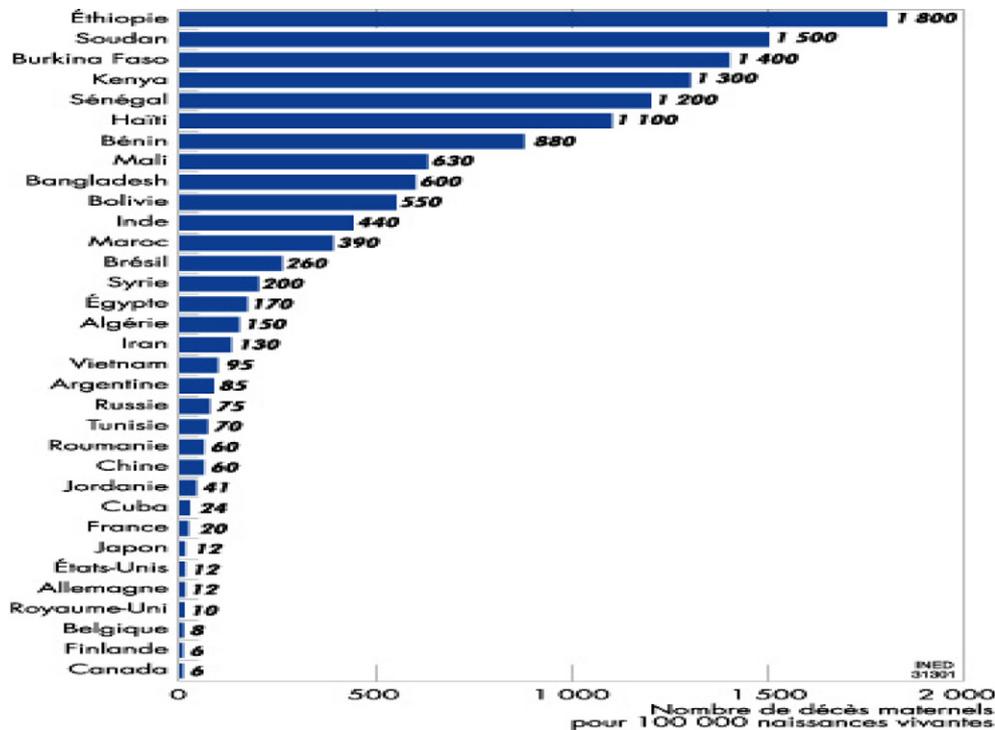


Figure 1 Mortalité maternelle pour 100 000 naissances vivantes. Source rapport OMS 2001.

Tableau 1 Admissions de nature obstétricale en réanimation

	Reynaert	Lanore	Vander Linden	Abbey-Collop	Kilpatrick	Fourrier
Nombre	78	86	32	20	32	108
F. admission (%)	0,38	?	0,75	?	?	2,3
F. sepsis (%)	15,4	25	9,4	30	28	21
Décès (%)	6,4	14,5	0	20	12	8,3
Décès sepsis (%)	0	?	0	17	22	4

F. admission : pourcentage des admissions de nature obstétricale au sein de la population totale admise en réanimation. F. sepsis : pourcentage d'infections graves dans la population obstétricale hospitalisée en réanimation soit dans la série de Fourrier 21 de 2,3 %.

L'explication de ces observations épidémiologiques cliniques trouve en partie un support dans l'état immunitaire de la femme enceinte et les aspects hémodynamiques de la grossesse.

État immunitaire de la femme pendant la grossesse

Les altérations du statut immunitaire de la femme enceinte sont partiellement connues. Une *tolérance immunitaire* est nécessaire afin que les différents tissus génétiquement différents issus du fœtus puissent être tolérés par la mère pendant la grossesse. Ces altérations portent en particulier sur l'immunité cellulaire, ce qui explique une susceptibilité plus grande de la mère à certains types d'infections telles que la tuberculose [6]. Cette tolérance maternelle immunitaire explique, peut-être en partie, la moindre intensité de la réponse clinique et systémique à l'agression bactérienne responsable, en dehors de cette situation du sepsis sévère ou du choc septique [7]. Au cours de la grossesse, il semble exister une dysrégulation de la balance pro- et anti-inflammatoire, de la réponse cytokinique pro- et anti-inflammatoire et de l'équilibre Th1-Th2 [7]. Au cours d'un stress, la prédominance du système Th2 peut contribuer à protéger l'organisme d'une réponse systémique excessive impliquant les lymphocytes T helper (Th1) et les cytokines pro-inflammatoires [7].

Paramètres hémodynamiques au cours de la grossesse et conséquences en cas de sepsis sévère

Débit cardiaque

Évalué par échocardiographie en décubitus latéral gauche, le débit cardiaque est augmenté de façon très significative dès les premières semaines d'aménorrhée : 22 % à la huitième semaine en moyenne, 45 % à la 24^e semaine, pour être stable par la suite jusqu'à l'accouchement (Fig. 2) [8]. L'augmentation du débit cardiaque est due essentiellement à l'augmentation du volume d'éjection systolique, et à un moindre degré à l'augmentation de la fréquence cardiaque.

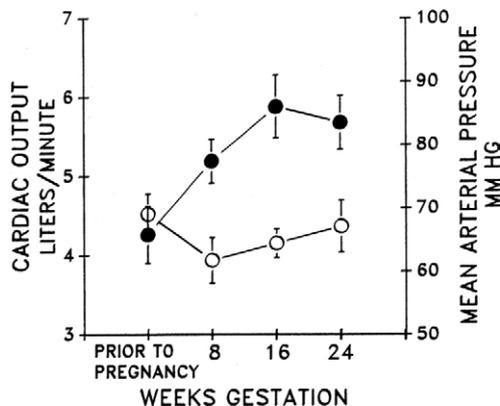


Figure 2 Évolution du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne au cours de la grossesse [8].

Le volume télédiastolique augmente significativement, alors que la fraction d'éjection systolique reste stable au cours de la grossesse.

Pression artérielle

La pression artérielle diminue peu en début de grossesse pour revenir à terme à des valeurs identiques à celles qui préexistaient avant la grossesse.

Dans une étude ancienne, les caractéristiques hémodynamiques obtenues chez dix femmes enceintes volontaires saines [9] entre la 36^e et la 38^e semaine d'aménorrhée montraient une :

- diminution de 21 % des résistances vasculaires systémiques ;
- augmentation de 43 % du débit cardiaque ;
- augmentation de 17 % de la fréquence cardiaque ;
- diminution de 14 % de la pression oncotique ;
- diminution de 28 % de la pression capillaire pulmonaire.

De cette étude, il est possible de déduire que :

- la baisse des résistances vasculaires systémiques est liée à la *circulation utéroplacentaire* dont les vaisseaux présentent une faible résistance et une grande compliance, et à des facteurs hormonaux (estrogènes, progestérone, prostaglandines) ;
- la pression artérielle pulmonaire reste inchangée : les résistances artérielles pulmonaires diminuent, le lit vasculaire pulmonaire augmente ;
- l'augmentation du volume télédiastolique sans augmentation de la pression télédiastolique témoigne d'une augmentation de la compliance ventriculaire gauche ;
- l'absence de modification de l'index systolique de travail du ventricule gauche et surtout l'absence de variation du rapport LVSWI/PCWP témoignent de l'absence de modification de la contractilité myocardique ;
- le volume sanguin maternel augmente dès le premier trimestre de la grossesse, augmentation pouvant atteindre 35 à 45 % de la volémie à terme. Le volume plasmatique augmente plus (50 %) que le volume globulaire (20 %) aboutissant à une hémodilution (hémoglobine à 11-13 g/dl habituellement à terme).

Ainsi, cette *hypervolémie* explique la bonne tolérance de la femme enceinte de l'hypovolémie :

- induite par le sepsis à son début ;
- « physiologique » induite par les pertes hémorragiques lors de la délivrance.

Au total

L'état hémodynamique de la femme enceinte explique en partie la relative tolérance de l'hypovolémie induite par le sepsis..., mais la sévérité du choc septique dans ces conditions repose sur l'altération de la fonction myocardique

habituellement observée dans la littérature [9]. La diminution de la pression oncotique, l'altération de la fonction contractile myocardique et l'altération de la membrane alvéolocapillaire sont autant de facteurs qui exposent à l'œdème pulmonaire si un remplissage non contrôlé et souvent relativement inutile était effectué : le recours rapide aux amines vasopressives et aux inotropes positifs doit être dans cette situation d'abord recommandé [10,11].

Principales caractéristiques cliniques des sepsis sévères en pré- et post-partum

La classification clinique des infections du pré- et du post-partum est assimilable à celle utilisée en réanimation en général : sepsis, sepsis sévère, choc septique [12]. Le point de départ de ces infections est le plus souvent pelvien.

Les infections responsables de sepsis sévère ou de choc septique le plus souvent rencontrées en pré-partum sont les infections :

- de l'appareil urinaire en particulier les pyélonéphrites ;
- du liquide amniotique, les chorioamniotites, les endométrites.

En dehors de la sphère pelvienne, les pneumopathies virales (varicelle) ou bactériennes à pneumocoques en particulier.

Les infections responsables de sepsis sévère ou de choc septique, le plus souvent rencontrées en post-partum sont :

- les fasciites nécrosantes ;
- les abcès pelviens ;
- les chocs à streptocoque ou à staphylocoque ;
- les thrombophlébites septiques ;
- les bactériémies parfois accompagnées d'un tableau de sepsis sévère à point de départ mammaire.

Microbiologie des infections sévères lors de la grossesse

Ces données sont usuelles, mais doivent être interprétées en fonction de l'évolution de la sensibilité des germes

concernés aux antibiotiques, afin d'engager un traitement empirique ayant le plus de chances d'être d'emblée adapté en termes de sensibilité et de posologie (cf. infra).

- Pyélonéphrites : *Escherichia coli* dans 60 à 80 % des cas. Les souches isolées, de nature presque exclusivement communautaires, deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques en particulier aux bêta-lactamines associées aux inhibiteurs des bêta-lactamases et pour certaines d'entre elles aux céphalosporines (souches BSLE [13,14]). Une telle connaissance dans une situation géographique donnée, impose le recours à l'utilisation des pénèmes (imipénème ou méropénème) en première intention avant l'identification et la connaissance de la sensibilité de la souche incriminée.
- Infections fœtomaternelles : *Listeria monocytogenes*.
- Infections du liquide amniotique : *Mycoplasma pneumoniae* 30-50 % ; *Streptocoques* en particulier de groupe A 20-30 % ; *Anaérobies* 20 %.
- Pneumopathies bactériennes : *Streptococcus pneumoniae*.

Certaines souches ont une sensibilité diminuée aux pénicillines, mais l'usage de fortes doses d'amoxicilline ou de céphalosporines de troisième génération évite le risque d'une éventuelle résistance.

Aspects thérapeutiques des infections sévères de la femme enceinte ou du post-partum

Le succès repose sur une prise en charge de la patiente de nature pluridisciplinaire : la collaboration entre les obstétriciens et les réanimateurs est indispensable.

Il convient :

- de reconnaître très tôt les signes de sepsis ou de sepsis sévère et l'origine de l'infection ;
- d'engager très tôt une antibiothérapie empirique (Tableau 2) basée sur :
 - la connaissance des germes habituellement responsables de cette infection et de leur sensibilité, en tenant compte de certaines données épidémiologiques locales ;

Tableau 2 Antibiothérapie empirique des infections sévères au cours de la grossesse

Pathologie	Germes	Antibiotiques
Pyélonéphrite	<i>Escherichia Coli</i> 70-80 % Klebsiellae 10 %	Céphalosporine 3 ^e génération Méropénème
Endométrite	Streptocoques 40-50 % Anaérobies 25 %	Céphalosporine de 2 ^e et 3 ^e générations Pénicilline à large spectre
Chorioamniotite	Streptocoques 20-30 % Mycoplasme 30-50 % Anaérobies 20 %	Céphalosporines de 1 ^{re} et 2 ^e générations Amoxicilline + gentamycine+ + clindamycine ou métronidazole Macrolides
Thrombophlébite	Streptocoques Bactéroïdes	Amoxicilline-acide clavulanique + aminoside Clindamycine + aminoside Métronidazole
STSS	Streptocoques A	Pénicilline-amoxicilline Clindamycine

Tableau 3 Tolérance des antibiotiques chez la femme et l'enfant en fonction de l'âge gestationnel d'après Pilly 2006

Antibiotiques	Trimestres		
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e
Pénicillines	Oui	Oui	Oui
Céphalosporines	Oui	Oui	Oui
Macrolides	Oui	Oui	Oui
Pristinamycine	Oui	Oui	Oui
Polypeptides	Oui	Oui	Oui
Cyclines	Non	Non	Non
Aminosides	Non	Non	Non
Phénicolés	Non	Non	Non
Rifampicine	Non	Oui	Oui
Sulfamides associés	Non	Non	Non
Quinolones	Non	Non	Non
Nitrofuranes	Non	Oui	Non
Imidazolés	Non	Oui	Oui

- la tolérance fœtale et maternelle des antibiotiques (Tableau 3) ;
- les volumes de distribution des antibiotiques utilisés.

En effet, la volémie et les volumes de distribution des anti-infectieux de la femme enceinte en fin de grossesse ou même dans les premières heures qui suivent l'accouchement sont nettement plus élevés. *Le respect de la relation pharmacocinétique pharmacodynamie impose une adaptation posologique sous peine de générer un sous-dosage responsable d'inefficacité thérapeutique.*

Il convient également de savoir recourir à un geste chirurgical efficace et salvateur dans plus de 40 % des cas de fasciite nécrosante, d'abcès pelvien ou mammaire, d'infections cloisonnées, de gangrène gazeuse, de rétention de produits placentaires, de chorioamniotite.

La chirurgie exploratrice doit être proposée en cas de non-réponse à un traitement médical bien conduit.

Enfin, il faut engager très vite les thérapeutiques symptomatiques du sepsis sévère et du choc septique selon les recommandations actuellement en vigueur [12] avec les nuances hémodynamiques vues précédemment à savoir : évaluation non invasive de la volémie et de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie afin de ne pas conduire un remplissage excessif dans cette situation à risque d'œdème pulmonaire. Il faut le plus souvent introduire très vite des amines vasopressives et des inotropes positifs. Le recours à des mesures invasives des paramètres hémodynamiques doit rester exceptionnel.

Conclusion

Les infections graves, justifiant une hospitalisation en réanimation, survenant chez la femme enceinte dans la

période pré- ou post-partum, sont heureusement très rares. La mortalité est très faible. Les particularités hémodynamiques de la femme enceinte expliquent une certaine aptitude à la réponse initiale au sepsis sévère ou au choc septique, mais exposent aussi à une sévérité particulière lorsque la situation n'est pas contrôlée efficacement très vite.

L'administration des antibiotiques doit être la plus précoce possible en tenant compte de la nature de l'infection initiale, des germes habituellement incriminés et de leur sensibilité aux agents anti-infectieux. La posologie doit être reconsidérée au vu des volumes de distribution et de la volémie dans cette situation. La tolérance des antibiotiques chez la mère et chez l'enfant doit être respectée [15].

Références

- [1] Philibert M, Boisbras F, Bouvier-Colle M. Épidémie de la mortalité maternelle en France, de 1996 à 2002 : fréquence, facteurs et causes. *BEH* 2006;50:392-5.
- [2] Fourrier F, Vinatier D, Duclois-Bouthors AS. Les modifications physiologiques de la grossesse favorisent-elles la gravité des infections obstétricales ? *Med Mal Infect* 1994;24:1024-30.
- [3] Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:553-61.
- [4] Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:730-5.
- [5] Blanco JD, Gibbs RS, Castaneda YS. Bacteremia in obstetrics: clinical course. *Obstet Gynecol* 1981;58:621-5.
- [6] Yip L, McCluskey J, Sinclair R. Immunological aspects of pregnancy. *Clin Dermatol* 2006;24:84-7.
- [7] Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:62-76.
- [8] Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1449-53.
- [9] Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439-42.
- [10] Lee W, Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Phelan J, Faro S, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:410-6.
- [11] Marcovici I, Ferretti JM. Septic shock in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1556-7.
- [12] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- [13] Marijan T, Vranes J, Bedenic B, Mlinaric-Dzepina A, Plecko V, Kalenic S. Emergence of uropathogenic extended-spectrum beta lactamases-producing *Escherichia coli* strains in the community. *Coll Antropol* 2007;31:227-33.
- [14] Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:780-3.
- [15] Fernandez-Perez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10 Suppl):S286-93.