



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

## Endométrites du post-partum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF

### Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines

K. Faure <sup>a,\*</sup>, R. Dessein <sup>b,c</sup>, S. Vanderstichele <sup>d</sup>, D. Subtil <sup>d,e</sup><sup>a</sup> Service des maladies infectieuses, University Lille, CHU Lille, 59000 Lille, France<sup>b</sup> Recherche translationnelle relations hôte–pathogènes, EA 7366, University Lille, 59000 Lille, France<sup>c</sup> Service de bactériologie hygiène, University Lille, CHU Lille, 59000 Lille, France<sup>d</sup> Pôle Femme Mère nouveau-né, University Lille, CHU Lille, 59000 Lille, France<sup>e</sup> Épidémiologie et qualité des soins, University Lille, EA 2694, 59000 Lille, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 16 mars 2019

Mots clés :

Endométrite

Postpartum

Infections puerpérales

Antibiothérapie

Thrombophlébite pelvienne septique

#### R É S U M É

L'endométrite du post-partum est fréquente et représente 2 % des infections du post-partum dans les pays à bon niveau socioéconomique. En France, 2,3 % des décès sont imputés aux infections puerpérales. Le facteur de risque le plus important est l'accouchement par césarienne, d'autant plus lorsque celle-ci est effectuée après le début du travail. Les bactéries du microbiote vaginal sont associées à l'endométrite du post-partum. Les signes d'appel sont l'apparition de douleurs abdominopelviennes, une hyperthermie, des lochies anormales. Le diagnostic est clinique, confirmé par une douleur à la mobilisation utérine. L'antibiothérapie probabiliste de première intention est l'amoxicilline–acide clavulanique, 3 à 6 grammes par jour selon le poids par voie intraveineuse ou per os. En cas de contre-indication aux pénicillines (anaphylaxie par exemple), l'association clindamycine 600 mg × 4/j plus gentamicine 5 mg/kg × 1/j sera utilisée, elle doit relever d'un avis spécialisé en cas d'allaitement maternel. Le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention de 48 heures d'apyrexie et la disparition des douleurs provoquées. En cas de persistance de la fièvre et/ou des douleurs pelviennes après 72 heures d'antibiothérapie, une imagerie pelvienne devra être réalisée pour rechercher une rétention placentaire, une thrombophlébite pelvienne septique, un abcès profond ou tout autre complication chirurgicale, et éliminer les diagnostics différentiels. Il est important de souligner les difficultés d'interprétation des images endo-utérines en échographie. Une héparinothérapie à posologie hypocoagulante doit être débutée en cas de thrombophlébite pelvienne septique pour une durée de 6 semaines, ou plus s'il existe des complications à type d'embols ou des facteurs de risque thrombotique. Concernant la prévention, lors d'une césarienne, un badigeonnage vaginal avec de la polyvidone-iodée ou de la chlorhexidine est recommandé avant la césarienne si possible, et la délivrance du placenta doit être spontanée.

© 2019 CNGOF et SPILF. Publié par Elsevier Masson Sas. Tous droits réservés.

#### A B S T R A C T

Postpartum endometritis accounts for 2% of postpartum infections in developed countries. In France, 2.3% of deaths are attributed to puerperal infections. The most important risk factor is cesarean delivery, especially if it is done after the start of labor. Bacteria of the vaginal microbiota are associated with postpartum endometritis. Symptoms are abdomino-pelvic pain, hyperthermia and abnormal lochia. The diagnosis is confirmed by uterine mobilization pain. The first-line antibiotic therapy is amoxicillin–clavulanic acid 3 to 6 grams per day depending on the weight, intravenously or orally. In case of impossibility to use penicillins (anaphylaxis for example), the combination of clindamycin 600 mg × 4/d plus gentamicin 5 mg/kg × 1/d may be use, it must be a specialized decision in case of maternal

Keywords:

Endometritis

Post-partum

Puerperal infections

Antibiotics

Septic pelvic Thrombophlebitis

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [karine.faure@chru-lille.fr](mailto:karine.faure@chru-lille.fr) (K. Faure).

breastfeeding. The treatment is continued until obtaining 48 hours of apyrexia and the disappearance of pelvic pain. In case of persistence of fever and/or pelvic pain after 72 hours of antibiotic therapy, pelvic imaging should be performed for placental retention, septic thrombophlebitis, deep abscess or any other surgical complication and eliminate differential diagnoses. It is important to highlight the difficulties of interpreting endo-uterine images in ultrasound. Hypocoagulant heparin therapy should be started in case of septic thrombophlebitis for 6 weeks, or longer if there are complications such as embolism or thrombotic risk factors. Regarding prevention, during a caesarean section, a vaginal swab with iodinated polividone or chlorhexidine is recommended before caesarean if possible, and extraction of the placenta must be spontaneous.

© 2019 CNGOF and SPILF. Published by Elsevier Masson Sas. All rights reserved.

## 1. Introduction

En 1992, l'Organisation mondiale de la santé a proposé les définitions suivantes :

- les infections puerpérales : toute infection (génitale ou extra-génitale) survenant lors de la grossesse ou le post-partum ;
- le sepsis puerpéral (ou septicémie puerpérale, fièvre puerpérale) : infection génitale survenant de la rupture des membranes et/ou le début du travail jusqu'au 42<sup>e</sup> jour du post-partum, au cours de laquelle au moins 2 des signes cliniques suivants sont présents : douleurs pelviennes, fièvre, lochies anormales, retard d'involution utérine.

La fièvre du post-partum a été définie par la « United States Joint Commission on Maternal Welfare » par une température buccale  $\geq 38,0$  °C à deux reprises dans les 10 jours après l'accouchement, à l'exclusion des 24 premières heures car une fébricule au cours de cette période est fréquente et se résout souvent spontanément, surtout après un accouchement par voie basse. Cette définition, devenue internationale, est toujours d'actualité [1,2].

Les infections du post-partum impliquant l'utérus sont appelées endométrites du post-partum, définies par l'infection de la muqueuse utérine (endomètre de la grossesse) ; cette infection peut également s'étendre au myomètre (endomyométrite) et au paramètre (endoparamétrite).

Ce texte est une actualisation des recommandations du CNGOF de 2012 et concerne l'endométrite après un accouchement par voie basse ou césarienne [3]. Dans cette actualisation, seront détaillés l'épidémiologie, la microbiologie, les facteurs de risque, le diagnostic clinique, le traitement, la prévention.

## 2. Méthodologie de recherche

Une recherche bibliographique a été effectuée dans la base de données Pubmed. Ont été incluses les publications en langues anglaise et française du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 1<sup>er</sup> juillet 2018 en utilisant les mots clés suivants : « Postpartum endometritis » ou « Puerperal infection », complétée d'une recherche manuelle à partir des références bibliographiques des articles consultés. Les données de la littérature sont pauvres et les références sont le plus souvent anciennes.

## 3. Épidémiologie

Le taux de létalité maternelle et la distribution des causes de mortalité demeurent stables ces 10 dernières années [4,5]. Même si la terminologie (sepsis puerpéral, fièvre puerpérale, infections du post-partum, ...) et les définitions peuvent varier dans la littérature, le sepsis puerpéral est l'une des cinq premières causes de mortalité maternelle et représente 15 % des décès maternels dans le monde [6]. Parmi les causes de sepsis puerpéral,

l'endométrite du post-partum est une cause fréquente de morbidité fébrile du post-partum. Son incidence, variable selon le mode d'accouchement, est estimée à 1–3 % après un accouchement par voie basse et 13–90 % après une césarienne selon les facteurs de risque maternels, l'antibioprophylaxie chirurgicale, le caractère programmée/non programmée/urgence vitale de la césarienne et le niveau socioéconomique du pays [7].

Aux États-Unis, le taux de décès maternel a été évalué à 17 pour 100 000 naissances. L'infection était au 3<sup>e</sup> rang des étiologies recensées, avec un taux de 12,7 % [8]. Dans une autre étude, le taux de réadmission à l'hôpital était de 1,72 % en 2004 et 2,16 % en 2011, en augmentation ces 10 dernières années et associé aux comorbidités maternelles. La cause la plus fréquente de réadmission dans les 6 semaines après l'accouchement était une infection (15,5 % des cas), survenant dans un délai moyen postaccouchement de 5 jours [9].

En Europe, une étude large observationnelle menée en Suède rapportait au moins un épisode infectieux du post-partum pour 10,3 % des femmes incluses, dont 7,5 % avec une antibiothérapie. L'endométrite du post-partum était au 3<sup>e</sup> rang des étiologies recensées. La répartition des infections était la suivante : mastite 4,7 %, infection urinaire 3,0 %, endométrite 2,0 %, infection de paroi 1,8 % [10]. Au Danemark, bien que le taux d'infections du post-partum apparaisse plus élevé (24 %) dans une étude basée sur la déclaration des femmes incluses en post-partum, le taux d'endométrite du post-partum est également de 2 %, les autres étiologies étant : infection du sein 12 %, infection de paroi 3 %, infection périnéale 3 %, infection urinaire 3 %, infection respiratoire 3 % et autre infection 2 % [11].

En France, la mortalité maternelle est de 10,3 pour 100 000 naissances vivantes, d'après les résultats de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles pour 2010–2012, et stable par rapport à 2007–2009. Il existe à la fois des disparités territoriales avec une mortalité maternelle 4 fois plus importante dans les DOM par rapport à la métropole, et des disparités sociales avec une mortalité des femmes migrantes 2,5 fois celle des femmes nées en France. Les infections puerpérales représentaient 2,3 % des décès, soit un ratio de mortalité maternelle (RMM) de 0,2, en baisse par rapport à 2001–2003 (RMM à 0,5) [5].

Par contre, dans les pays en développement, les taux de décès maternels et d'infections du post-partum sont plus élevés, estimés par l'OMS à 830 décès pour 100 000 naissances en Afrique. En Ouganda, 438 décès maternels pour 100 000 naissances sont rapportés dans une étude prospective chez 4 231 femmes, la première cause de mortalité étant l'infection puerpérale avec 30,9 % des cas dont 39,0 % d'endométrite du post-partum [12,13].

Bien que peu fréquentes, les infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque du Groupe A) ont une incidence 20 fois supérieure dans le post-partum par rapport aux femmes non enceintes (0,56 versus 0,019 pour 1 000 femmes-années). Leur incidence a été estimée à 0,5 cas pour 10 000 accouchements. Les infections invasives à *S. pyogenes* sont responsables de bactériémie, d'endométrite du post-partum, de fasciite nécro-

sante et de syndrome de choc toxique streptococcique. La mortalité est de 3 à 4 % mais elle atteint 40 à 60 % en cas de syndrome de choc toxique [6,14–17].

En résumé, en Europe, 10 à 20 % des femmes présentent un épisode infectieux en post-partum. La fréquence des endométrites du post-partum est de 2 % (NP2). En France, la mortalité maternelle est de 10,3 pour 100 000 naissances vivantes, les infections puerpérales représentent 2,3 % des décès (NP2). Les infections à *S. pyogenes* sont rares, leur incidence est estimée à 0,5 pour 10 000 accouchements mais la mortalité est de 3 à 4 % et peut atteindre 40 à 60 % en cas de syndrome de choc toxique (NP2).

#### 4. Microbiologie - physiopathologie

L'endométrite du post-partum est typiquement une infection polymicrobienne composée des microorganismes aérobie et/ou anaérobie provenant de la cavité vaginale, sachant que l'interprétation des résultats doit prendre en compte la possibilité de contamination lors de la réalisation des prélèvements (NP2). Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le passage de l'état de colonisation à celui d'infection ne sont pas encore élucidés et font probablement intervenir une interaction complexe entre les mécanismes de défense de l'hôte, la taille de l'inoculum bactérien et la virulence des bactéries impliquées [18,19]. Certains facteurs de risque identifiés dans le développement de l'endométrite du post-partum ont d'ailleurs une influence sur la taille de l'inoculum, tels que la durée du travail, la durée de la rupture des membranes, les touchers vaginaux multiples et les procédures invasives, alors que d'autres tel l'accouchement par césarienne, modifient l'environnement qui devient propice au développement d'une infection (matériel de suture, nécrose tissulaire, hématomes ou séromes).

Ainsi, les bactéries habituellement isolées sont *Gardnerella vaginalis*, *Finexgoldia* spp. (anciennement dénommé *Peptostreptococcus*), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis* [20,21] (NP2). Des bactéries du tube digestif transitoirement présentes dans la cavité vaginale, comme les entérobactéries (ex : *E. coli*), les entérocoques, ou les streptocoques (ex : *Streptococcus agalactiae* [Streptocoque du groupe B], *Streptococcus pyogenes* [streptocoque du groupe A]) et les anaérobies comme *Clostridium* spp, peuvent également être retrouvées [22–26] (NP2).

*S. pyogenes* tient une place à part du fait de sa virulence. *S. pyogenes* colonise les muqueuses et de nombreuses infections non invasives sont observées. Néanmoins, il peut être à l'origine d'infections invasives extrêmement sévères, en particulier durant le post-partum. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans ces infections du post-partum seraient une lésion des muqueuses, un pH vaginal modifié et une immunité innée altérée. *S. pyogenes* produit des exotoxines responsables d'une nécrose tissulaire rapidement progressive et d'un choc toxique [16,17,27].

*Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* ne sont pas des causes habituelles d'endométrite du post-partum, à la différence des endométrites survenant chez la femme non enceinte [28]. *C. trachomatis* serait retrouvé dans les endométrites du post-partum de survenue tardive (au-delà de 2 semaines après l'accouchement) et de présentation clinique fruste [28,29] (NP4). Aucune donnée n'existe à notre connaissance concernant *Mycoplasma genitalium* et endométrite du post-partum à ce jour.

Les virus du groupe Herpes (HSV, CMV) et *Mycobacterium tuberculosis* représentent des causes rares d'endométrite. Cependant, chez les patientes infectées par le VIH ou dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, *Mycobacterium tuberculosis* est une cause classique d'endométrite du post-partum [30–34] (NP4).

#### 4.1. Place des prélèvements microbiologiques

La nécessité d'une adaptation de l'antibiothérapie probabiliste en fonction des résultats microbiologiques est rare. Néanmoins, le diagnostic microbiologique est utile en cas d'infection grave (sepsis, complications) ou d'échec de l'antibiothérapie probabiliste (souche bactérienne avec résistance aux antibiotiques prescrits par exemple).

##### 4.1.1. Prélèvements génitaux

4.1.1.1. *Prélèvement vaginal/endocol.* Ils sont fréquemment réalisés pour cultures bactériennes, principalement à la recherche de *Streptococcus pyogenes* ou toute bactérie d'importance pour le nouveau-né (ex : streptocoque B). Dans les endométrites tardives du post-partum (> 2 semaines après l'accouchement), la recherche de *Chlamydia trachomatis* pourrait être utile.

4.1.1.2. *Biopsie d'endomètre.* Il n'existe pas d'argument pour recommander des biopsies d'endomètres systématiquement ou préférentiellement au prélèvement vaginal.

##### 4.1.2. Hémocultures

Il n'y a pas de consensus quant à la nécessité de réaliser des hémocultures, en dehors des infections graves. Une bactériémie surviendrait chez 5 à 20 % des patientes présentant une endométrite du post-partum. Dans ces études, les résultats des hémocultures n'indiqueraient pas de modification de l'antibiothérapie probabiliste [35–37] (NP4).

En résumé, les bactéries isolées dans les endométrites du post-partum sont celles du microbiote vaginal, à la fois la flore résidente et la flore transitoire (NP2). *Chlamydia trachomatis* est rare, plutôt impliqué dans les endométrites tardives du post-partum (> 2 semaines après l'accouchement) (NP4).

Finalement, un prélèvement génital (vaginal, endocol, voire endomètre) et des hémocultures sont classiquement réalisés en cas d'endométrite du post-partum. Leurs résultats n'engendrent généralement pas d'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste, mais peuvent être utiles à la prise en charge du nouveau-né ou en cas d'échec de l'antibiothérapie probabiliste.

#### 5. Facteurs de risque

##### 5.1. Voie d'accouchement

L'accouchement par césarienne est le principal facteur de risque d'endométrite du post-partum, en particulier lorsque la césarienne est effectuée après le début du travail [38–40]. Parmi les femmes qui reçoivent une antibioprophylaxie, la fréquence de l'endométrite du post-partum est de 11 % pour les césariennes effectuées après le début du travail, alors qu'elle n'est que de 1,7 % pour celles programmées (en l'absence d'antibioprophylaxie, 28 % et 3,5 % respectivement) [41] (NP1). Le risque d'endométrite du post-partum serait majoré lors d'une seconde césarienne par rapport aux patientes avec une première césarienne [42] (NP2).

##### 5.2. Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est un déséquilibre quantitatif et qualitatif de la flore vaginale caractérisé par une prolifération de bactéries anaérobies et de mycoplasmes urogénitaux associée à une disparition des lactobacilles. Elle est décrite comme un facteur de risque de diverses complications obstétricales, dont l'endométrite du post-partum. Dans une analyse multivariée, la présence

de vaginose bactérienne augmentait significativement le risque de développer une endométrite postcésarienne après ajustement sur la durée du travail, la durée de la rupture des membranes et l'âge maternel (OR 5,8, IC 95 % 3,0–10,9) (NP1) [43,44]. Chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne, l'augmentation du risque d'infection génitale haute peut être liée à des concentrations vaginales plus élevées de certaines bactéries anaérobies. Récemment, une étude par biologie moléculaire (PCR ARN 16s) sur 113 écouvillons cervicovaginaux prélevés en milieu de grossesse, a montré un microbiome significativement altéré avec moins de Proteobactéries et plus de Bacterial Vaginosis Associated Bacterium 1 (BVAB1) chez les patientes présentant une endométrite du post-partum [45].

### 5.3. Autres facteurs de risque

Parmi les autres facteurs de risque de l'endométrite du post-partum, certains sont très fréquemment retrouvés : infection intra-utérine, travail prolongé en particulier chez les multipares avec antécédent de césarienne, rupture prolongée des membranes, examens vaginaux multiples, manœuvre invasive (ex surveillance fœtale interne), liquide amniotique méconial, anémie sévère ou hémorragie du post-partum, immunodépression liée VIH, obésité maternelle morbide [46–51] (NP1). D'autres facteurs de risque ont été identifiés mais toutes les études ne sont pas unanimes : révision utérine, origine ethnique (en particulier afro-américaine ou hispanique), statut socioéconomique faible, diabète sucré maternel, naissance prématurée, manœuvres instrumentales, grossesse obtenue par assistance médicale à la procréation, colonisation vaginale à *Streptococcus agalactiae* [52–54] (NP2).

En résumé, l'accouchement par césarienne est le principal facteur de risque d'endométrite du post-partum, en particulier lorsque la césarienne est effectuée après le début du travail (NP1). Le second facteur de risque est la présence d'une vaginose bactérienne (NP1). Les autres facteurs de risque sont l'infection intra-utérine, le travail prolongé en particulier chez les multipares avec antécédent de césarienne, la rupture prolongée des membranes, les examens vaginaux multiples, les manœuvres invasives, le liquide amniotique méconial, l'anémie sévère ou hémorragie du post-partum, l'immunodépression liée VIH, l'obésité maternelle morbide (NP1).

## 6. Diagnostic positif

### 6.1. Endométrites du post-partum

#### 6.1.1. Clinique

Bien qu'une douleur pelvienne spontanée et des lochies parfois malodorantes soient des éléments normaux après tout accouchement, la survenue de douleurs pelviennes spontanées et/ou de lochies grisâtres fétides sont des signes d'appel observés chez les patientes atteintes d'endométrite du post-partum (NP2).

La température  $\geq 38,0$  °C mesurée au moins à deux reprises au-delà des 24 premières heures après l'accouchement, la tachycardie en rapport avec la fièvre, les douleurs à la mobilisation utérine sont les signes cliniques permettant de poser le diagnostic d'endométrite du post-partum. L'utérus peut être mou et sub-involué, ce qui peut entraîner un saignement utérin et être à l'origine d'une hémorragie secondaire du post-partum (NP2) [3,50,55].

Le délai entre l'accouchement et les premiers signes cliniques de l'endométrite dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels on retrouve l'infection intra-utérine développée avant l'accouchement et la(les) bactérie(s) responsable(s) de l'infection. La plupart des endométrites du post-partum surviennent dans la première

semaine suivant l'accouchement, mais 15 % se produisent entre une et six semaines après l'accouchement (NP2). La présentation retardée est plus fréquente après un accouchement par voie basse que par césarienne et peut se manifester par une hémorragie secondaire du post-partum tardive. La plupart des femmes atteintes d'endométrite tardive présentent des symptômes cliniques frustes (NP2) [25,28].

L'endométrite du post-partum à *S. pyogenes* est de diagnostic difficile parce qu'elle est rare et de présentation parfois atypique. Les signes cliniques habituels d'endométrite du post-partum peuvent être présents, mais parfois ne dominent pas le tableau clinique. En cas d'infection très précoce (principalement dans les 48 premières heures du post-partum) avec une fièvre élevée (39–40 °C), des frissons, des douleurs pelviennes intenses, une infection à Streptocoque du groupe A doit être suspectée. Un collapsus cardiovasculaire et des signes de choc toxique avec un rash cutané peuvent être présents dès la phase initiale de l'infection. La progression de l'infection et l'aggravation du sepsis est souvent rapide. Parfois des signes atypiques comme des myalgies, des nausées, des arthralgies, une dyspnée, un malaise général, une confusion peuvent égarer le diagnostic. Ainsi, la présence de symptômes atypiques doit également faire évoquer une infection invasive à *S. pyogenes* [16,27,56].

#### 6.1.2. Biologie

En post-partum, il existe une hyperleucocytose physiologique qui fait suite à celle de la grossesse et du travail [57]. Cependant, une augmentation de la numération des polynucléaires neutrophiles en post-partum – plutôt qu'une décroissance – suggère un processus infectieux.

#### 6.1.3. Imagerie

La taille de l'utérus et l'épaisseur de l'endomètre sont très variables et évolutifs au cours de la période post-partum. En échographie, la vacuité utérine peut physiologiquement être remplacée par une hématométrie, la présence de matériel échogène, ou même de bulles d'air. En effet, du matériel échogène est constaté dans environ 50 % des cas à 1 semaine post-partum et 6 % des cas à 3 semaines post-partum, avec évolution favorable sans procédure chirurgicale complémentaire. Il n'y a donc pas de résultat échographique caractéristique de l'endométrite du post-partum. En conséquence, l'échographie ne permet pas de différencier les femmes ayant ou non une endométrite puerpérale (NP2) [58,59]. Néanmoins, elle peut être réalisée à la recherche de rétention placentaire [55].

De la même façon, la tomodynamométrie ou l'imagerie par résonance magnétique peuvent mettre en évidence un endomètre épaissi et la présence de liquide, de gaz ou de débris intracavitaires. Elles sont pratiquées de préférence avec injection de produit de contraste pour rechercher une complication, à type de collection, d'hématome surinfecté ou de thrombose (NP2) [58,59].

En résumé, les signes d'appel de l'endométrite du post-partum sont les douleurs abdominopelviennes, l'hyperthermie, et/ou des lochies fétides. Le diagnostic est confirmé par l'examen clinique quand il retrouve une douleur utérine provoquée et une température  $\geq 38$  °C (NP2). L'échographie pelvienne, la tomodynamométrie ou l'imagerie par résonance magnétique ne sont pas contributifs pour poser le diagnostic positif d'endométrite du post-partum (NP2). En cas de non-réponse après 72 heures d'antibiothérapie adaptée, une imagerie doit être pratiquée à la recherche d'une complication ou d'un diagnostic différentiel (grade B). Les cliniciens doivent être avertis des difficultés d'interprétation en échographie des images endométriques.



## 6.2. Formes particulières

### 6.2.1. Syndrome de choc toxique

Bien que rare, un syndrome de choc toxique peut compliquer une endométrite du post-partum lors d'une infection à streptocoque, en particulier à streptocoque du groupe A (ou *Streptococcus pyogenes*), à *Staphylococcus aureus* ou à *Clostridium*. Le diagnostic de choc toxique streptococcique ou staphylococcique est évoqué devant l'apparition précoce (dans les 24 heures postaccouchement) de fièvre élevée, hypotension artérielle et atteinte d'au moins deux autres organes : insuffisance rénale, hépatique ou pulmonaire ; coagulopathie ; nécrose des tissus mous ; éruption maculaire érythémateuse avec desquamation [27,56] (NP4).

Dans de très rares cas, *Clostridium sordellii* a été associé à un syndrome de choc toxique (9 cas rapportés dans la littérature après accouchement). L'infection se déclare de façon brutale dans les 2 semaines après l'accouchement, par un collapsus cardiovasculaire, avec hyperleucocytose marquée, absence de fièvre et d'éruption cutanée ; la myonécrose est limitée ou nulle et l'évolution est rapide avec un pronostic sombre [60] (NP4).

### 6.2.2. Thrombophlébite pelvienne septique du post-partum

Les thrombophlébites pelviennes septiques sont des complications rares de la grossesse, dont l'incidence exacte est mal connue, estimée de 1/600 à 1/3000 accouchements, avec un taux 10 fois plus élevé au décours d'une césarienne [61,62]. Cependant, parmi les patientes présentant une fièvre persistante malgré une antibiothérapie adaptée, 22% d'entre elles présentent une thrombophlébite pelvienne sur la TDM réalisée de façon systématique [63] (NP4). Les principaux facteurs de risque de survenue sont l'accouchement par césarienne, l'infection intra-utérine et l'endométrite du post-partum [61] (NP3). Les autres facteurs de risque sont le jeune âge maternel (< 20 ans), la multiparité et la pré-éclampsie [61,64,65] (NP3). Le tableau clinique est celui d'une douleur abdominale fébrile survenant le plus souvent dans la semaine après l'accouchement, mais des cas ont été décrits dans les 3 semaines après l'accouchement [64,66]. La douleur abdominale est de localisation variable mais peut être très latéralisée – parfois lombaire – lorsqu'il s'agit d'une thrombose de la veine ovarienne (plus souvent à droite). A l'examen clinique, la palpation d'un cordon veineux est rarissime mais oriente le diagnostic. Une hyperleucocytose > 12 000/mm<sup>3</sup> est décrite dans plus de 70 % des cas mais d'interprétation difficile dans le contexte du post-partum [64,67]. Les hémocultures sont positives dans 3 à 29 % des cas, elles identifient le plus souvent *Streptococcus spp* ou *Staphylococcus aureus*, plus rarement *Bacteroides*, *E. coli* [62,64,67,68]. Ainsi, les signes d'appel d'une thrombophlébite pelvienne septique sont la présence d'une douleur abdominale ou pelvienne latéralisée et/ou la persistance d'une fièvre après 72 heures d'antibiothérapie adaptée pour endométrite du post-partum. La gravité de cette complication est principalement liée au risque d'extension de la thrombose, d'embolie pulmonaire ou d'embols septiques (NP4). L'imagerie pelvienne permet de confirmer le diagnostic et de rechercher les diagnostics différentiels (collection, hématome infecté, ...). La tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique avec injection de produit de contraste et temps veineux, ont une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative supérieures à 90 % [58,67,69]. Néanmoins, ces chiffres peuvent être discutés puisqu'il n'y a pas de « gold standard » permettant de confirmer le diagnostic. De plus, une étude récente a mis en évidence qu'un tiers des patientes asymptomatiques en post-partum pouvait présenter des signes compatibles avec une thrombophlébite pelvienne en IRM [70] (NP2).

La prise en charge thérapeutique comporte un traitement anticoagulant en plus de l'antibiothérapie mise en place dans le cadre de l'endométrite du post-partum (NP2). Le traitement anticoagulant initial est une héparinothérapie à posologie hypocoagulante (NP2). Il n'existe pas d'étude comparant l'efficacité d'une héparine non fractionnée versus une héparine de bas poids moléculaire. La durée de l'héparinothérapie varie de 7 jours à 6 semaines dans la littérature qui est pauvre, ancienne et de faible niveau de preuve [3,64,67]. La durée totale d'anticoagulation est le plus souvent de 6 semaines lorsque le diagnostic de thrombose veineuse profonde est confirmé par l'imagerie. En cas d'extension à la veine cave inférieure, d'embols ou de facteurs de risque thrombotique (ex : thrombophilie), une durée plus longue (3 mois) est habituellement envisagée (NP1) ([www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Thrombophilie\\_grossesse](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Thrombophilie_grossesse)) [71]. En cas de traitement initial par héparine non fractionnée, le relai peut être effectué par une héparine de bas poids moléculaire. Selon la durée prévue de l'anticoagulation curative, une relais par anti-vitamine K pourra être discuté à distance de l'accouchement voire après le retour de couches (NP2) [63,72,73].

En résumé, les signes d'appel de la thrombophlébite pelvienne septique sont une douleur abdominale ou pelvienne latéralisée et/ou la persistance d'une fièvre après 72 heures d'antibiothérapie adaptée pour endométrite du post-partum (NP2). Une tomодensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique avec injection de produit de contraste et temps veineux permet de confirmer le diagnostic et d'éliminer un abcès profond ou un hématome infecté (NP2). En cas de thrombophlébite pelvienne associée à une endométrite du post-partum, le traitement doit associer une antibiothérapie adaptée à une héparinothérapie à posologie hypocoagulante (grade C). La durée de l'anticoagulation est habituellement de 6 semaines.

## 7. Diagnostics différentiels

Chez les femmes présentant une fièvre en post-partum mais une sensibilité utérine nulle ou minime, un diagnostic différentiel doit être recherché systématiquement :

- infection du site opératoire (abcès de paroi abdominale, infection d'épisiotomie), pathologies mammaires (engorgement mammaire, mammite, abcès mammaire), pyélonéphrite, sont les infections les plus fréquentes ;
- syndrome viral respiratoire, pneumonie d'inhalation, infection épidurale postanesthésie péridurale, ou tout autre pathologie infectieuse seront évoqués selon l'orientation clinique.

## 8. Traitement

L'antibiothérapie constitue la base du traitement des endométrites du post-partum, elle sera complétée par une intervention chirurgicale et/ou un traitement anticoagulant selon le type de complications. Cette antibiothérapie est le plus souvent probabiliste lors de la prise en charge initiale. L'instauration de celle-ci est urgente chez les patientes en sepsis [74] (NP1).

### 8.1. Choix des molécules

Les molécules utilisées doivent posséder un spectre large afin d'inclure une activité sur les bactéries du microbiote vaginal mais aussi sur les entérobactéries, les streptocoques, les staphylocoques

et les anaérobies, compte tenu de la microbiologie et de la physiopathologie de ces infections.

La clindamycine associée à la gentamicine est l'antibiothérapie la plus fréquemment étudiée dans les essais thérapeutiques. Une méta-analyse menée en 2015, comprenant 40 essais randomisés et 4 240 participantes, a conclu que l'association clindamycine – aminoglycoside est l'antibiothérapie la plus appropriée avec des taux de guérison compris entre 90 et 97 %. Sept études ont comparé clindamycine plus aminoglycoside versus pénicillines et démontré moins d'échec avec clindamycine plus aminoglycoside (RR = 0,65 ; IC 95 % = 0,46–0,90). De même, il y avait plus d'échec de traitement avec pénicilline plus aminoglycoside versus clindamycine plus aminoglycoside (RR = 2,57 ; IC 95 % = 1,48–4,46) et céphalosporines de deuxième ou troisième génération (hors céphamycines) versus clindamycine plus aminoglycoside (RR = 1,66 ; IC 95 % = 1,01–2,74). Cette même méta-analyse a montré qu'une antibiothérapie avec une pénicilline à faible activité anti-anaérobie versus pénicilline à bonne activité anti-anaérobie présentait plus de risque d'échec (RR = 1,94 ; IC 95 % = 1,38–2,72). Par ailleurs, aucune étude n'a rapporté de décès maternel et aucune différence n'a été retrouvée vis-à-vis des complications graves ou des manifestations allergiques entre les différents groupes (NP1) [75].

Concernant la posologie de clindamycine, les essais thérapeutiques ont été construits avec des posologies différentes, soit 600 mg × 3/j, soit 900 mg × 3/j. En tenant compte des critères de pharmacocinétique et pharmacodynamie liés aux modifications physiologiques durant la grossesse, il apparaît raisonnable d'utiliser la posologie la plus élevée, en particulier pour un poids supérieur à 60 kg, et en adéquation avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la molécule (posologie maximale = 2 400 mg/j), c'est-à-dire 600 mg × 4 par jour.

Concernant la posologie de la gentamicine, il est maintenant bien établi qu'une administration de gentamicine à la posologie de 5 à 7 mg/kg toutes les 24 heures est aussi efficace et sûre que 1,5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 heures chez les patientes à une fonction rénale normale. Il n'est pas nécessaire de surveiller les taux plasmatiques de gentamicine chez les patientes recevant une dose unique journalière et dont la fonction rénale est normale, pour une courte durée de traitement ( $\leq$  72 heures ou trois doses) ([http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/2011-afssaps\\_SPILF-MAP\\_Aminosides\\_Argumentaire.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2011-afssaps_SPILF-MAP_Aminosides_Argumentaire.pdf)) [76] (NP1).

Malgré un bon niveau de preuve de l'association clindamycine-gentamicine, plusieurs problèmes doivent être discutés :

- difficulté d'utilisation en cas d'insuffisance rénale : pour les patientes présentant une insuffisance rénale, il est préférable d'éviter l'utilisation d'aminoglycosides si des alternatives existent ;
- difficulté d'utilisation en cas d'allaitement maternel : le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) fait état de l'apparition de selles sanglantes chez un nouveau-né de 5 jours, survenues au 3<sup>e</sup> jour du traitement maternel par clindamycine. Les selles se sont normalisées 12 heures après l'arrêt du traitement maternel. Ainsi, le CRAT recommande de suspendre l'allaitement maternel en cas de traitement par clindamycine (<https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=clindamycine>). Néanmoins, un livre de référence largement utilisé, émet un avis divergent et autorise l'allaitement malgré l'utilisation de clindamycine chez la maman. Dans cet ouvrage, il est fait référence à l'avis de l'académie américaine de pédiatrie [77,78] ;
- difficulté d'utilisation dans le contexte épidémiologique actuel de l'antibiorésistance :

- *S. agalactiae* : une actualisation du RCP a été publiée par l'Agence nationale de sécurité du médicament en 2015 et rapporte une fréquence de résistance en France de 16 à 40 % pour l'ensemble des Streptocoques, tout type de prélèvements confondus (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254000.htm>) (NP2). Le rapport annuel de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) rapporte un taux de sensibilité de *S. agalactiae* à la clindamycine de 82,6 %, alors qu'il reste de 100 % pour les pénicillines (<http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>). Aux États-Unis, la fréquence de résistance de *Streptococcus agalactiae* à la clindamycine varie de 13 à 20 %. Ainsi, pour les patientes dont on sait qu'elles sont colonisées à *S. agalactiae*, il est recommandé d'ajouter de l'ampicilline à la clindamycine et à la gentamicine ou d'utiliser l'association ampicilline-sulbactam [79,80] (NP2).
- anaérobies : en ce qui concerne les bactéries anaérobies, la fréquence de résistance varie de 5 à 35 % d'après l'actualisation du RCP de la clindamycine (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254000.htm>). Deux revues de la littérature ont rapporté une augmentation de la résistance des bactéries anaérobies à la clindamycine, avec des taux très variables selon les régions et les institutions. Concernant la résistance des anaérobies aux bêta-lactamines, celle-ci a également augmenté mais demeure inférieure à 2 % pour l'association d'une pénicilline à un inhibiteur de bêta-lactamase (ampicilline-sulbactam, ticarcilline-acide clavulanique par exemple) [81,82] (NP2).

Compte tenu du spectre d'activité nécessaire, les alternatives à l'association clindamycine-gentamicine comprennent le céfotétan, la céfoxitine, l'ampicilline avec sulbactam (équivalent d'amoxicilline avec acide clavulanique en France), la ticarcilline avec acide clavulanique et la pipéracilline avec ou sans tazobactam. Ces antibiotiques, en particulier une pénicilline A avec un inhibiteur de bêta-lactamases (amoxicilline-acide clavulanique), sont utilisés comme premier choix antibiotique dans certains hôpitaux (du fait du profil de tolérance, de la facilité d'emploi dont dispensation en ville et voie orale possible). Toutefois, les essais publiés à l'appui de l'utilisation de ceux-ci ont été peu nombreux.

Le métronidazole offre une bonne activité contre la plupart des bactéries anaérobies et peut être utile avec l'ampicilline et la gentamicine, mais ce n'est pas le choix idéal chez les femmes qui allaitent si un médicament présentant un meilleur profil de sécurité est disponible (NP2).

Une étude s'est intéressée à l'ertapénème lors de la mise sur le marché de ce nouveau carbapénème, du fait de son large spectre et de son administration en dose unique journalière. Il s'agissait d'une étude rétrospective dont les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité et le coût de la prise en charge, portant sur 63 patientes dont 31 traitées par ertapénème 1 g/24 h et 32 traitées par clindamycine 900 mg/8 h + gentamicine 5 mg/kg/24 h ± ampicilline 2 g/6 h pour une endométrite postcésarienne. Les résultats ont mis en évidence un nombre significativement plus important d'infections de paroi dans le groupe ertapénème [83] (NP4).

En résumé, les études publiées ont démontré que l'association clindamycine et gentamicine était l'antibiothérapie la plus efficace dans le traitement de l'endométrite du post-partum. Néanmoins, au vu de l'épidémiologie actuelle de la résistance des bactéries aux antibiotiques, ce schéma d'antibiothérapie doit être reconsidéré. Ces mêmes études ont également montré que les pénicillines avec inhibiteur de bêta-lactamases (pour l'activité anti-anaérobie) ou les céphalosporines de deuxième ou troisième génération étaient des alternatives raison-

nables. Ainsi, l'association amoxicilline-acide clavulanique apparaît comme un schéma d'antibiothérapie préférable de nos jours.

## 8.2. Voies d'administration

La majorité des études publiées font référence à une antibiothérapie par voie intraveineuse. Néanmoins, dans les pays à faibles ressources où les voies intraveineuses ne sont soit pas disponibles ou soit pas raisonnables, une antibiothérapie par voie orale ou par voie intramusculaire a été pratiquée. Une revue de la littérature a conclu que les cinq schémas antibiotiques suivants procuraient des taux de guérison de l'endométrite du post-partum précoce > 85 % et étaient compatibles avec l'allaitement :

- clindamycine 600 mg par voie orale toutes les 6 heures et gentamicine 4,5 mg/kg par voie intramusculaire toutes les 24 heures ;
- amoxicilline-acide clavulanique 875 mg par voie orale toutes les 12 heures ;
- cefotetan 2 g par voie intramusculaire toutes les 8 heures ;
- méropénem ou imipénem-cilastatine 500 mg par voie intramusculaire toutes les 8 heures ;
- amoxicilline 500 mg plus métronidazole 500 mg par voie orale toutes les 8 heures (NP4) [84].

Malgré l'absence de données de la littérature, certains prescrivent une antibiothérapie par voie orale (de type amoxicilline-acide clavulanique ou clindamycine) dans les endométrites du post-partum si les signes cliniques sont frustrés, ou dans les endométrites tardives.

## 8.3. Durée de traitement

Une amélioration clinique est attendue dans les 48 à 72 heures après début de l'antibiothérapie. Si tel n'est pas le cas, il convient de rechercher systématiquement une complication de type thrombophlébite pelvienne septique, hématome infecté, abcès pelvien, rétention placentaire, une infection due à un(des) micro-organisme(s) résistant(s) à l'antibiothérapie en cours, ou un autre diagnostic.

Le traitement est maintenu jusqu'à 24 à 48 heures d'apyrexie et disparition de toute douleur abdominopelvienne. Un relai oral après un traitement parentéral efficace n'est pas requis, car des essais randomisés ont montré qu'il n'apportait aucun bénéfice (NP1) [75]. Cependant, si des hémocultures sont réalisées et sont positives, un avis auprès d'un infectiologue peut être utile car un bilan d'extension complémentaire et un traitement plus long peuvent être indiqués.

En résumé, l'antibiothérapie des endométrites du post-partum doit prendre en compte les données d'efficacité d'une part, mais aussi les données de tolérance et l'épidémiologie actuelle des résistances bactériennes aux antibiotiques, en particulier pour les streptocoques et les anaérobies. En première intention, l'antibiothérapie des endométrites du postpartum est l'association amoxicilline-acide clavulanique, à la posologie de 3 à 6 g/j selon le poids, IV ou PO selon la présentation clinique (grade C). Le traitement est poursuivi jusqu'à 48 heures d'apyrexie et disparition des douleurs abdominopelviennes. En cas de contre-indication à l'utilisation de pénicillines (ex : anaphylaxie), l'association clindamycine 600 mg × 4/j et gentamicine 5 mg/kg × 1/j par voie IV est recommandée pour le traitement des endométrites du post-partum (grade A). En cas d'allaitement, l'utilisation de l'association clindamycine et gentamicine est controversée, nécessitant ainsi un avis spécialisé (pédiatre, infectiologue).

## 9. Prévention

Il est bien établi que la prévention des endométrites du post-partum fait appel à :

- la maîtrise des facteurs de risque d'endométrite quand cela est possible ;
- les mesures d'hygiène au bloc obstétrical ;
- l'antibioprophylaxie chirurgicale lors d'une césarienne.

### 9.1. Antibioprophylaxie et accouchement par voie basse

Actuellement, les femmes qui accouchent par voie basse ne reçoivent pas d'antibioprophylaxie compte tenu du faible taux d'endométrite du post-partum, en dehors de situations spécifiques (ex : antibioprophylaxie de la transmission materno-fœtale de *S. agalactiae*). Peu d'études se sont intéressées au bénéfice possible d'une antibioprophylaxie systématique lors d'un accouchement par voie basse, en particulier chez les femmes présentant des facteurs de risque d'endométrite du post-partum. Une méta-analyse Cochrane publiée en 2017 s'est intéressée au bénéfice d'une antibioprophylaxie pour les accouchements par voie basse non compliqués et n'a identifié que 3 essais randomisés anciens (dont 1 seul contre placebo) et n'autorise aucune recommandation, ce d'autant que les antibiotiques utilisés dans 2 des 3 essais ne sont plus utilisés (sulphaméthoxy-pyridazine et chloramphénicol) [85]. Plus récemment, un essai randomisé en double insu a inclus 424 femmes enceintes infectées par le VIH (stade d'immunodépression et traitement antirétroviral inconnus mais moyenne des lymphocytes CD4 > 400 dans les 2 bras) chez lesquelles un accouchement par voie basse était programmé. Les patientes recevaient soit une dose unique de céfoxitine (2 g), soit un placebo intrapartum. Cette étude a révélé une réduction de 53 % du risque d'endométrite du post-partum dans le groupe céfoxitine [86] (NP4).

### 9.2. Délivrance et césarienne

Lors d'un accouchement par césarienne, un essai randomisé récent vient confirmer les résultats de trois essais antérieurs concluant que la délivrance spontanée du placenta entraînait une réduction significative de l'endométrite post-partum par rapport à la délivrance manuelle, respectivement 5,7 % versus 15,2 % d'endométrite du post-partum, avec une réduction significative de l'anémie postopératoire [87] (NP1).

### 9.3. Antiseptie vaginale et césarienne

L'intérêt du badigeonnage antiseptique vaginal avant césarienne pour la réduction du risque d'endométrite du post-partum a également été étudié. D'après une méta-analyse incluant 16 essais menés chez des femmes en travail, le badigeonnage antiseptique vaginal réduit le risque d'endométrite postcésarienne (RR = 0,36, IC 95 % = 0,20–0,63, 10 essais, 3283 femmes). Ainsi, les auteurs recommandent une préparation vaginale avec un badigeon de povidone-iodée à 10 % pendant au moins 30 s. Une méta-analyse récente, incluant 16 essais (8 avec povidone-iodée et 2 avec chlorhexidine) et 4 837 femmes confirme l'intérêt du badigeonnage vaginal par povidone-iodée ou chlorhexidine. L'incidence d'endométrite du post-partum était de 8,8 % dans le groupe témoin (absence de préparation ou préparation par soluté salé) et de 4,5 % dans le groupe avec antiseptie vaginale (RR = 0,52, IC 95 % = 0,37–0,72). Le bénéfice était d'autant plus important dans le sous-groupe de femmes en travail avec rupture des membranes (4,3 % versus 20,1 % respectivement avec et sans



antiseptie vaginale ; RR = 0,23, IC 95 % = 0,10–0,52 ; 3 études, 272 participantes) [88,89] (NP1).

En résumé, il n'y a pas de bénéfice démontré d'une antibio-prophylaxie systématique pour accouchement par voie basse en dehors de situations spécifiques (NP4). La délivrance spontanée du placenta entraîne une réduction significative de l'endométrite post-partum par rapport à la délivrance manuelle (NP1). Le badigeonnage vaginal avec un antiseptique (povidone-iodée ou chlorhexidine) avant césarienne diminue le risque d'endométrite du post-partum chez les femmes en travail (NP1). L'antibio-prophylaxie systématique pour accouchement par voie basse n'est pas recommandée (grade C). Lors d'une césarienne, l'extraction du placenta doit être spontanée (grade A). Un badigeonnage vaginal avec de la povidone-iodée ou de la chlorhexidine est recommandée avant césarienne (grade A).

## Déclaration de liens d'intérêts

KF déclare une activité de consultation ponctuelle pour Pfizer, Sanofi-Pasteur et Eumedica.

R. Dessein, S. Vanderstichele, D. Subtil déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Filker R, Monif GR. The significance of temperature during the first 24 hours postpartum. *Obstet Gynecol* 1979;53(3):358–61.
- [2] van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(3):249–54.
- [3] Lamy C, Zuily S, Perdriolle E, Gauchotte E, Villeroy-de-Galhou S, Delaporte M-O, et al. Management of post-partum infections. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41(8):886–903.
- [4] Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366–73.
- [5] Deneux-Tharaux C, Saucedo M. Epidemiology of maternal mortality in France, 2010–2012. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;45(12):S8–21.
- [6] Buddeberg BS, Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: Progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J* 2015;91(1080):572–8.
- [7] Karsnitz DB. Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. *J Midwifery Womens Health* 2013;58(6):632–42.
- [8] Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366–73.
- [9] Clapp MA, Little SE, Zheng J, Robinson JN. A multi-state analysis of postpartum readmissions in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):113.e1–113.e10.
- [10] Axelsson D, Blomberg M. Prevalence of postpartum infections: a population-based observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(10):1065–8.
- [11] Ahnfeldt-Møllerup P, Petersen LK, Kragstrup J, Christensen RD, Sørensen B. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(12):1440–4.
- [12] Bebell LM, Ngonzi J, Bazira J, Fajardo J, Boatman AA, Siedner MJ, et al. Antimicrobial-resistant infections among postpartum women at a Ugandan referral hospital. *Plos One* 2017;12(4):1–13.
- [13] Ngonzi J, Tornes YF, Mukasa PK, Salongo W, Kabakyenga J, Sezalio M, et al. Puerperal sepsis, the leading cause of maternal deaths at a Tertiary University Teaching Hospital in Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):207.
- [14] Sosa MEB, Group A. Streptococcal infection in pregnancy and the puerperium. *J Perinat Neonatal Nurs* 2016;30(2):124–30.
- [15] Rimawi BH, Soper DE, Eschenbach DA. Group A streptococcal infections in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):864–74.
- [16] Anderson BL. Puerperal group A streptococcal infection: beyond Semmelweis. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):874–82.
- [17] Chebbo A, Tan S, Kassis C, Tamura L, Carlson RW. Maternal sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2016;32(1):119–35.
- [18] Casey BM, Cox SM. Chorioamnionitis and endometritis. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(1):203–22.
- [19] Newton ER, Prihoda TJ, Gibbs RS. A clinical and microbiologic analysis of risk factors for puerperal endometritis. *Obstet Gynecol* 1990;75(3 Pt 1):402–6.
- [20] Rosene K, Eschenbach DA, Tompkins LS, Kenny GE, Watkins H. Polymicrobial early postpartum endometritis with facultative and anaerobic bacteria, genital mycoplasmas, and *Chlamydia trachomatis*: treatment with piperacillin or cefoxitin. *J Infect Dis* 1986;153(6):1028–37.
- [21] Watts DH, Eschenbach DA, Kenny GE. Early postpartum endometritis: the role of bacteria, genital mycoplasmas, and *Chlamydia trachomatis*. *Obstet Gynecol* 1989;73(1):52–60.
- [22] Rørbye C, Petersen IS, Nilas L. Postpartum *Clostridium sordellii* infection associated with fatal toxic shock syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(12):1134–5.
- [23] Bitti A, Mastrantonio P, Spigaglia P, Urru G, Spano AI, Moretti G, et al. A fatal postpartum *Clostridium sordellii* associated toxic shock syndrome. *J Clin Pathol* 1997;50(3):259–60.
- [24] Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL. *Clostridium sordellii* infection: epidemiology, clinical findings, and current perspectives on diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1436–46.
- [25] Gibbs RS, Rodgers PJ, Castaneda YS, Ramzy I. Endometritis following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1980;56(5):555–8.
- [26] Patai K, Szilágyi G, Hubay M, Szentmáryi IF, Paulin F. Severe endometritis caused by genital mycoplasmas after Caesarean section. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 12):1249–50.
- [27] Hamilton SM, Stevens DL, Bryant AE. Pregnancy-related group A streptococcal infections: temporal relationships between bacterial acquisition, infection onset, clinical findings, and outcome. *Clin Infect Dis* 2013;57(6):870–6.
- [28] Ismail MA, Moawad AH, Poon E, Henderson C. Role of *Chlamydia trachomatis* in postpartum endometritis. *J Reprod Med* 1987;32(4):280–4.
- [29] Hoyme UB, Kiviat N, Eschenbach DA. Microbiology and treatment of late postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 1986;68(2):226–32.
- [30] McGill AL, Bavaro MF, You WB. Postpartum herpes simplex virus endometritis and disseminated infection in both mother and neonate. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 2):471–3.
- [31] Onuigbo W, Esimai B, Nwaekpe C, Chijioke G. Tubercular endometritis detected through Pap smear campaign in Enugu, Nigeria. *Pan Afr Med J* 2012;11:47.
- [32] Saracoglu OF, Mungan T, Tanzer F. Pelvic tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;37(2):115–20.
- [33] Giraldo-Isaza MA, Jaspan D, Cohen AW. Postpartum endometritis caused by herpes and cytomegaloviruses. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 2):466–7.
- [34] Hollier LM, Scott LL, Murphree SS, Wendel GD. Postpartum endometritis caused by herpes simplex virus. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 Pt 2):836–8.
- [35] Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(8):730–5.
- [36] Ngonzi J, Bebell LM, Fajardo Y, Boatman AA, Siedner MJ, Bassett IV, et al. Incidence of postpartum infection, outcomes and associated risk factors at Mbarara regional referral hospital in Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):270.
- [37] Spandorfer SD, Graham E, Forouzan I. Postcesarean endometritis. Clinical risk factors predictive of positive blood cultures. *J Reprod Med* 1996;41(11):797–800.
- [38] Leth RA, Møller JK, Thomsen RW, Uldbjerg N, Nørgaard M. Risk of selected postpartum infections after cesarean section compared with vaginal birth: a five-year cohort study of 32,468 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(9):976–83.
- [39] Burrows LJ, Meyn LA, Weber AM. Maternal morbidity associated with vaginal versus cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):907–12.
- [40] Declercq E, Barger M, Cabral HJ, Evans SR, Kotelchuck M, Simon C, et al. Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *Obstet Gynecol* 2007;109(3):669–77.
- [41] Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD007482.
- [42] Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, Martin S, Cahill AG, Odibo AO, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med* 2016;374(7):647–55.
- [43] Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990;75(1):52–8.
- [44] Soper DE. Bacterial vaginosis and postoperative infections. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(2 Pt 2):467–9.
- [45] Subramaniam A, Ptacek T, Lobashevsky E, Cliver S, Lefkowitz EJ, Morrow CD, et al. Midtrimester cervicovaginal microbiota: identification of microbial variations associated with puerperal infection at term. *Am J Perinatol* 2016;33(12):1165–75.
- [46] Diamond MP, Entman SS, Salyer SL, Vaughn WK, Boehm FH. Increased risk of endometritis and wound infection after cesarean section in insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(2):297–300.
- [47] Chaim W, Bashiri A, Bar-David J, Shoham-Vardi I, Mazor M. Prevalence and clinical significance of postpartum endometritis and wound infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8(2):77–82.
- [48] Louis J, Buhari MA, Allen D, Gonik B, Jones TB. Postpartum morbidity associated with advanced HIV disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006:79512.
- [49] Stephansson O, Sandström A, Petersson G, Wikström A-K, Cnattingius S. Prolonged second stage of labour, maternal infectious disease, urinary retention and other complications in the early postpartum period. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;123(4):608–16.
- [50] Faro S. Postpartum endometritis. *Clin Perinatol* 2005;32(3):803–14.
- [51] Caughey AB, Musci TJ. Complications of term pregnancies beyond 37 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2004;103(1):57–62.
- [52] Hughes BL, Clifton RC, Hauth JC, Leveno KJ, Myatt L, Reddy UM, et al. Is mid-trimester insulin resistance predictive of subsequent puerperal infection? A secondary analysis of randomized trial data. *Am J Perinatol* 2016;33(10):983–90.



- [53] Haeri S, Baker AM. Estimating risk factors and causes for postpartum febrile morbidity in teenage mothers. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(2):149–51.
- [54] Boggess KA, Tita A, Jauk V, Saade G, Longo S, Clark EAS, et al. Risk factors for postcesarean maternal infection in a trial of extended-spectrum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2017;129(3):481–5.
- [55] Akladios CY, Sananes N, Gaudineau A, Boudier E, Langer B. Secondary postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014;43(10):1161–9.
- [56] Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med* 2017;377(23):2253–65.
- [57] Hartmann KE, Barrett KE, Reid VC, McMahon MJ, Miller WC. Clinical usefulness of white blood cell count after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):295–300.
- [58] Laifer-Narin SL, Kwak E, Kim H, Hecht EM, Newhouse JH. Multimodality imaging of the postpartum or posttermination uterus: evaluation using ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014;43(6):374–85.
- [59] Mulic-Lutvica A, Axelsson O. Postpartum ultrasound in women with postpartum endometritis, after cesarean section and after manual evacuation of the placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(2):210–7.
- [60] Elkbuli A, Diaz B, Ehrhardt JD, Hai S, Kaufman S, McKenney M, et al. Survival from Clostridium toxic shock syndrome: case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2018;50:64–7.
- [61] Dotters-Katz SK, Smid MC, Grace MR, Thompson JL, Heine RP, Manuck T. Risk factors for postpartum septic pelvic thrombophlebitis: a multicenter cohort. *Am J Perinatol* 2017;34(11):1148–51.
- [62] Quarello E, Desbriere R, Hartung O, Portier F, d'Ercole C, Boubli L. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: report of 5 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33(5):430–40.
- [63] Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: Incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(1):143–8.
- [64] Witlin AG, Sibai BM. Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases. *Obstet Gynecol* 1995;85(5 Pt 1):775–80.
- [65] Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Crews JH, Magann EF, Martin JN. Septic pelvic thrombophlebitis and preeclampsia are related disorders. *Hypertens Pregnancy* 2004;23(1):121–7.
- [66] Heavrin BS, Wrenn K. Ovarian vein thrombosis: a rare cause of abdominal pain outside the peripartum period. *J Emerg Med* 2008;34(1):67–9.
- [67] Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, Alvarez JR. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006:1–4.
- [68] Parino E, Mulinaris E, Saccomano E, Gallo JC, Kohan G. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis with staphylococcal bacteremia. *Case Rep Infect Dis* 2015;2015:589436.
- [69] Twickler DM, Setiawan A, Evans RS, Erdman WA, Stettler RW, Brown CEL, et al. Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: prospective comparison of MR imaging, CT, and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1039–43.
- [70] Khalil H, Avruh L, Olivier A, Walker M, Rodger M. The natural history of pelvic vein thrombosis on magnetic resonance venography after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4). 356.e1–356.e4.
- [71] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43). 3033–69, 3069a–3069k.
- [72] Josey WE, Staggers SR. Heparin therapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 46 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120(2):228–33.
- [73] Klima DA, Snyder TE. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 2008;111(2 Pt 1):431–5.
- [74] Bauer ME, Lorenz RP, Oak R, Bauer ST, Rao K, Anderson FW. Maternal deaths due to sepsis in the state of Michigan, 1999–2006. *Obstetrics and gynecology* 2015;126(4):747–52.
- [75] Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2). CD001067.
- [76] Martingano D, Renson A, Rogoff S, Singh S, Kesavan Nasir M, Kim J, et al. Daily gentamicin using ideal body weight demonstrates lower risk of postpartum endometritis and increased chance of successful outcome compared with traditional 8-hour dosing for the treatment of intrapartum chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;0(0):1–5.
- [77] Freyer AM. *Drugs in pregnancy and lactation (8th Edition): a reference guide to fetal and neonatal risk*. *Obstet Med* 2009;2(2):89.
- [78] Drugs C on. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108(3):776–89.
- [79] Phares CR1, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. SSABC surveillance/Emerging IPN. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999–2005. *J Am Med Assoc* 2008;299(7):2056–65.
- [80] Verani JR, McGehee L, Schrag SJ. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(RR-10):1–31.
- [81] Hecht DW. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis* 2004;39(1):92–7.
- [82] Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *J Infect Chemother* 2016;22(1):1–13.
- [83] Brown KR, Williams SF, Apuzzio JJ. Ertapenem compared to combination drug therapy for the treatment of postpartum endometritis after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):743–6.
- [84] Meaney-Delman D, Bartlett LA, Gravett MG, Jamieson DJ. Oral and intramuscular treatment options for early postpartum endometritis in low-resource settings: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):789–800.
- [85] Bonet M, Ota E, Chibueze CE, Oladapo OT. Routine antibiotic prophylaxis after normal vaginal birth for reducing maternal infectious morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(11).
- [86] Sebitloane HM, Moodley J, Esterhuizen TM. Prophylactic antibiotics for the prevention of postpartum infectious morbidity in women infected with human immunodeficiency virus: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2). 189.e1–189.e6.
- [87] Baksu A, Kalan A, Ozkan A, Baksu B, Tekeliolu M, Goker N. The effect of placental removal method and site of uterine repair on postcesarean endometritis and operative blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(3):266–9.
- [88] Haas DM, Morgan S, Contreras K, Enders S. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(7).
- [89] Caissutti C, Saccone G, Zullo F, Quist-Nelson J, Felder L, Ciardulli A, et al. Vaginal cleansing before cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2017;130(3):527–38.