



HAL
open science

**Etude du devenir des enfants issus de rupture
prématurée des membranes au deuxième trimestre -
mortalité et morbidités - à partir de la série de cas suivis
à la Maternité Régionale et Universitaire de Nancy
entre 2002 et 2009**

Alexia Hilpert-Denis

► **To cite this version:**

Alexia Hilpert-Denis. Etude du devenir des enfants issus de rupture prématurée des membranes au deuxième trimestre - mortalité et morbidités - à partir de la série de cas suivis à la Maternité Régionale et Universitaire de Nancy entre 2002 et 2009. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733558

HAL Id: hal-01733558

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733558>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2010

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Alexia HILPERT-DENIS

Le 8 Décembre 2010

**ETUDE DU DEVENIR DES ENFANTS ISSUS DE RUPTURE
PREMATUREE DES MEMBRANES AU DEUXIEME TRIMESTRE –
MORTALITE ET MORBIDITES – A PARTIR DE LA SERIE DE CAS
SUIVIS A LA MATERNITE REGIONALE ET UNIVERSITAIRE DE
NANCY ENTRE 2002 ET 2009**

Examineurs de la thèse :

M. JM. HASCOËT	Professeur	Président
M. B. FOLIGUET	Professeur	Juge
M. O. MOREL	Maître de Conférences des Universités	Juge
Mme. R. DESANDES	Docteur en Médecine	Juge
Mme. P. FRANCK	Docteur en Médecine	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Jean BEUREY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN
Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX
Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN
Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER
Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIK

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT
Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir nous confier ce travail et d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions.

Veillez recevoir l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Bernard FOLIGUET
Professeur d'Histologie, Embryologie et Cytogénétique
Officier de l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger
notre travail.

Nous vous sommes reconnaissants de l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de
ce travail.

Veillez trouver l'expression de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Olivier MOREL
Maître de Conférence Universitaire
Praticien hospitalier de Gynécologie Obstétrique

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.
Veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Roxane DESANDES

Praticien hospitalier de Pédiatrie

Nous vous remercions de nous avoir proposé et confié ce travail. Vous nous avez fait
l'honneur d'en accepter la direction.

Vous nous avez guidés et témoigné votre soutien tout au long de l'élaboration de ce
travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre réactivité et vos précieux
conseils.

Veillez trouver ici le témoignage sincère de notre gratitude et de notre profond
respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Patricia FRANCK
Praticien Hospitalier de Biologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail, nous vous en sommes
reconnaisants.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

A toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail

L'équipe obstétricale de la Maternité Régionale de Nancy pour avoir accepté de se joindre à notre projet. Merci à Anabela JANELA pour le travail que nous avons partagé et réalisé ensemble.

Madame le Dr Jeanne FRESSON, du DIM de la Maternité Régionale de Nancy, pour nous avoir aidés à mettre en place cette étude et permis de la mener à son terme.

Un grand merci à Haritina EL HADSSI pour la réalisation des statistiques.

Monsieur le Professeur Bernard FOLIGUET, pour son aide dans le recueil des données anatomo-pathologiques.

Mademoiselle Hélène DESFORGES, pour les renseignements fournis.

Le personnel des archives de la Maternité Régionale de Nancy pour leur disponibilité.

A toutes les personnes rencontrées au cours de notre internat qui nous ont transmis leur savoir et leur expérience : à l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers et Chefs de clinique, aux équipes paramédicales.

A ceux qui m'ont enseigné la Médecine, mais aussi certaines valeurs humaines et l'humilité. Merci de m'avoir donné l'envie d'exercer chaque jour mon métier.

Aux enfants, pour leur innocence.

A Jean-Sébastien, avec tout mon amour.

*A ma Mère et à la mémoire de mon Père, pour leur amour,
leur soutien et leur bienveillance. Merci.
Que cette thèse soit le témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance.*

A ma Sœur, pour le précieux lien qui nous unit.

Vous êtes ma force.

A ma belle-famille, pour son soutien et sa confiance.

A mes amis, fidèles et présents en toutes circonstances.

SERMENT d'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. ».

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	18
ABREVIATIONS	22
INTRODUCTION	25
I. Rappel sur le développement et la constitution des membranes amniotiques	27
A. Embryologie des membranes	27
1) Origine fœtale des membranes	27
2) Origine maternelle des membranes	31
3) Les accolements membranaires	31
B. Structure des membranes fœtales	32
1) L'amnios	32
2) Le chorion	33
3) La décidue	33
C. Dégradation des membranes fœtales	33
II. La rupture prématurée des membranes fœtales (RPM)	34
A. Définitions	34
B. Epidémiologie	35
C. Physiopathologie et étiologies – Les facteurs fragilisant les membranes	35
1) Les facteurs de risque de RPM	35
a) L'infection	35
b) Les antécédents maternels	37
c) Les facteurs mécaniques	38
d) Le stress oxydatif	38
e) Les facteurs hormonaux	39
f) Le défaut d'accolement membranaire	39
g) Les facteurs socio comportementaux	39
2) Le site de la rupture des membranes fœtales	39
D. Diagnostic	40
1) Clinique	40
2) Examens complémentaires	40
a) Historique	41
b) Définition du marqueur idéal	41
c) Les tests disponibles	41
E. Conséquences materno-fœtales des RPM du deuxième trimestre	43
1) Les conséquences fœtales	43
a) La prématurité	43
b) L'infection	44
c) Le retentissement de l'oligoamnios	45
2) Conséquences maternelles	51
a) La chorioamniotite	51
b) La rétention placentaire	51
c) L'extraction par césarienne	51
d) L'hématome rétro-placentaire (HRP)	52
e) Les complications thrombo-emboliques	52
f) Le retentissement psychologique	52
F. Prise en charge : expectative versus IMG	52
1) Bilan initial et surveillance ([11, 83], et protocole de l'équipe obstétricale de la Maternité Régionale de Nancy)	53
2) L'antibiothérapie	54
3) La corticothérapie anténatale	55
4) La tocolyse	55
5) L'amnioinfusion	56
METHODOLOGIE	58

A.	Type d'étude	59
B.	Population étudiée	59
1)	Critères d'inclusion	59
2)	Critères d'exclusion	60
3)	Base de données	60
C.	Variables recueillies	61
1)	Les données anténatales	61
2)	Les données périnatales	62
3)	Les données néonatales et post-natales	62
D.	Recueil et saisie des données	65
E.	Analyse statistique	65
RESULTATS		66
I. Description de la population obstétricale		67
A.	Description du groupe « interruption médicale de grossesse »	68
1)	Caractéristiques maternelles	68
2)	Grossesse en cours	69
3)	Phase de latence	69
4)	L'Interruption Médicale de Grossesse	70
5)	Caractéristiques fœtales et placentaires	70
B.	Caractéristiques du groupe « prise en charge expectative » - 81 grossesses	71
1)	Caractéristiques épidémiologiques des mères	71
2)	Caractéristiques des RPM au diagnostic (tableaux 2 et 3)	73
3)	Description de la phase de latence : durée, suivi, complications et prise en charge	76
II. Travail et accouchement pour les grossesses du groupe « expectative »		80
1)	Modalités du travail	80
2)	Déroulement du travail et voie d'accouchement	80
3)	Terme à la naissance, durée de latence	81
4)	Anatomopathologie placentaire	84
III. Population des nouveau-nés		85
A.	Description de la population (mère-enfant) du groupe morts-nés	85
1)	Caractéristiques maternelles et facteurs de risque de RPM	85
2)	Age gestationnel à la rupture des membranes	86
3)	Age gestationnel à l'accouchement	86
4)	Phase de latence, durée et complications	86
5)	Voie d'accouchement	87
6)	Caractéristiques des nouveau-nés	87
7)	Analyse placentaire	87
B.	Description de la population des enfants nés vivants (n=63)	87
1)	Phase de latence	87
2)	Travail et voie d'accouchement	88
3)	Age gestationnel à la naissance	88
4)	Caractéristiques des nouveau-nés à la naissance	88
5)	Analyse des morbidités des enfants	89
a)	Morbidité respiratoire	89
b)	Morbidité hémodynamique et cardiaque	93
c)	Morbidité infectieuse	94
d)	Morbidité neurologique	99
e)	Morbidité digestive	103
f)	Morbidité sensorielle	103
g)	Morbidité orthopédique	104
IV. Mortalité hospitalière		105
A.	Nombre de décès et taux de mortalité	105
B.	Description succincte des cas d'enfants décédés durant l'hospitalisation	106

C. Facteurs pronostiques sur la survie et sur les comorbidités associées	110
1) Caractéristiques de la RPM et caractéristiques néonatales	110
2) Comparaison des comorbidités entre survivants et enfants décédés en hospitalisation	111
DISCUSSION	112
I. Nos résultats : devenir des fœtus concernés par une RPM précoce survenue entre 16 SA+0 j et 25 SA+6 j	113
1) La mortalité	113
2) Les morbidités	115
II. Comparaison de nos résultats à la population globale du service de néonatalogie de la Maternité Régionale de Nancy	118
III. Comparaison de nos résultats aux données de la littérature	120
1) Facteurs de risque de RPM	120
2) AG à la RPM, durée de latence, AG à la naissance	120
3) Gestion de la période de latence en cas d'expectative	121
4) Interruption de grossesse pour motif médical	122
5) Mortalité	122
6) Devenir néonatal - Morbidités	123
7) Infection	124
8) Nouvelles perspectives apportées par les biomarqueurs : l'Interleukine 6	127
IV. Les points faibles de notre étude	128
V. Les points forts de notre étude	130
CONCLUSION	132
BIBLIOGRAPHIE	134

ABBREVIATIONS

AC = âge corrigé
AD = âge de développement
AG = âge gestationnel
AI = anoxo-ischémie périnatale
AIT = amnio-infusion thérapeutique
AMP = Assistance Médicale à la Procréation
BMI = Body Mass Index
CPAP= Continuous Positive Airway Pressure
CPDPN = Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DBP = dysplasie broncho-pulmonaire
DIM = département d'information médicale
ECBU = examen cytobactériologique des urines
ECUN = entérocolite ulcéro-nécrosante
EEG = électroencéphalogramme
ETF = échographie transfontanellaire
FN = faux négatifs
FP = faux positifs
HTAPP = hypertension artérielle pulmonaire persistante
IA = index amniotique
ICT= index cardio-thoracique
IPP = identifiant permanent du patient
IMF = infection materno-foétale
IMG = Interruption Médicale de Grossesse
IRMn = Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
LHR = Long over Head Ratio
LMPV = leucomalacie périventriculaire
MAP= menace d'accouchement prématuré
MMP= matrix métalloprotéinase
NOi = monoxyde d'azote inhalé
OEA = oto-émissions acoustiques
OHF = oscillation haute fréquence
PA = périmètre abdominal
PEA = potentiels évoqués auditifs
PMSI = programme de médicalisation des systèmes d'information

PPR = pointes positives rolandiques
PTH = périmètre thoracique
PV = prélèvement vaginal
RPL = Réseau Périnatal Lorrain
RPM = rupture prématurée des membranes
SA = semaines d'aménorrhée
SR = sexe-ratio (rapport nombre garçons/ nombre filles)
TDM = tomodensitométrie
VC = ventilation conventionnelle
VHFO = ventilation par oscillation à haute fréquence
VI = ventilation invasive
VM = ventilation mécanique
VNI = ventilation non invasive
VPN = valeur prédictive négative

INTRODUCTION

L'amélioration de la prise en charge en réanimation néonatale a permis de reculer la limite de viabilité des grands prématurés. La rupture prématurée des membranes avant terme touche 0,5 à 7% des grossesses et celle survenant avant 28 SA concerne 0,1 à 0,7% des accouchements [1].

La rupture prématurée des membranes au deuxième trimestre de la grossesse est une situation rare et complexe, pourvoyeuse de complications maternelles et fœtales.

L'âge gestationnel à la rupture, la durée de la phase de latence après rupture et le retentissement de l'oligoamnios sur le fœtus conditionnent la prise en charge de la rupture prématurée des membranes précoce et autorisent ou non l'attitude expectative. La prise en charge expectative consistant à dépister et prévenir un certain nombre de complications, dont l'infection, source d'aggravation de la mortalité fœtale et de la morbidité materno-fœtale.

Les complications maternelles sont essentiellement l'infection, la rétention placentaire et l'hématome rétroplacentaire. Le fœtus est lui exposé aux risques de la grande prématurité, de la chorioamniotite et de l'hypoplasie pulmonaire.

La prise en charge obstétricale actuelle repose sur l'expectative ou l'interruption médicale de grossesse. Il n'est pas établi de terme « frontière » à partir duquel il paraît acceptable d'adopter avec certitude une attitude conservatrice et de même il n'existe pas de réel consensus quant à la gestion de cette période.

Les enjeux sont multiples et ces situations posent un vrai questionnement éthique.

Les données de la littérature sur ce sujet sont assez péjoratives, néanmoins les progrès de la néonatalogie et de la prise en charge obstétricale laissent supposer une amélioration du pronostic materno-fœtal.

La question essentielle est celle du devenir fœtal et la problématique de l'équipe obstétrico-pédiatrique est d'établir un diagnostic et un pronostic le plus juste possible afin de suivre une conduite à tenir adéquate et informer les parents de manière éclairée.

L'objet de ce travail est de faire un état des lieux du devenir néonatal à court et moyen terme d'après l'expérience de l'équipe obstétrico-pédiatrique de la Maternité Régionale et Universitaire de Nancy, en particulier depuis l'évolution des pratiques en réanimation néonatale avec l'utilisation du monoxyde d'azote inhalé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante [2].

I. RAPPEL SUR LE DEVELOPPEMENT ET LA CONSTITUTION DES MEMBRANES AMNIOTIQUES

Les membranes fœtales constituent une interface entre la mère et le fœtus. Elles composent la paroi du sac utérin qui contient le fœtus baignant dans le liquide amniotique, lui-même relié à la face fœtale du placenta par le cordon ombilical.

Les membranes sont constituées de trois couches : l'amnios et le chorion d'origine fœtale et la décidue d'origine maternelle. La croissance des membranes est permanente au cours de la grossesse grâce à un équilibre entre la synthèse et la dégradation de la matrice extra-cellulaire, et le renouvellement cellulaire.

A. Embryologie des membranes

La formation de la cavité amniotique et de la cavité choriale, et l'accolement de ces deux cavités aboutissent à la mise en place des trois couches constituant les membranes [3, 4].

1) Origine fœtale des membranes

- Formation de la cavité amniotique

Au stade de blastocyste (au sixième jour de vie), l'œuf est composé du bouton embryonnaire et d'une cavité limitée par le trophoblaste [5] (schéma 1).

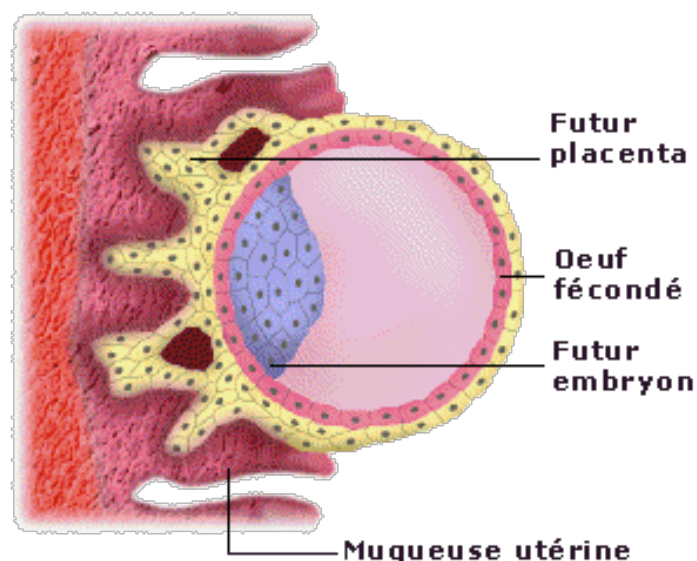


Schéma 1 : Blastocyste – embryoblaste et trophoblaste (Fécondation et Nidation – Galopin 1997)

Au neuvième jour de vie, l'embryon est un disque constitué de deux feuillets : l'entoblaste et l'ectoblaste. Du liquide s'accumule dans l'épaisseur de l'ectoblaste creusant la cavité amniotique (schéma 2). Les cellules de l'ectoblaste se différencient en amnioblastes, ils vont recouvrir l'ensemble de la cavité amniotique. Entre la quatrième et la huitième semaine, le disque embryonnaire se plie dans le sens céphalocaudal et dans le sens transversal (schéma 4) [6]. La cavité amniotique croît et s'enroule autour de l'embryon, ne respectant que le cordon ombilical.

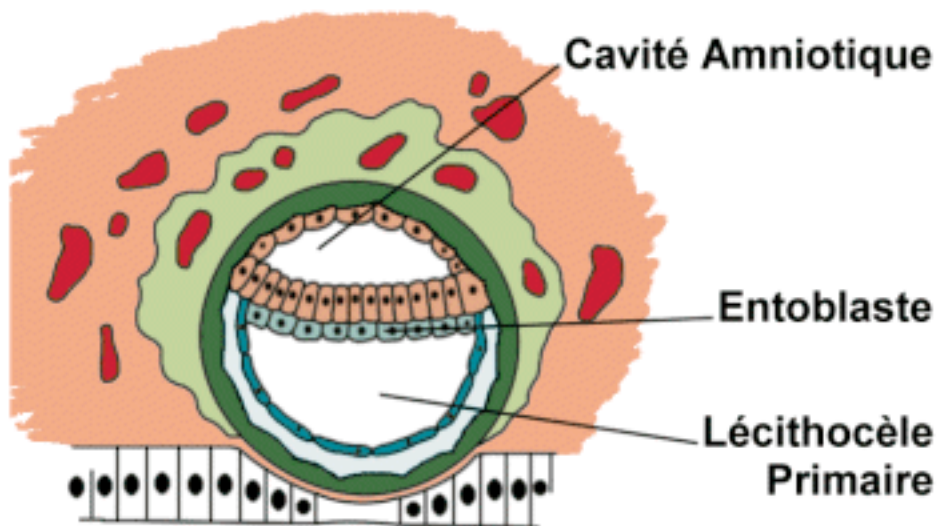


Schéma 2 : Début de la deuxième semaine de gestation. Constitution de l'entoblaste et de la cavité amniotique (Embryologie Humaine - P.Loiseau - 2008)

- Formation de la cavité chorale

Une prolifération cellulaire a lieu à partir de l'entoblaste. Les cellules tapissent la cavité limitée par le cytotrophoblaste pour former la vésicule vitelline. Une membrane basale apparaît entre la face externe de la vésicule vitelline et le cytotrophoblaste et s'enrichit en tissu conjonctif : la membrane de Heuser (schéma 3). Ce tissu conjonctif devient circonscrit par les cellules mésoblastiques. Les cellules mésoblastiques proviennent du cytotrophoblaste et du feuillet ectoblastique de l'embryon. Des lacunes apparaissent au sein de ce tissu et convergent pour former la cavité

choriale. Cette cavité est liée à la plaque chorale qui est composée de mésoderme extra-embryonnaire et de trophoblastes [7]. La cavité chorale se retrouve au contact de la cavité amniotique du fait de la plicature de l'embryon et de la croissance rapide de la cavité amniotique (schéma 4).

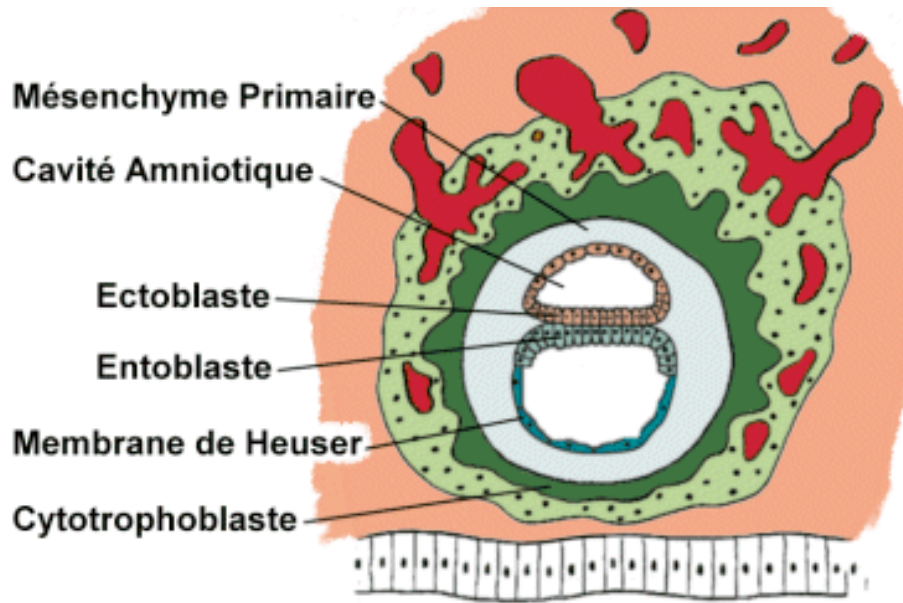


Schéma 3 : Embryon didermique – Cavité amniotique et cavité chorale (Embryologie Humaine - P.Loiseau - 2008)

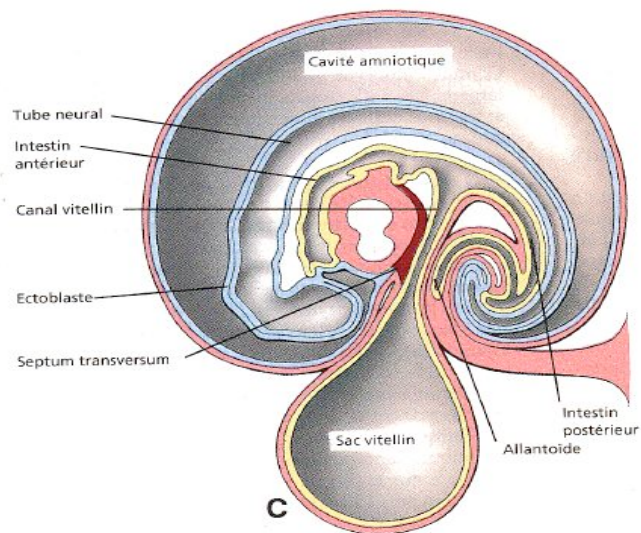
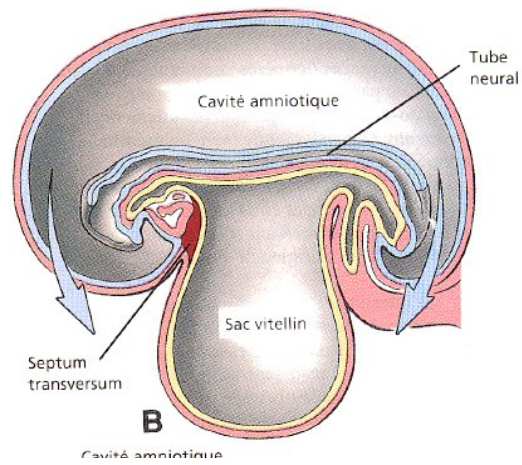
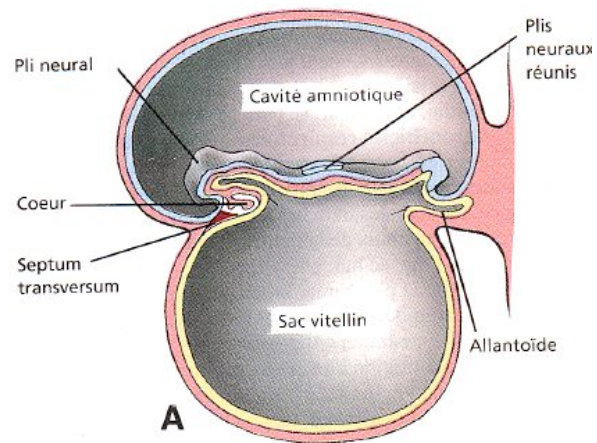


Schéma 4 : A – Disque embryonnaire. B – Plicature transversale. C - Plicature cranio-caudale
(Embryologie Humaine Descriptive – WJ.Larsen – Edition De Boeck - 2003)

2) Origine maternelle des membranes

L'œuf au stade de blastocyste s'implante dans l'endomètre durant la deuxième semaine de gestation, un caillot fibrineux se forme à son point de pénétration. Au 12^{ème} jour de la grossesse, l'épithélium utérin se reconstitue et recouvre le caillot fibrineux. La région superficielle de la muqueuse utérine qui s'est régénérée après l'implantation de l'œuf et de ce fait recouvre le chorion lisse sur le pôle anti-embryonnaire est la décidue ovulaire. Le reste de l'endomètre qui n'est pas en rapport direct avec les tissus embryonnaires correspond à la décidue pariétale.

3) Les accolements membranaires

L'évolution de la cavité amniotique, de la cavité chorale, du cytotrophoblaste et des décidues aboutit à la mise en place des trois couches constituant les membranes : l'amnios, le chorion et la décidue.

- Accolement des cavités amniotiques et chorales :

La croissance de la cavité amniotique est beaucoup plus rapide que celle de la cavité chorale. Sous cette pression, la cavité chorale devient virtuelle et les feuillets mésoblastiques de ces deux cavités s'accolent.

- Accolement chorio-décidual :

L'accrolement du chorion et de la décidue constitue la dernière étape de la formation des membranes. L'embryon bombe dans la cavité utérine, la décidue ovulaire recouvrant le chorion se distend et s'amincit. Vers 22 SA, la diminution de l'apport sanguin entraîne la disparition de la décidue ovulaire. Le cytotrophoblaste lisse, constituant la couche la plus externe du chorion s'accrole alors à la décidue pariétale.

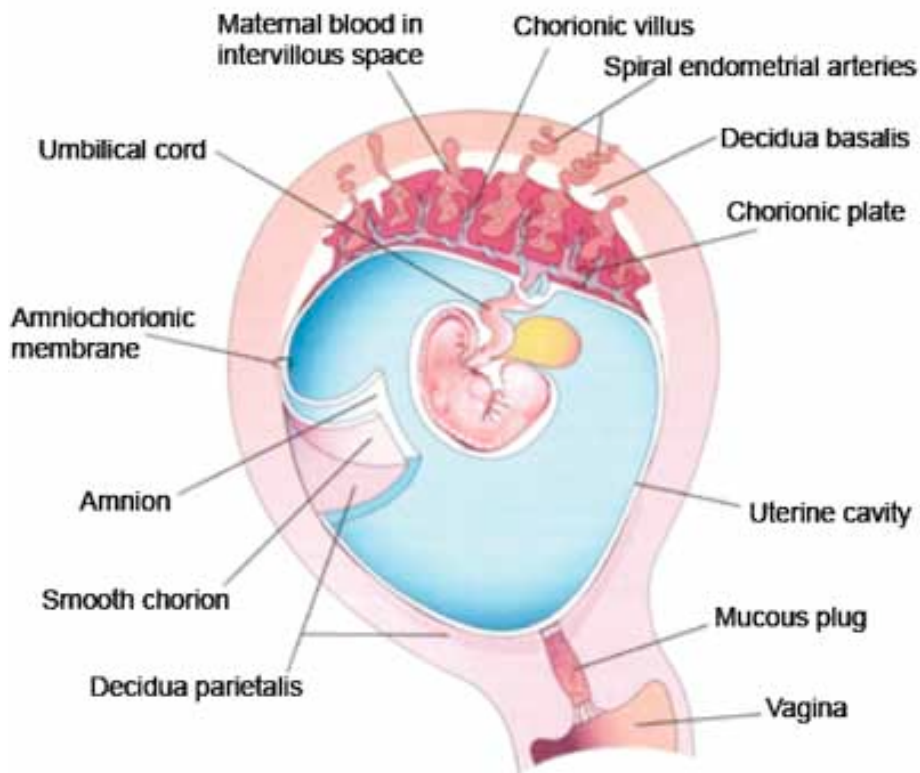


Schéma 5 : Relation des membranes au sein de l'utérus

B. Structure des membranes fœtales

La juxtaposition de l'amnios, du chorion et de la décidue constitue les membranes fœtales.

1) L'amnios

L'amnios est une structure avasculaire dépourvue de terminaisons nerveuses, orientée vers le fœtus et constituée par cinq couches :

- une couche de cellules épithéliales (couche la plus interne),
- une membrane basale amniotique composée de collagène et de glycoprotéines,
- une couche compacte composée de collagène,
- une couche fibroblastique mince contenant des macrophages,

- une couche spongieuse au contact du chorion sous-jacent composée de collagène et de protéoglycanes, c'est une zone de glissement entre l'amnios et le chorion.

Le collagène est un composant essentiel dans la structure et la cohésion membranaire et confère à l'amnios une grande solidité.

2) Le chorion

Le chorion est une structure avasculaire constituée par trois couches :

- une couche réticulaire au contact de la face profonde de l'amnios, riche en collagène et en protéoglycanes,
- une membrane basale,
- une couche épithéliale de cellules trophoblastiques.

Le tissu mésenchymateux du chorion est accolé à celui de l'amnios, l'amnios est orienté vers le fœtus et le chorion vers la décidue.

3) La décidue

La décidue comprend des cellules maternelles et du tissu de soutien extra-cellulaire. Les cellules endométriales se modifient lors de l'implantation de l'œuf : elles se chargent en lipides et glycogène, c'est la décidualisation. L'interface entre le chorion et la décidue permet la diffusion des nutriments du versant maternel vers le versant fœtal et sert aussi de barrière immunologique entre les deux compartiments.

C. Dégradation des membranes fœtales

La croissance des membranes durant la grossesse est permise grâce à un équilibre perpétuel entre dégradation et renouvellement.

La dégradation des membranes est un processus physiologique qui repose sur deux mécanismes :

- l'apoptose des cellules,
- la dégradation enzymatique du collagène au niveau de la matrice extra-cellulaire par les matrix métalloprotéinases (MMP).

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, provoque la lyse cellulaire et peut être déclenchée par de nombreux facteurs : les radicaux libres, les cassures de l'ADN,

les oncogènes, les agents toxiques ou médicamenteux, la privation de facteurs de croissance, les signaux de mort cellulaire provenant des lymphocytes cytotoxiques ou Natural Killer (NK).

Les matrix métalloprotéinases constituent une famille d'enzymes assurant la dégradation des fibres de collagène des membranes fœtales [8, 9]. Ces enzymes se trouvent dans les membranes fœtales humaines, essentiellement dans l'épithélium amniotique et les cellules trophoblastiques chorioniques qui encadrent les couches membranaires riches en collagène.

La régulation enzymatique des MPP dépend de facteurs augmentant leur expression et de facteurs inhibant leur activité. L'augmentation de l'expression des MPP est induite par : les cytokines présentes dans les membranes, la colonisation bactérienne du liquide amniotique, elle-même associée à l'augmentation des cytokines et par des facteurs mécaniques comme la tension exercée sur les membranes.

II. LA RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES FŒTALES (RPM)

A. Définitions

La rupture prématurée des membranes, quel que soit le terme de la grossesse, se définit comme la rupture franche de l'amnios et du chorion, avant toute entrée en travail. Ceci inclut les fissurations ou « ruptures hautes ». Le délai de latence entre l'ouverture du sac amniotique et le début du travail n'est pas consensuel, pouvant varier de 1 à 24 heures. La rupture est considérée comme non liée au travail et dite « prématurée » si elle précède ce dernier de plus de 12h. Les ruptures sont dites prolongées lorsqu'elles dépassent 24 ou 48h et très prolongées si elles dépassent 5 jours.

Aucun cas de rupture n'a été rapporté avant 15 SA. Sur le plan embryologique, ce n'est qu'à la fin du 3^{ème} mois de grossesse que les membranes s'individualisent nettement. La fréquence des ruptures s'accroît nettement avec l'avancement de la grossesse.

B. Epidémiologie

L'incidence de la rupture prématurée des membranes quelque soit le terme est de 2 à 15% [10]. La majorité des RPM se produisent au-delà de 37 SA. Un tiers des RPM ont lieu avant 37 SA, elles concernent 0,5 à 7,2% des accouchements [11]. Les RPM survenant avant 28 SA ne concernent que 0,1 à 0,7% des grossesses et celles survenant avant la limite de viabilité (24 SA) représentent 0,34% des grossesses [1, 12-14].

La RPM est une des principales causes de prématurité puisque la probabilité d'accouchement dans la semaine qui suit la rupture est de 60% avant 29 SA, 80% entre 29 et 32 SA et 90% entre 33 et 36 SA [15]. L'accouchement survient dans le mois qui suit la rupture dans près de 80% des cas de RPM du deuxième trimestre [16].

C. Physiopathologie et étiologies – Les facteurs fragilisant les membranes

Tout au long de la grossesse, les membranes s'adaptent à la croissance fœtale. La croissance des membranes fœtales est permise par l'existence d'un équilibre permanent entre les processus de dégradation et de renouvellement. La physiopathologie de la rupture des membranes fait appel à une augmentation de la pression amniotique et/ ou à une fragilisation de la structure des membranes.

De nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'une déstabilisation de cet équilibre et entraîner la rupture des membranes : l'infection, des facteurs mécaniques, le stress oxydatif, des facteurs hormonaux, des facteurs socio-comportementaux.

1) Les facteurs de risque de RPM

a) L'infection

L'infection est l'un des principaux mécanismes de la rupture prématurée des membranes. Les lésions membranaires seraient liées à la production d'enzymes protéolytiques par les bactéries ainsi qu'à des phénomènes inflammatoires conduisant à la libération de protéases, de cytokines et de précurseurs de prostaglandines [17].

Il existe quatre voies de contamination possible de la cavité utérine :

- Voie vaginale ascendante : c'est la voie la plus commune.

Le processus débute par un déséquilibre de la flore vaginale et cervicale permettant la croissance des germes pathogènes. Ces germes peuvent ensuite contaminer l'espace chorio-décidual, ce qui induit une réaction inflammatoire locale. La contamination va se poursuivre jusqu'à la cavité amniotique par passage transmembranaire des micro-organismes. Le fœtus baignant dans un liquide amniotique infecté va lui-même être contaminé en ingérant ou inhalant ce liquide.

Les infections cervico-vaginales telles que la vaginose bactérienne, les infections à *Trichomonas vaginalis*, à *Chlamydia trachomatis*, à Streptocoque B et gonocoque augmentent le risque de RPM.

L'association entre RPM avant terme et infection amniotique est largement reconnue dans la littérature. Les prélèvements de liquide amniotique réalisés dans les RPM objectivent la présence de germes pathogènes dans 25 à 50% des cas [18, 19].

Les germes les plus impliqués dans les RPM semblent être : *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis*. Une étude a montré que le liquide amniotique prélevé au deuxième trimestre pour analyse génétique était contaminé par *Ureaplasma urealyticum* dans 12.8% des cas et par *Mycoplasma hominis* dans 6.1% des cas. Dans cette étude, toutes les patientes ayant présenté une RPM précoce avaient une contamination du liquide amniotique par un de ces deux germes au moment où était réalisée l'amniocentèse [20].

Néanmoins, deux hypothèses sont établies quant au lien existant entre la RPM et l'infection amniotique. La première pose la RPM comme à l'origine de l'infection amniotique par une contamination secondaire de la cavité utérine depuis la flore vaginale. La seconde pose l'infection amniotique comme responsable de la fragilisation des membranes et de leur rupture.

- Voie hématogène transplacentaire ;
- Voie péritonéale : contamination par les trompes de Fallope à la suite d'une infection intra-péritonéale ;

- Voie trans-utérine à la suite d'un geste invasif tel qu'une amniocentèse.

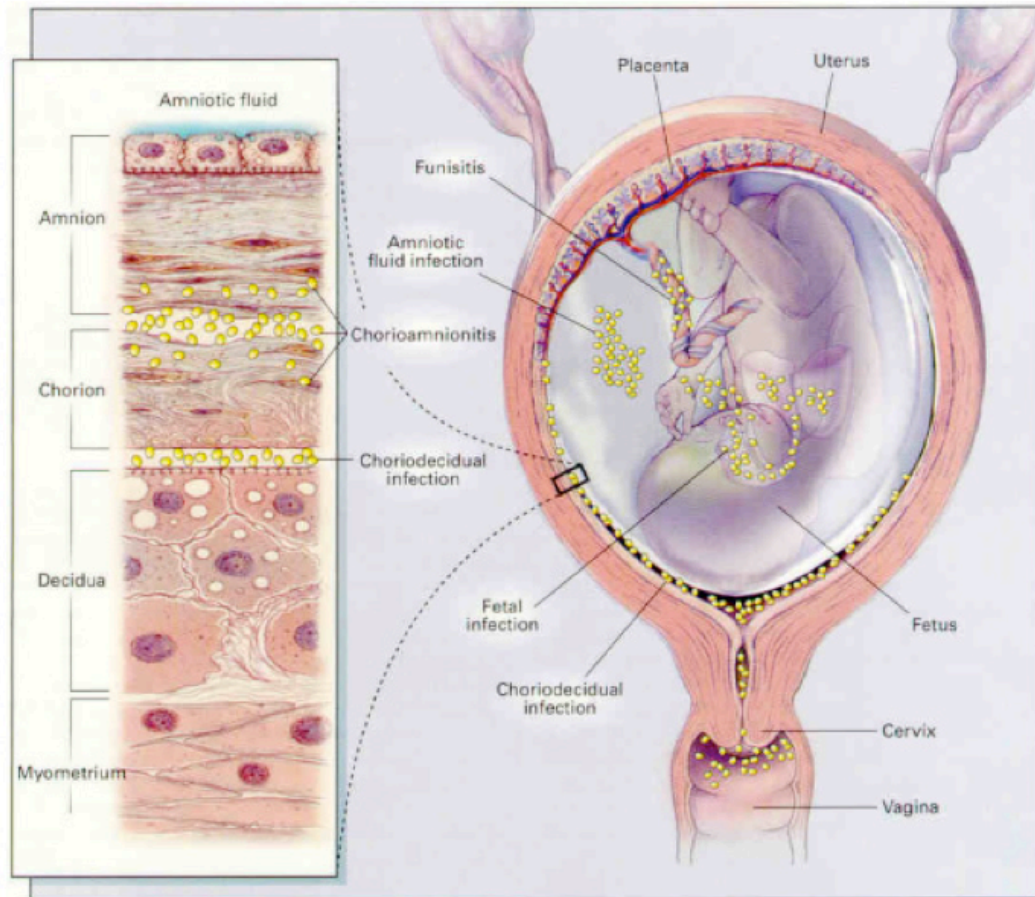


Schéma 6 : Chorioamniotite, contamination par voie vaginale ascendante (Robert.L et al – 2000 - Intra Uterine infection and preterm delivery - New England Journal of Medicine)

b) Les antécédents maternels

- Les antécédents obstétricaux

Il n'y a pas de lien évident entre la parité, les fausses couches spontanées et les RPM avant terme.

Les antécédents d'accouchement prématuré ou de RPM avant terme ou à terme augmentent le risque de RPM avant terme (récurrence de 16 à 32% pour les grossesses ultérieures) [21-23].

En revanche, les antécédents d'IVG augmentent le risque de RPM avant terme [24]. Les antécédents de cerclage, conisation, et l'exposition au distilbène® sont également des facteurs de risque de RPM [24, 25].

- Autres antécédents

La présence de maladies vasculaires ou de maladies du collagène constitue un facteur de risque de RPM précoce (maladie d'Ehlers-Danlos ou Lupus Erythémateux Disséminé) [23].

c) Les facteurs mécaniques

Les facteurs concourants à l'augmentation de la tension membranaire tels l'hydramnios et les grossesses multiples sont des facteurs de risque de RPM, 7 à 10% des grossesses gémellaires sont compliquées par une RPM avant terme [23, 26].

Les gestes invasifs durant la grossesse comme l'amniocentèse et la biopsie de trophoblaste sont source de RPM iatrogènes : l'incidence est de 0,2 à 2% [27].

L'incompétence cervicale nécessitant un cerclage en cours de grossesse est aussi un facteur de risque de RPM [28].

L'examen au speculum, le toucher vaginal, l'activité maternelle et les rapports sexuels pendant la grossesse n'augmentent pas le risque de rupture [23, 29].

d) Le stress oxydatif

Le stress oxydatif découle d'un déséquilibre de la balance oxydants-antioxydants à la faveur des oxydants qui sont les radicaux libres de l'oxygène. Les radicaux libres proviennent d'une production endogène dans l'organisme mais aussi d'un apport exogène, et fragilisent les membranes.

Les mécanismes de production de radicaux libres due à la consommation de tabac et de cocaïne sont bien connus [23, 30]. Les métrorragies du premier et du deuxième trimestre de la grossesse sont également génératrices d'un stress oxydatif lors du contact du sang avec les membranes : les atomes de fer libre provenant de la dégradation de la chaîne de globine favorisent la production de radicaux libres [31]. Spinillo et al rapportent un risque relatif de RPM de 2,6 pour les métrorragies du

premier trimestre et de 2,9 pour les métrorragies plus tardives [24]. De plus, la présence de sang dans la cavité utérine augmente le risque infectieux car elle favorise la croissance des micro-organismes pathogènes.

e) Les facteurs hormonaux

La progestérone joue un rôle important dans le maintien de la grossesse et dans la physiopathologie de la prématurité incluant la RPM [32].

Une sécrétion de progestérone a été mise en évidence au niveau du chorion, de l'amnios et de la décidue dans l'espèce humaine [33]. L'action préventive de la progestérone dans la prématurité serait due à des propriétés anti-inflammatoires. Gotkin et al ont montré sur des échantillons de chorion placentaire une diminution significative de la production de cytokines en cas d'exposition préalable des tissus à la progestérone [34].

f) Le défaut d'accolement membranaire

Le défaut d'accolement membranaire complet existe et a été associé à des morts fœtales in utéro (MFIU) et à des accouchements prématurés, mais son origine demeure inconnue [35].

g) Les facteurs socio comportementaux

La situation de mère célibataire, de faible niveau d'étude, d'appartenance aux classes socioprofessionnelles défavorisées ou à la population noire américaine constituent des facteurs de risque de RPM avant terme [22, 23]. L'âge maternel et la parité ne sont pas des facteurs de risque. L'anémie et les carences nutritionnelles en cuivre, zinc et vitamine C augmentent le risque de RPM [23, 36].

2) Le site de la rupture des membranes fœtales

La fragilisation des membranes entraînant la rupture aboutit à un écoulement du liquide amniotique de la cavité utérine vers le vagin à travers le col utérin.

Une étude menée sur les membranes à terme a montré que celles-ci avaient des propriétés physiques hétérogènes et qu'il existait une zone de fragilisation à proximité du col avant le début du travail [37]. En ce qui concerne les RPM avant terme, il semble que le point de rupture se trouve également à proximité du col [38].

Dans les cas particuliers de rupture des membranes iatrogènes après amniocentèse, le point de rupture se trouve à distance du col, en regard du point de ponction [39].

La rupture des membranes est la conséquence d'un processus complexe associant différents facteurs mécaniques, biochimiques et hormonaux aboutissant à la fragilisation des feuillets membranaires.

D. Diagnostic

1) Clinique

La rupture de la poche des eaux occasionne un écoulement vaginal de liquide amniotique qui apparaît clair, abondant, d'odeur fade et parfois teinté ou mêlé à des particules de vernix. Dans la majorité des cas, à fortiori à l'approche du terme, l'écoulement est abondant, continu, majoré par les mouvements fœtaux ou maternels. Le diagnostic est alors facile et le recours à un test biologique est inutile.

Le diagnostic est moins aisé si l'écoulement est faible, mêlé à du sang, ou s'il survient précocement dans la grossesse. L'examen clinique au spéculum peut confirmer le diagnostic s'il permet de visualiser le liquide sourdre du col et s'écouler dans le cul de sac vaginal, ceci pouvant être favorisé par la mobilisation de l'utérus (signe de Tarnier), le changement de position, la toux. Le risque de faux négatif (FN) de l'examen au spéculum est de l'ordre de 12% dans une population suspecte de rupture [40]. Des examens complémentaires ou tests biologiques sont nécessaires lorsque l'examen au spéculum est douteux.

2) Examens complémentaires

La mesure échographique de l'index amniotique (IA) n'est pas performante car d'une part, en fin de grossesse, l'oligoamnios est physiologique et d'autre part le liquide peut se maintenir en quantité subnormale après une rupture [41].

A une période étaient utilisés les tests d'injection intra amniotique de colorant (indigo carmin et phénol-sulfonépthaléine) par voie trans-abdominale, l'écoulement de liquide coloré par voie vaginale pouvait être visualisé. Ces tests invasifs ont été abandonnés du fait du risque fœtal, du risque infectieux et du risque d'induire une rupture.

a) Historique

Historiquement, trois tests diagnostiques ont été utilisés pour mettre en évidence le liquide amniotique (LA) ou ses composés dans les sécrétions recueillies au niveau de l'endocol d'une patiente suspecte de RPM.

Le *test d'évaporation* consistait à étaler les sécrétions sur une lame et à les chauffer jusqu'à évaporation complète. Il persistait un résidu blanchâtre après évaporation si du liquide amniotique était présent.

Le *test de cristallisation* consistait à observer au microscope une lame enduite de sécrétions cervicales, la présence de LA se traduisait par la visualisation de structures en feuilles de fougère. La sensibilité et la spécificité de ce test étaient respectivement de 42 et 76% [42].

D'autres *tests colorimétriques* consistaient à appliquer un colorant sur les lames enduites de sécrétions cervicales : *test au sulfate de bleu du Nil* (cellules cutanées fœtales en rouge, autres cellules en bleu), *test au pinacyanole*, *test à l'éosine aqueuse*. L'usage de ces tests était limité aux grossesses d'âge gestationnel avancé car ils mettaient en évidence la présence de cellules fœtales dans le LA (test au sulfate de bleu du Nil inutilisable avant 32 SA avec un taux de faux positifs (FP) de 5% et de FN de 15%).

b) Définition du marqueur idéal

Le test diagnostique biologique idéal utiliserait un marqueur biologique spécifique du LA, présent quelque soit l'âge gestationnel, stable dans le liquide et facilement détectable même à de faible concentration. L'objectif étant de limiter les FP qui seraient dûs à une contamination par un autre liquide biologique, et les FN liés à une rupture ultra précoce et ancienne, ou à une détection impossible sur un écoulement de faible quantité.

La technique d'analyse doit être simple, rapide, accessible, reproductible et peu coûteuse.

c) Les tests disponibles

- La mesure du pH

Le pH cervical en condition physiologique se situe entre 5 et 6. La présence de liquide amniotique au niveau de l'endocol élève le pH de 1,5 points. Le pH au niveau du col est facilement mesurable par méthode colorimétrique à l'aide de bandelette (Amnicator®, Nitrazine test®, Amniosure®). La contamination du prélèvement par d'autres produits comme les antiseptiques, l'urine, le liquide séminal, le sang est alcalinisante. La sensibilité de ce test est de 73 à 91% et la spécificité de 72 à 83%.

- Dosage de la diamine oxydase (DAO)

La DAO est une enzyme synthétisée par le placenta, présente dans le liquide amniotique à partir de 20 SA. Son dosage étant réalisé par technique radioanalytique en laboratoire spécialisé, il n'est plus utilisé actuellement. La sensibilité de ce test est de 84 à 91% et la spécificité proche de 100%, mais un prélèvement souillé par du sang maternel peut entraîner un FP car la DAO circule dans le sang maternel [43]. C'est également le cas de l'alpha-foetoprotéine (AFP), de l'hormone chorionogonadotrophique (hCG), de la prolactine, de l'urée, de la créatinine et des lactates.

- Fibronectine fœtale

La mise en évidence de fibronectine fœtale dans le canal cervical peut également être un test diagnostique de RPM. Il existe des kits de dépistage rapide immuno-enzymologique (Fetal Fibronectin Immunoassay®, RapidFN®..) qui ont une sensibilité de 84% et une spécificité de 83% [44]. Mais la fibronectine fœtale est présente de manière physiologique dans l'endocol avant 24 SA et est fortement influencée par l'entrée en travail. La fibronectine fœtale est donc utilisée uniquement comme marqueur de menace d'accouchement prématuré (MAP).

- Insulin-like Growth factor Binding Protein-1 (IGFBP-1)

L'IGFBP-1 est synthétisée par la caduque et le foie fœtal. Elle est présente dans le LA à une concentration 400 à 700 fois plus élevée que dans le sang maternel, et elle est absente des sécrétions vaginales. Elle n'est pas modifiée par l'entrée en travail ni par les infections vulvo-vaginales. L'IGFBP-1 est détectable par méthode immunochromatographique à l'aide de bandelette (Acti-Prom®). La sensibilité de ce test est

de 95 à 100% et la spécificité de 93 à 98% [45]. Sa sensibilité, sa spécificité ainsi que son faible coût en font le meilleur marqueur actuel.

- Autres marqueurs

Des études sont en cours pour la mise au point d'autres tests diagnostics basés sur l'identification de protéines spécifiques du LA.

Le diagnostic clinique de rupture prématurée des membranes n'est pas toujours évident, surtout lorsque la grossesse est jeune. Dans ce cas, la recherche d'IGFBP-1 dans le cul de sac vaginal paraît être le test le plus opportun.

E. Conséquences materno-fœtales des RPM du deuxième trimestre

La rupture des membranes précoce expose le fœtus à trois complications majeures : la prématurité et ses conséquences, l'infection et le retentissement de l'oligoamnios. Les autres complications sont : le risque plus élevé de procidence du cordon, de présentation dystocique et d'anomalie du travail.

La RPM expose également la parturiente à certaines complications : l'infection, l'hématome rétroplacentaire (HRP), l'accident thrombo-embolique et un stress ou « mal-être » psychologique.

1) Les conséquences fœtales

a) La prématurité

La prématurité est la première complication des RPM survenant avant terme. La probabilité d'accouchement dans la semaine suivant la rupture dépend de l'âge gestationnel à la rupture : 60% pour les ruptures avant 29 SA, 80% pour celles entre 29 et 32 SA, et 90% pour celles entre 33 et 36 SA [15]. Pour les ruptures survenant avant 28 SA, la moitié des femmes accouchent dans la semaine suivant la rupture, 25% des femmes dépassent 2 semaines de rupture et seules 5 à 20% atteignent un mois de rupture [46].

Le degré de prématurité est donc conditionné par l'AG à la rupture et par la durée de la phase de latence entre la rupture et le début du travail.

La durée moyenne de la phase de latence est variable selon les auteurs. Dans les études rapportant des RPM survenues avant 24 SA, la latence moyenne est de 14 jours pour Muris et al [47], de 21,5 jours (1 à 161 jours) pour Bengston et al [48], et de 39 jours +/-24 (3 à 89 jours) pour Xiao et al [49]. Plus la rupture a lieu à un AG avancé, plus le délai de latence est raccourci : la latence moyenne est supérieure à 20 jours pour les ruptures survenant aux alentours de 20 SA et égale à 2,8 jours pour les ruptures survenant à 28 SA [50].

L'âge gestationnel à la rupture conditionne le devenir fœtal. Les ruptures survenant avant 20 SA sont de très mauvais pronostic, l'évolution spontanée est très souvent celle de la MFIU. Quelques cas d'enfants survivants sont rapportés dans les études pour ces ruptures très précoces [46, 48, 51]. Le pronostic des RPM survenant entre 20 et 24SA est sombre, avec un taux de mortalité variant de 78 à 90% selon les séries [46, 49, 52-54]. Le taux de mortalité diminue pour les ruptures survenant après 24 SA, il varie de 25 à 70% entre 24 et 26 SA [46, 48, 52-55]. Dans l'étude de Morales, le taux de mortalité global pour l'ensemble des ruptures survenues avant 26 SA est de 60% [51]. Le taux de mortalité des RPM survenues après 26 SA chute considérablement, 18% dans la série de Camus [46].

Dans quelques études, les RPM sont classées en deux groupes de part et d'autre d'un AG de survenue fixé à 22 SA. Cette date semble être une période charnière puisque le taux de survie pour les RPM de moins de 22 SA va de 10 à 20% et pour celles de plus de 22 SA de 33 à 82% [49, 56, 57].

L'AG à la naissance est aussi un facteur conditionnant la survie. Le taux de mortalité périnatale varie de 50 à 64% pour les naissances entre 23 et 25 SA, et de 10 à 12% pour les naissances entre 26 et 28 SA [54].

b) L'infection

L'incidence de la chorioamniotite sur l'ensemble des grossesses est de 1%. L'infection se trouvant cause ou conséquence de la RPM, le taux de chorioamniotite est nettement majoré dans ce contexte. L'incidence de la chorioamniotite dans les cas de RPM survenues avant 26 SA varie de 15 à 77% selon les auteurs [13, 14, 46,

48, 51, 58]. Le taux de chorioamniotite est moindre pour les RPM survenues après 28 SA [50]. Dans la série de Taylor et al, analysant des ruptures survenues entre 16 et 25 SA, le taux de chorioamniotite est de 41%, et 57% d'entre elles se manifestent dans les 48-72h suivant la rupture [12]. L'incidence de la chorioamniotite diminue au-delà des 72 premières heures malgré la prolongation de l'ouverture de l'œuf.

Dans l'étude de Yang et al (76 grossesses, AG à la rupture compris entre 16 et 26 SA, latence moyenne de 8,5 jours), le taux de chorioamniotite clinique est de 37%, et le taux de chorioamniotite histologique de 67%. 42% des enfants nés vivants ont une infection materno-fœtale [59]. Le taux d'IMF est variable selon les séries, allant de 2,5% à 73%, avec une moyenne aux alentours de 35% [13, 46, 47, 60, 61].

c) Le retentissement de l'oligoamnios

L'oligoamnios est la conséquence directe de la RPM.

La sévérité du pronostic fœtal est corrélée à celle de l'oligoamnios [26]. Plusieurs études se sont intéressées à la quantité de LA résiduelle et son impact. Pour les ruptures survenues avant 26 SA, les chances de poursuivre la grossesse et le taux de survie néonatale sont plus élevés si une certaine quantité de LA est maintenue [62]. Dans la série de Grisar-Granovsky portant sur des RPM survenues entre 16 et 24 SA, l'index amniotique (IA) est significativement plus bas dans le groupe des enfants décédés par rapport au groupe des survivants (1,5 cm +/-4,3 versus 4,6 cm +/-5,3), le taux de mortalité étant de 68% [56].

- L'hypoplasie pulmonaire

L'oligoamnios sévère et prolongé est responsable de l'hypoplasie pulmonaire. Celle-ci est induite par la compression extrinsèque du thorax et la diminution des mouvements respiratoires fœtaux [63, 64].

L'hypoplasie pulmonaire est définie morphologiquement par un rapport du poids pulmonaire sur le poids fœtal total inférieur à 0,015 avant 28 SA, et inférieur à 0,012 après 28 SA.

L'hypoplasie pulmonaire a également une définition morphométrique : c'est la diminution du compte radial alvéolaire.

Sur le plan histologique, l'examen retrouve de façon constante une diminution du nombre des alvéoles, des bronchioles respiratoires et des artérioles. L'aspect histologique est variable selon qu'il existe ou non un retard de maturation associé.

L'AG à la rupture est le déterminant principal du risque de survenue d'une hypoplasie pulmonaire [65]. La date de 22-24 SA paraît marquer un tournant décisif dans le pronostic des RPM [66]. De 17 à 24 SA, le poumon est en phase de croissance canaliculaire [63]. Celle-ci est déterminante dans la mise en place de l'unité fonctionnelle pulmonaire tant au plan morphologique que biochimique. Les acini et capillaires pulmonaires se développent, les cellules épithéliales pulmonaires se différencient en cellules de type I et II, et les capillaires pulmonaires prolifèrent. Cette phase marque une étape importante vers la viabilité à partir de 24 SA. Les pneumocytes de type II ont pour fonction essentielle la biosynthèse du surfactant, son stockage et sa libération dans l'espace alvéolaire. Le surfactant est l'agent tensioactif de surface qui empêche le collapsus alvéolaire à partir de la naissance.

Le taux d'hypoplasie est supérieur à 50% dans les cas de RPM survenant avant 22 SA [67]. Au-delà de 22 SA, l'incidence de l'hypoplasie pulmonaire diminue progressivement pour être minimale à 28 SA.

Le degré et la durée de l'oligoamnios conditionnent le pronostic de l'hypoplasie. La sévérité de l'oligoamnios (défini par la mesure échographique d'une grande citerne inférieure à 1 cm ou d'un IA inférieur à 2 cm) et la persistance de celui-ci au-delà de 14 jours sont des facteurs de risque indépendants d'hypoplasie pulmonaire [65-68]. Dans l'étude de Kilbride et al, le taux de mortalité pour les cas de rupture survenant avant 25 SA et compliqués par un oligoamnios sévère de plus de 14 jours, est de 91%, 87% d'entre eux décédant d'hypoplasie [69]. Blott et Greenough ont étudié une série de 30 grossesses compliquées par une RPM survenue entre 15 et 28 SA et dont la durée de latence était supérieure à 14 jours. Ils ont dénombré 27% d'hypoplasie pulmonaire. Les nouveau-nés présentant une hypoplasie avaient un AG à la RPM plus bas (17 SA versus 24 SA) et une latence plus longue (10 semaines versus 5) [70].

Les critères diagnostiques d'hypoplasie pulmonaire sont basés sur des critères post mortem. La prédiction d'une hypoplasie pulmonaire en période anténatale est

complexe. Les nouvelles techniques d'imagerie, échographie 3D - doppler et Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRMn), permettent d'évaluer le développement du poumon à l'aide de plusieurs critères, mais leur pertinence est difficilement mesurable du fait du faible nombre de cas dans les séries. La grande majorité des études portant sur l'évaluation anténatale du poumon en imagerie est réalisée sur des séries de hernie diaphragmatique congénitale.

En échographie, il est possible de réaliser des mesures biométriques et d'observer des signes indirects d'hypoplasie pulmonaire. Les mesures biométriques sont : la circonférence thoracique, l'index cardio-thoracique (ICT), le ratio cœur/poumon, le périmètre thoracique, le périmètre abdominal, le Lung over Head Ratio (LHR) (iconographie 1).

Les signes indirects laissant présager d'une hypoplasie du poumon sont : la quantité de liquide amniotique, les mouvements respiratoires fœtaux. L'observation des mouvements du fœtus et des mouvements respiratoires, le ratio de la circonférence thoracique sur la circonférence abdominale ne seraient pas prédictifs du devenir pulmonaire selon Kilbride [68]. La présence de mouvements respiratoires fœtaux comme outil pronostique d'hypoplasie est controversée [71-73].

L'échogénicité du poumon augmente au cours de la grossesse, traduisant l'architecture complexe du parenchyme pulmonaire fœtal, mais il existe une grande variabilité interindividuelle. L'évaluation quantitative de la vascularisation pulmonaire en doppler 3D serait corrélée à la fonction pulmonaire postnatale [74].

La répercussion de l'hypoplasie peut être étudiée en échographie par la mesure des ventricules cardiaques et l'analyse de la proportion « ventricule droit/ventricule gauche » et par la mesure du diamètre des branches de l'artère pulmonaire qui est corrélée à la masse pulmonaire.

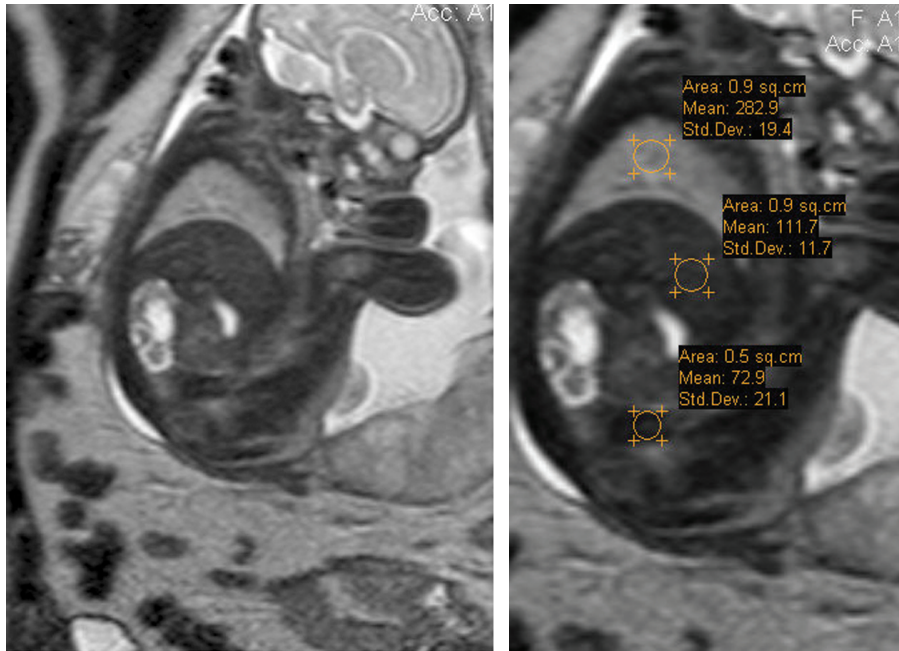
L'IRMn fœtale reste actuellement l'examen de référence pour l'estimation du volume pulmonaire fœtal, la délimitation des contours des poumons est plus aisée qu'en échographie du fait d'une meilleure résolution en contraste [75]. En ce qui concerne la maturation pulmonaire, son évaluation serait possible par cette technique, ceci est en cours d'étude. Cependant, l'échographie est plus facilement réalisable, et moins onéreuse.

Une étude portant sur une population de fœtus porteur de hernie diaphragmatique congénitale (âgés de 20 à 33 SA) et dont le taux de survie postnatale était de 40% a montré que les fœtus dont le volume pulmonaire total était inférieur au quart du

volume pulmonaire normal pour l'âge avaient un taux de survie de 24%, et que pour ceux dont le volume pulmonaire total était supérieur au quart du volume normal, la survie était alors de 62% [75]. Ce seuil péjoratif étant valable si le diagnostic d'hypoplasie est posé entre 20 et 33 SA.



Iconographie 1 : Mesure échographique du Lung over Head Ratio. Sur une coupe quatre cavités, mesure de la plus grande longueur (L1) du poumon multipliée par la plus grande largeur (L2) et rapporté au périmètre céphalique (PC)



Iconographie 2 : IRMn - Coupe sagittale en séquence fortement pondérée T2 (HASTE) - Mesure de la surface du foie, du poumon et du psoas [76]

- Les déformations du squelette foetal et les anomalies du faciès

Les déformations du squelette sont rapportées par les auteurs avec des fréquences variables : 0 % pour Muris et al, Vergani et al, Beydoun et al, etc [47, 51, 56, 58, 62, 77] ; 3.3% pour Blott et al [70] ; 27% pour Thiebeault et al [78]. Dans la série de Rotschild, rapportant 20,4% de déformations squelettiques, la constitution de ces déformations est associée à la sévérité de l'oligoamnios et à la durée de la latence, et non à l'AG à la rupture [65].

Les anomalies de la face sont celles de la séquence de Potter : implantation basse des oreilles, hypertélorisme, microrétrognatisme, nez aplati.



Photographie 1 : Fœtus expulsé spontanément à 29 SA sur RPM survenue à 15,5 SA. Séquence de Potter : dysmorphie faciale, déformation et rétractions des extrémités, thorax étroit (Laboratoire de Fœtopathologie de la Maternité Régionale de Nancy)

- Autres comorbidités

Aux risques de la grande prématurité s'ajoutent ceux de la RPM. Les enfants prématurés nés après RPM précoce sont plus exposés au risque infectieux, au risque pulmonaire et au risque de déformation des membres.

Sur le plan respiratoire, en dehors de l'hypoplasie pulmonaire, ces enfants sont plus à risque de syndrome de détresse respiratoire (SDR) néonatal et de dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Le taux de SDR est variable selon les études, allant de 20% à 90% [56, 61]. La variation entre les séries pour le taux de DBP est moindre : 18 à 35% [49, 61].

Sur le plan neurologique, le risque de leucomalacie périventriculaire (LMPV), d'hémorragie intraventriculaire (HIV) et de retard psychomoteur est également

majoré [79]. La LMPV est une nécrose de la substance blanche localisée aux angles externes des ventricules latéraux. La vascularisation de cette région est de type terminale et les phénomènes ischémiques dans ce territoire peuvent provoquer des lésions de leucomalacie. Les infections peuvent aussi favoriser ce type de lésion du fait de réactions inflammatoires locales induites par la libération d'endotoxines bactériennes et de cytokines pro-inflammatoires au cours des chorioamniotites.

Les facteurs responsables d'un pronostic neurologique plus péjoratif comparativement à la grande prématurité non associée à une RPM sont : l'incidence plus élevée des chorioamniotites, les troubles pulmonaires ayant occasionné une ventilation mécanique prolongée et des phases d'hypoxie. Dans la série de Pristauz, sur 25 enfants nés vivants, 24% présentent une HIV de grade III ou IV, et 8% présentent une LMPV [80].

Les cas rapportés d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) sont superposables dans la littérature, aux alentours de 4-5% [56, 59].

La rétinopathie de stade III ou IV a une fréquence variable dans la littérature, de 2 à 8% [56, 61].

2) Conséquences maternelles

a) La chorioamniotite

La chorioamniotite est plus fréquente dans les grossesses compliquées par une RPM du deuxième trimestre, avec selon les auteurs un taux rapporté allant de 25% à 46% [49, 56]. La chorioamniotite majore le risque d'endométrite dont le taux varie aussi selon les auteurs : 1,4% pour Dowd et al en 1992 [53], 17% pour Taylor et al en 1984 [12], 6,8% pour Yang et al en 2004 [59].

Les complications infectieuses maternelles graves comme le sepsis et le choc septique sont relativement rares : moins de 2% des cas [12, 47, 59]. Un cas de décès maternel sur choc septique a été rapporté dans la littérature [81].

b) La rétention placentaire

Elle complique environ 12% des RPM du deuxième trimestre [57, 59, 82].

c) L'extraction par césarienne

Le taux de césarienne est plus élevé pour ces patientes, aux alentours de 30% [46, 50]. Les indications de césarienne sont maternelles (bassin rétréci, utérus cicatriciel ou chorioamniotite) ou fœtales (siège, présentation dystocique, hypotrophie, souffrance fœtale aiguë et/ou chronique, procidence du cordon dont la fréquence est deux fois plus importante en cas de rupture).

d) L'hématome rétro-placentaire (HRP)

L'hématome rétroplacentaire survient chez 5 à 6,3% des grossesses avec RPM [1]. Trois facteurs de risque cliniques peuvent être associés à la survenue d'un HRP : une diminution de la pression intra-utérine, un saignement avant la RPM, une infection intra-amniotique [83].

e) Les complications thrombo-emboliques

Le risque thrombo-embolique est majoré dans ces situations du fait de l'alitement prolongé, du taux plus important de chorioamniotite et de césarienne. Cette complication n'est pas mesurée dans les études.

f) Le retentissement psychologique

Et enfin, cette situation de RPM précoce est génératrice de stress maternel, et engendre un retentissement socio-professionnel et familial non négligeable.

F. Prise en charge : expectative versus IMG

La prise en charge actuelle des RPM survenant avant 26 SA repose sur l'attitude expectative ou l'interruption médicale de grossesse (IMG). Certaines indications d'IMG sont indiscutables, ce sont les indications maternelles et fœtales suivantes : chorioamniotite, saignement abondant, pathologies malformatives. Les avancées récentes en néonatalogie ont permis de reculer le seuil de viabilité à 24-25 SA, la grande prématurité s'établit à cette date. Avant 24 SA, la survie est exceptionnelle et la phase de latence est en moyenne de 10 jours, avec 5 à 20% de chances d'atteindre un mois de délai. La recevabilité de l'IMG lorsque la rupture survient avant 22 SA est communément admise.

Après le terme de 24 SA, le pronostic est lié à l'existence ou non d'une hypoplasie pulmonaire. Les facteurs contribuant au développement d'une hypoplasie sont : un

AG bas à la rupture, une latence prolongée (au-delà de 14 jours), un oligoamnios sévère persistant [67, 77]. L'IMG est recevable devant la suspicion d'hypoplasie pulmonaire ou si l'anamnios est installé depuis plus de 14 jours.

Après 22 SA, le pronostic des RPM s'améliore, d'autant plus si le délai entre la rupture et l'accouchement est plus long. Après 34 SA, il n'y a plus d'avantage à poursuivre la grossesse, l'extraction est discutée [11]. L'attitude expectative ne se conçoit que lorsqu'une chorioamniotite a été éliminée, l'enjeu est donc de repérer les signes prédictifs de l'infection.

La conduite à tenir lors de l'expectative peut être la suivante :

1) Bilan initial et surveillance ([11, 83], et protocole de l'équipe obstétricale de la Maternité Régionale de Nancy)

Le toucher vaginal est proscrit lors de la survenue d'une rupture des membranes, quelque soit le terme de la grossesse sauf si la patiente est en travail. En effet, le toucher vaginal majore le risque infectieux materno-fœtal et pourrait réduire la période de latence, il existe une controverse pour ce dernier point [84, 85].

A l'admission de la patiente, une évaluation clinique est réalisée (température, fréquence cardiaque, pression artérielle, couleur et quantité de l'écoulement amniotique) ainsi qu'un bilan biologique inflammatoire (NFS, CRP) et des prélèvements bactériologiques (ECBU, prélèvements vaginaux à la recherche de germes banaux et de germes atypiques, et prélèvement de LA au speculum si l'écoulement est visible). L'échographie évalue l'IA et les mensurations fœtales.

La patiente est généralement hospitalisée au diagnostic de RPM puis à 24 SA pour surveillance. La surveillance repose sur l'évaluation clinique, biologique, bactériologique, échographique et cardiotocographique. La surveillance échographique vise à détecter un ralentissement ou un arrêt de la croissance fœtale, un anamnios ou la persistance d'un oligoamnios sévère signant un pronostic sombre pour le fœtus.

Cette prise en charge n'est pas codifiée, et il n'existe pas de recommandation officielle pour la gestion de cette situation.

2) L'antibiothérapie

L'infection joue un rôle important dans la RPM et ses complications, à la fois comme facteur étiologique et pronostique. Les germes pathogènes les plus fréquemment rencontrés sont : streptocoque B, *Chlamydia*, *Mycoplasme*, gonocoque et *E.coli*. De nombreuses études ont confirmé l'intérêt d'une antibiothérapie dans l'amélioration du pronostic des RPM avant terme, mais celle-ci n'est pas validée dans les RPM survenant avant le terme de viabilité. L'utilisation des antibiotiques dans ce contexte s'est considérablement développée. Morales et Talley rapportent dans leur série une fréquence moindre de chorioamniotite dans le groupe de patientes traitées par ampicilline au moment de la rupture par rapport au groupe ne recevant pas d'antibiotiques (12,9% versus 30,3% ; $p=0,06$) [51]. D'autres auteurs rapportent une amélioration du taux de survie néonatal chez les patientes recevant des antibiotiques au moment de la rupture et parfois jusqu'à l'accouchement [49, 56]. Au vu de ces résultats, une antibiothérapie quasi systématique dans les RPM avant terme et autour de la limite de viabilité n'est plus discutée.

Les risques de l'antibiothérapie dans ce contexte peuvent être l'augmentation du taux d'ECUN et la sélection de germes résistants [86].

En revanche, il n'y a pas de recommandations clairement établies pour le choix de la molécule, la posologie, la voie d'administration et la durée du traitement. Un grand essai randomisé multicentrique (essai ORACLE) portant sur 4826 patientes a été publié en 2001, étudiant différentes stratégies anti-infectieuses (amoxicilline-acide clavulanique seul - érythromycine seule - association amoxicilline-acide clavulanique et érythromycine - placebo) [87]. Cet essai confirme les bénéfices de l'antibiothérapie dans les RPM avant terme avec la mise en évidence d'une diminution du taux de chorioamniotite et des morbidités néonatales (infections néonatales, SDR, oxygénothérapie). Cet essai rapporte par contre un risque majoré d'entérococolite ulcéro-nécrosante chez les enfants de mère ayant reçu amoxicilline-acide clavulanique pas rapport au groupe placebo (3,8% vs 2,4%). Cette molécule n'est donc pas recommandée, et l'érythromycine serait la molécule de choix.

Les macrolides ont une diffusion transplacentaire moindre par rapport à l'ampicilline mais ont l'avantage d'être actifs sur les germes atypiques (*Mycoplasme* et *Chlamydia*). L'amoxicilline seule pose le problème de la multiplication des résistances de *Escherichia.coli* vis à vis de cette molécule. Paumier et al proposent

de recourir aux céphalosporines de 3^{ème} génération jusqu'au résultat de l'antibiogramme [88].

3) La corticothérapie anténatale

De même les bénéfices de la corticothérapie anténatale sur la maturation fœtale sont rapportés dans la littérature, y compris dans les RPM. Bien qu'il n'existe pas de recommandations pour la corticothérapie dans les RPM survenant autour de la limite de viabilité, de nombreuses études rapportent l'administration de corticoïdes quand l'AG de viabilité est atteint. Les résultats objectivent une réduction de la mortalité néonatale, et de certaines morbidités néonatales comme le SDR, l'HIV, la DBP, la durée de ventilation mécanique, l'ECUN [48, 49, 51, 56, 89, 90]. Il n'existe pas d'augmentation significative du risque d'infection néonatale ni d'hyperthermie maternelle dans le post-partum lié à la corticothérapie [89]. Par contre, en cas de prolongement de la grossesse, il n'a pas été montré de bénéfice à la répétition des cures de corticoïdes [91].

Par conséquent, l'administration d'une cure de deux doses de 12 mg de bétaméthasone par voie intra-musculaire à 24 heures d'intervalle est recommandée pour améliorer le pronostic lié à la prématurité. La corticothérapie anténatale est indiquée à partir du terme de viabilité, 24 à 26 SA selon les équipes. Les corticoïdes n'augmentent pas le risque de chorioamniotite en cas de RPM, par contre ils semblent diminuer l'efficacité des antibiotiques dans ce contexte et sont donc à utiliser avec précaution en cas de suspicion de chorioamniotite [91, 92].

4) La tocolyse

L'utilisation de la tocolyse dans les RPM est controversée et son impact dans les cas de RPM survenant autour de l'âge de viabilité est inconnu [93]. La tocolyse peut permettre de prolonger la grossesse de quelques jours mais cela n'a aucun intérêt dans les ruptures très précoces avant 24 SA. Aucune étude n'a montré qu'une tocolyse améliorerait le pronostic néonatal ou maternel en cas de RPM.

Une étude a comparé deux groupes de patientes ayant une RPM et recevant soit une tocolyse courte de 48h, soit une tocolyse prolongée. Les auteurs n'ont pas rapporté d'augmentation significative de la période de latence dans le groupe

« tocolyse prolongée ». En revanche, ils rapportent une augmentation significative du risque de chorioamniotite et d'endométrite dans ce groupe. Dans cette étude, les patientes avaient reçu une cure de corticothérapie hebdomadaire [94].

La tocolyse prolongée ne présente pas d'intérêt dans les RPM, elle peut même engendrer des complications infectieuses. Dans ce contexte, les recommandations préconisent une tocolyse limitée à 48h afin de permettre la réalisation d'une cure de corticothérapie.

5) L'amnioinfusion

L'amnioinfusion à visée thérapeutique (AIT) dans les RPM survenant autour du terme de viabilité a été évaluée dans plusieurs études. L'équipe de Vergani et al a étudié le cas de 18 patientes, ayant présenté une RPM avant 25 SA, traitées par une série d'amnioinfusions thérapeutiques. Ces patientes ont été comparées à une cohorte historique de 16 patientes non traitées. Les auteurs ne rapportent aucun effet indésirable de ce procédé thérapeutique et trouvent un taux d'hypoplasie pulmonaire inférieur dans le groupe « amnioinfusion » par rapport au groupe témoin (46% versus 86%, $p=0,03$) [95]. Locatelli et al montrent, dans sa série de ruptures survenues avant 28 SA, que la réalisation d'amnioinfusions itératives pour maintenir une grande citerne supérieure à 2 cm est un facteur pronostique indépendant pour la survie néonatale [96].

Une autre étude a étudié l'intérêt et les conséquences materno-fœtales de l'amnioinfusion thérapeutique sur une population de 50 patientes présentant une RPM entre 18 et 28 SA. 13 de ces femmes ont bénéficié d'une ou plusieurs AIT, celles-ci avaient un AG lors de la rupture plus bas que le groupe contrôle (23,2 vs 25,4 SA). L'AG à l'accouchement est superposable dans les deux groupes, la latence étant significativement plus longue dans le groupe AIT (37 vs 16 jours). Malgré cette latence plus longue, il n'y a pas plus de chorioamniotite dans le groupe AIT (15,4% vs 21,6%, $p=0,63$) [97].

L'équipe de Tan et al a réalisé une étude sur une série de 19 femmes ayant présenté une RPM précoce (AG médian= 19 SA (15 – 22 SA)) suivie d'un oligoamnios sévère (IA médian= 1 cm). Les patientes ont été soumises à un test d'amnioinfusion, et l'IA était mesuré avant et après le geste. Seulement 20% des patientes ont gardé un IA suffisant au-delà de 48h après le geste et ont ainsi pu bénéficier d'AIT itératives. Les

complications de l'AIT mises en évidence dans cette étude sont : la bradycardie fœtale pendant le geste, la chorioamniotite, le décollement placentaire. Les AIT itératives dans cette série semblent permettre une prolongation de la latence et une diminution du risque d'hypoplasie pulmonaire mais cette thérapeutique comporte des risques eux mêmes responsables de prématurité, mortalité et morbidité fœtale [98]. Cette pratique n'est pas réalisée en routine en anténatal dans le contexte de RPM.

METHODOLOGIE

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. L'objet est l'analyse des cas de nouveau-nés issus de grossesses compliquées par une rupture prématurée des membranes au deuxième trimestre entre 16 SA+0 jour et 25 SA + 6 jours, suivies à la Maternité Régionale et Universitaire de Nancy, entre le 01/01/2002 et le 31/12/2009.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe obstétricale de la Maternité Régionale et Universitaire de Nancy, puisque la partie anténatale, prise en charge obstétricale et audit clinique, a fait l'objet d'un mémoire de Diplôme d'Etudes Spécialisées en Gynécologie Obstétrique en juin 2010.

C'est une étude descriptive observationnelle des facteurs anténataux et post-nataux associés à la RPM précoce, et du devenir des fœtus et des nouveau-nés concernés.

B. Population étudiée

Notre étude est basée sur l'analyse des cas de RPM survenues entre 16 SA+0 jour et 25 SA+6 jours, suivis exclusivement à la Maternité Régionale de Nancy entre le 01/01/2002 et le 31/12/2009.

Le choix de l'année 2002 comme borne inférieure est justifié par une modification des pratiques en néonatalogie avec notamment l'utilisation possible du monoxyde d'azote inhalé (NOi) chez le prématuré en cas d'hypoxémie sévère et d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) [2, 99]. De plus, l'année 2002 correspond aussi à la mise en place d'une base de données informatisées des dossiers médicaux.

1) Critères d'inclusion

Ont été incluses :

- Les patientes ayant consulté à la Maternité Régionale de Nancy pour des pertes liquidiennes pour lesquelles il a été objectivé un écoulement liquidien au spéculum ou un Acti-prom® positif, dont l'AG se situait entre 16 SA+0 jour et 25 SA + 6 jours.

- Les patientes transférées d'une maternité de périphérie du réseau périnatal lorrain (RPL) pour prise en charge d'une RPM authentifiée entre 16 SA+0 j et 25 SA+6 jours.

L'AG à la rupture a été calculé à partir de la date de conception retenue (théorique en cas de concordance avec l'échographie du premier trimestre ou corrigée en l'absence de concordance).

- Seules les grossesses singletons sont incluses, qu'elles soient spontanées ou issues de techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

2) Critères d'exclusion

Ont été exclu(e)s:

- Les patientes pour lesquelles le terme était incertain ;
- Les grossesses multiples, en raison des difficultés à discerner le fœtus sur lequel porte la rupture des membranes et du fait de la présence d'autres facteurs pronostiques confondants ;
- Les patientes dont le fœtus était porteur d'un syndrome polymalformatif ou d'une anomalie chromosomique ;
- Les cas de fissures hautes post-amniocentèse conservant un index amniotique normal ;
- Les patientes accouchant moins de 12h après le diagnostic de RPM ;
- Les cas de RPM diagnostiqués et pris en charge initialement à la Maternité Régionale de Nancy puis dirigés dans un autre centre pour IMG ou accouchement.

3) Base de données

La méthode de sélection des dossiers est réalisée par le Département d'Information Médicale (DIM) de la Maternité Régionale de Nancy de la manière suivante.

Dans un premier temps, les dossiers obstétricaux sont identifiés à partir de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de l'établissement par le code O42 se rapportant à la rupture prématurée des

membranes. Ensuite la consultation individuelle des dossiers permet de satisfaire aux critères d'inclusion et d'exclusion.

Les dossiers pédiatriques correspondant aux mères sélectionnées sont retrouvés par le numéro d'Identifiant Permanent du Patient (IPP). Le dossier pédiatrique est unique et comporte le dossier d'hospitalisation et le dossier de consultation en médecine néonatale.

L'anonymat des patients est respecté, un numéro d'étude spécifique est attribué à chaque couple mère-enfant.

C. Variables recueillies

La collecte des données concernait : les données anténatales, les données périnatales, les données néonatales immédiates et tardives, et les données post-natales.

1) Les données anténatales

Ont été recueillies:

- Les caractéristiques de la population des mères : âge, gestité, parité, indice de masse corporelle, existence d'un tabagisme ou d'une toxicomanie ;
- Les antécédents gynécologiques et obstétricaux des patientes : prématurité, RPM, fausse-couche précoce, fausse-couche tardive, interruption volontaire de grossesse (IVG), malformation utérine, conisation, béance cervicale, salpingite, vaginose ;
- Les données concernant la grossesse : date de conception, survenue d'événements intercurrents : métrorragies, décollement placentaire, cerclage, amniocentèse ;
- Les caractéristiques de la RPM : date de survenue et âge gestationnel correspondant, diagnostic, durée de la latence.
- Les données du suivi à partir de la RPM comportant :
 - ✓ Les modalités du suivi : en hospitalisation ou en ambulatoire,
 - ✓ Les paramètres du suivi infectieux : syndrome inflammatoire biologique, prélèvements bactériologiques positifs (prélèvements vaginaux (PV), examen cyto bactériologique des urines (ECBU)) et type de germe identifié.

Le syndrome inflammatoire biologique étant défini par l'existence d'une hyperleucocytose ≥ 15000 GB/mm³ et/ou une CRP ≥ 20 mg/L.

- ✓ Les paramètres du suivi échographique : l'index amniotique (IA) à l'admission et le plus bas du séjour, l'existence d'un oligoamnios sévère (IA < 2 cm) ou d'un anamnios (IA = 0), la croissance fœtale, les signes indirects d'évaluation du volume pulmonaire (par la mesure de l'index cardio-thoracique ICT ou du rapport périmètre thoracique/ périmètre abdominal PTH/PA), les signes dysmorphiques (pieds-bots, dysmorphie faciale).
- L'attitude obstétricale adoptée : IMG et les critères décisionnels l'autorisant ou expectative.
- Les moyens mis en œuvre et les traitements administrés durant l'expectative : antibiothérapie, tocolyse, maturation fœtale, amnioinfusion.
- Les complications survenues pendant la période de latence (infection, chorioamniotite, MAP).

2) Les données périnatales

Ont été recueillies :

- Les données concernant le travail : mode d'entrée, voie d'accouchement.
- Les caractéristiques du nouveau-né : âge gestationnel, poids, sexe.
- Les données relatives à l'adaptation néonatale : score d'Apgar, pH au cordon.
- Les résultats d'anatomopathologie placentaire.

3) Les données néonatales et post-natales

Ont été recueillies :

- Les données concernant la mortalité :
 - mortalité néonatale immédiate (décès avant 7 jours de vie)
 - mortalité néonatale tardive (décès avant 28 jours de vie)
 - mortalité post-natale (décès après 28 jours de vie)

- Les données concernant les morbidités :

- La morbidité respiratoire :

Nous avons noté la présence ou l'absence :

- ✓ de syndrome de détresse respiratoire néonatal défini par la nécessité de recourir à un soutien ventilatoire (ventilation invasive ou non invasive)
- ✓ de maladie des membranes hyalines et d'administration de surfactant (nombre de doses)
- ✓ de pneumothorax
- ✓ de recours à une ventilation mécanique (type, durée) et/ou à une CPAP ;
- ✓ d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) et utilisation du monoxyde d'azote inhalé (NOi) ;
- ✓ d'hypoplasie pulmonaire clinique défini par les critères suivants : recours à une ventilation par HFO et présence d'une HTAPP et administration de NOi ;
- ✓ d'oxygénothérapie et la persistance à 28 jours de vie ;
- ✓ de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) définie par la poursuite d'une oxygénothérapie au-delà de 36 semaines post-conceptionnelles ;
- ✓ de symptômes respiratoires dans la première année de vie et d'hospitalisation en rapport avec ces symptômes (nombre de séjour hospitalier).

- La morbidité infectieuse :

Nous avons noté la présence ou l'absence :

- ✓ D'infection materno-fœtale et le germe identifié le cas échéant ;
- ✓ D'infection(s) secondaires(s) : germe identifié, délai d'apparition de la première infection secondaire.

- La morbidité cardio-vasculaire et hémodynamique :

Nous avons noté la nécessité d'un soutien hémodynamique par amines vasopressives.

- La morbidité digestive :

Nous avons noté la présence :

- ✓ D'entérococolite ulcéronécrosante de stade II ou III selon la classification de Bell et le type de traitement employé (médical et/ou chirurgical) ;
- ✓ D'une nutrition parentérale exclusive et sa durée.

- La morbidité neurologique :

Nous avons noté :

- ✓ Les données de l'ETF : présence ou absence d'hémorragie intraventriculaire (classification de Papile), d'hydrocéphalie, d'hyperéchogénicité persistante (plus de 14 jours de vie), de leucomalacie périventriculaire ;
- ✓ Les données de l'EEG : existence de PPR transitoires ou persistantes plus de 14 jours, de signes de dysmaturité ou de désorganisation à 36 semaines d'âge corrigé ;
- ✓ Les données du développement psychomoteur : âge d'acquisition de la station assise, cotation selon l'échelle de Brunnet-Lézine à 1 an d'âge corrigé

- La morbidité sensorielle :

Nous avons noté :

- ✓ La présence ou l'absence de rétinopathie ;
- ✓ L'existence d'un dépistage auditif anormal, dépistage réalisé au moyen d'otoémissions acoustiques automatisées (OEA) ou de potentiels évoqués auditifs automatisés (PEA).

- La morbidité orthopédique :

Nous avons noté l'existence de déformation des extrémités, séquence de Potter.

D. Recueil et saisie des données

Les données sont recueillies sur un cahier d'observation qui ne comporte que le numéro d'identification spécifique attribué à chaque couple mère-enfant. Les données sont saisies sur un masque Epi data. Le fichier Epi data est rendu anonyme par l'attribution d'un numéro d'étude ne comportant ni les initiales du patient ni la date de naissance des mères. La liste de correspondance entre les numéros d'identification spécifiques et l'identification des patientes est conservée par le service du DIM de la Maternité Régionale de Nancy.

E. Analyse statistique

Les données ont été analysées par les statisticiens du service du DIM de notre établissement à l'aide du logiciel SAS version 9.1.

Les tests utilisés étaient :

- Pour l'étude des variables qualitatives : le test du Chi² de Pearson et le test exact de Fischer, lorsque les conditions d'application du Chi² n'étaient pas satisfaites.
- Pour l'étude des variables quantitatives : le test t de Student et l'analyse de la variance, et le test non paramétrique de Wilcoxon lorsque les conditions d'application du test de Student n'étaient pas remplies.

La relation entre les différentes variables (AG à la rupture, AG à la naissance, durée de la latence) a été analysée au moyen d'une régression linéaire.

L'étude des facteurs pronostiques de mortalité et de morbidité a été faite par régression logistique.

Le risque α de première espèce admis a été fixé à 5%.

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION OBSTETRICALE

Nous avons dénombré, dans la base de données du PMSI de l'établissement, 112 dossiers obstétricaux de grossesse marquée par une rupture prématurée des membranes avant 26 SA et dont la latence était supérieure à 12h, entre le 01/01/2002 et le 31/12/2009. Parmi ces 112 dossiers, seules 96 patientes étaient éligibles. 14 cas de grossesse multiple et 2 cas de fissure haute post-amniocentèse ont été exclus.

Parmi ces 96 cas de grossesse singleton marquée par une RPM avant 26 SA, 81 patientes ont eu une prise en charge basée sur l'expectative et 15 patientes ont subi une interruption médicale de grossesse.

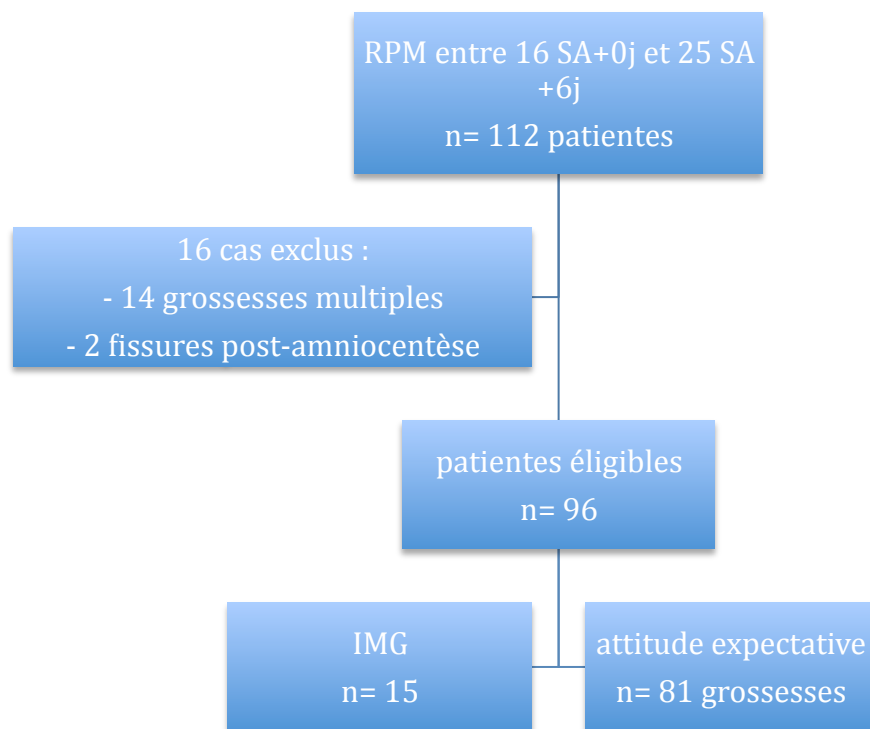


Figure 1 : Population générale – Cas inclus, cas exclus et attitude observée

A. Description du groupe « interruption médicale de grossesse »

Parmi les 96 dossiers retenus, 15 d'entre eux ont abouti à la réalisation d'une IMG soit 15,6% des cas. Tous ces dossiers ont été discutés en Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) devant la particulière gravité du retentissement foetal causé par la rupture des membranes. Dans tous les cas, la demande d'IMG a été formulée par le couple parental après une information claire, loyale et appropriée dispensée par l'équipe obstétrico-pédiatrique.

1) Caractéristiques maternelles

- Age maternel :

L'âge moyen des patientes est de 27,5 ans et l'âge médian de 29 ans (18 – 34 ans).

- Gestité – Parité :

Pour un tiers des patientes, il s'agit de la première grossesse et pour un tiers également de la deuxième grossesse.

5 patientes sont nullipares, 5 patientes sont primipares et les 5 autres sont multipares.

- Tabagisme, toxicomanie :

La proportion de patientes fumeuses au moment de la déclaration de grossesse et pendant la grossesse est de 60%. Aucune patiente ne se déclare toxicomane.

- Antécédents gynéco-obstétricaux :

- ✓ Fausse-couche précoce : 3 patientes sur 15 (20%)
- ✓ Accouchement prématuré : 1 patiente sur 15 (7%)
- ✓ RPM : 2 patientes sur 15 (14%)
- ✓ Conisation : 1 patiente sur 15 (7%)

Il n'y a aucun antécédent de fausse-couche tardive, d'IVG, ou de béance cervicale parmi ces patientes.

2) Grossesse en cours

- Evènements intercurrents :

Nous avons relevé la survenue de métrorragies avant la rupture chez 9 femmes (60%). Une femme a subi une amniocentèse au préalable. Il n'y a aucun cas de cerclage.

- Age gestationnel à la RPM :

L'AG moyen à la RPM est de 21 SA ($\pm 1,7$) et l'AG médian est de 21,1 SA (17 - 23,4 SA). La rupture survient avant 20 SA dans 3 cas (soit 20%) ; entre 20 SA et 21 SA+6 jours dans 8 cas (soit 53,3%) et entre 22 SA et 23 SA+6 jours dans 4 cas (soit 26,7%). Aucun des cas de RPM survenue après 24 SA n'a abouti à une IMG.

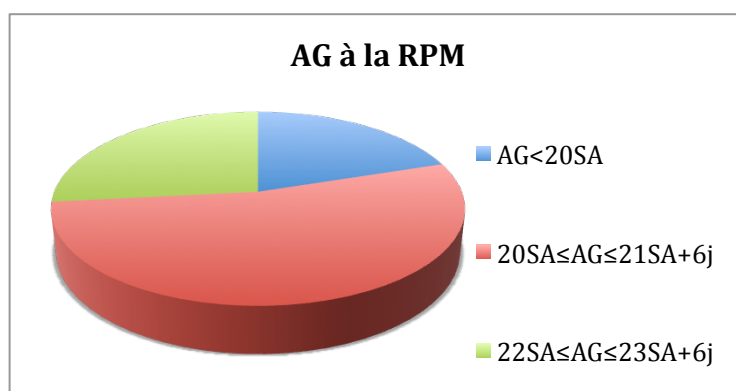


Figure 2 : Répartition des IMG en fonction de l'AG à la RPM

- Provenance des patientes :

6 patientes (40%) sont transférées d'un établissement de périphérie du RPL pour prise en charge de la RPM. Les autres sont admises par le biais de la consultation de notre établissement.

3) Phase de latence

- Durée :

La durée moyenne de la phase de latence est de 24 jours, et la durée médiane est de 25 jours (4 – 50 jours).

- Index amniotique – Anamnios :

7 patientes (47%) présentent un anamnios à l'admission et 9 (60%) au cours de l'évolution.

- Infection :

- ✓ Un syndrome inflammatoire biologique est relevé chez 9 patientes sur les 15 (60%).
- ✓ 9 patientes ont un ou plusieurs PV(s) positif(s).

1 seul germe est identifié dans 4 cas, et il s'agit d'une co-infection pour les 5 autres patientes.

Les germes les plus fréquemment identifiés sont : *Mycoplasme hominis* (5 patientes), Streptocoque B (4 patientes), *E.coli* (3 patientes)

- ✓ 6 patientes présentent un syndrome inflammatoire biologique associé à un PV positif (40%).

Seules 3 patientes parmi les 15 ne présentent aucun signe infectieux (20%).

4) L'Interruption Médicale de Grossesse

- Critères :

Les critères permettant l'acceptation par le CPDPN de la demande d'IMG sont :

- ✓ Le terme très précoce à la rupture dans tous les cas,
- ✓ Et/ou l'anamnios prolongé et persistant,
- ✓ Et/ou l'infection maternelle authentifiée faisant encourir un risque infectieux majeur pour le fœtus.

- Age gestationnel à l'IMG :

L'AG moyen lors de la réalisation de l'IMG est de 24,3 SA (+/-2,1). L'AG médian est de 24 SA (19,7 - 27 SA).

5) Caractéristiques fœtales et placentaires

- Sexe du fœtus :

6 fœtus sont de sexe féminin (40%) et 9 de sexe masculin (60%).

- Poids du fœtus :

Le poids moyen des fœtus est de 730g et le poids médian de 670g (220 - 1170g).

- Anatomopathologie placentaire et fœtopathologie :

L'examen anatomopathologique du placenta révèle une amniotite dans 3 cas sur 12 examinés (25%).

L'examen fœtopathologique est réalisé sur 8 fœtus. Il objective une hypoplasie pulmonaire chez 3 fœtus (soit 37,5%), une déformation des membres chez 6 fœtus (soit 80%). Une infection fœtale est confirmée dans 3 cas.

B. Caractéristiques du groupe « prise en charge expectative » - 81 grossesses

1) Caractéristiques épidémiologiques des mères

- Age maternel :

Dans le groupe des patientes bénéficiant d'une prise en charge expectative, l'âge moyen est de 28,6 ans (+/-5,8), et l'âge médian de 28 ans (18 - 41 ans).

- Gestité, parité :

26% de ces femmes sont primigestes, 36% sont nullipares, 31% primipares et 33% multipares.

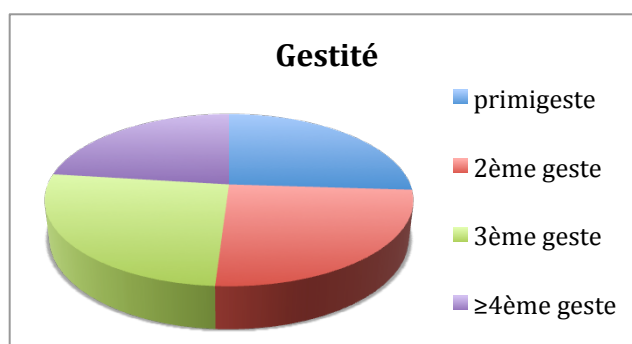


Figure 3 : Répartition de la population des mères en fonction de la gestité

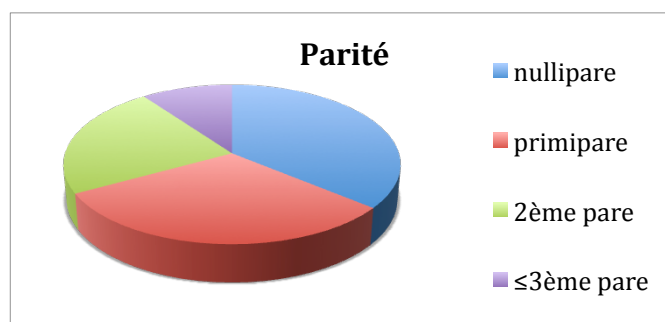


Figure 4 : Répartition de la population des mères en fonction de la parité

- Tabagisme, toxicomanie :

31 femmes sur 76 interrogées sont fumeuses au moment de la déclaration de grossesse, soit 41%. Aucune des patientes ne se déclare toxicomane.

- Indice de corpulence (body mass index = BMI) :

Le BMI moyen des patientes est de $22,3 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 5,5$) et le BMI médian de 21 kg/m^2 ($16,9 - 51,9 \text{ kg/m}^2$).

22% des patientes ont un BMI bas, 61% un BMI normal, 11% sont en surpoids et 6% présentent une obésité.

- Antécédents médicaux :

1 patiente a pour antécédent une maladie inflammatoire chronique (maladie de Crohn), traitée par corticothérapie pendant la grossesse. Deux femmes ont un diabète insulino-dépendant.

- Antécédents maternels et facteurs de risque de fragilisation des membranes (tableau 1) :

Concernant les antécédents gynéco-obstétricaux et les facteurs de risque de RPM observés dans la population, sont relevés :

- ✓ 22% d'antécédent de fausse-couche précoce ;
- ✓ 3,5% de fausse-couche tardive ;
- ✓ 16% d'IVG ;
- ✓ 13,5% d'accouchement prématuré (11 femmes) ;
- ✓ 16% de RPM avant terme (13 patientes) ;
- ✓ 6% de conisation (5 cas) et
- ✓ 6% de béance cervicale connue avant la grossesse (5 cas).

En ce qui concerne la grossesse en cours, 36 femmes ont présenté des métrorragies et/ou un décollement placentaire avant la RPM, soit 44,5% d'entre elles.

8 femmes ont eu un geste invasif endo-utérin (amniocentèse), soit 10% d'entre elles ; et 6 patientes ont bénéficié d'un cerclage (7,5%).

Quelques antécédents particuliers isolés sont également relevés : anomalies/variantes de placentation (4 placenta bas inséré, 1 placenta prævia et 1 placenta recouvrant), 2 cas d'utérus cloisonné, 1 cas d'utérus bicorne, 1 appendicectomie à 16 SA, 1 grossesse sur stérilet, 1 hydramnios, 1 cas de rupture post-amniocentèse.

Antécédents maternels et facteurs de risque de RPM		
	n / 81	%
Antécédents gynéco-obstétricaux		
Fausse-couche précoce	18	22%
Fausse-couche tardive	3	3,5%
IVG	13	16%
Prématurité	11	13,5%
RPM avant terme	13	16%
Béance cervicale	5	6%
Conisation	5	6%
Salpingite	3	3,5%
Vaginose	1	1%
Grossesse en cours		
Métrorragies/décollement	36	44,5%
Cerclage	6	7,5%
Amniocentèse	8	10%

Tableau 1 : Antécédents maternels gynéco-obstétricaux et facteurs de risque de RPM

2) Caractéristiques des RPM au diagnostic (tableaux 2 et 3)

- Provenance des patientes :

Dans 22 cas, la rupture des membranes est diagnostiquée à la Maternité Régionale en consultation (27%). Toutes les autres femmes (73%) sont transférées d'hôpitaux périphériques du RPL pour prise en charge d'une RPM précoce déjà authentifiée.

- Age gestationnel à la rupture des membranes :

L'AG moyen au moment de la RPM est de 23,8 SA (+/-1,9) et l'AG médian est de 24,4 SA (18,6 - 25,8 SA).

Le terme est inférieur à 20 SA dans 7 cas, compris entre 20 SA et 21 SA+6 jours dans 7 cas, compris entre 22 SA et 23 SA+6 jours dans 19 cas, et compris entre 24 SA et 25 SA+6 jours dans 48 cas (figure 5).

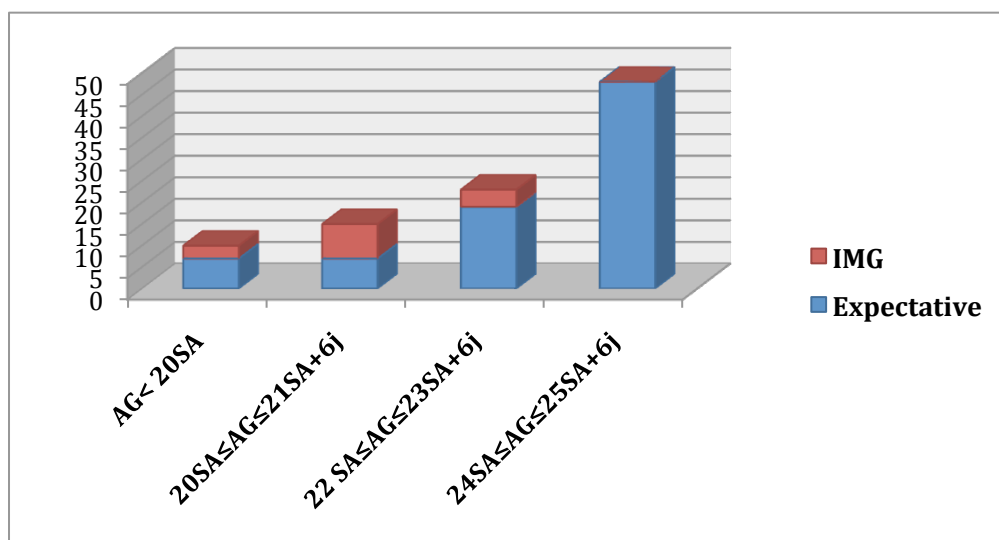


Figure 5 : Histogramme de la répartition des cas d'IMG et des cas « d'expectative » en fonction de la classe d'AG à la rupture

- Méthode diagnostique :

Le diagnostic de rupture des membranes est clinique dans 47% des cas (37 patientes/79). Pour les autres, le diagnostic est posé essentiellement au moyen du dosage d'IGF1B (49% des patientes).

- Index amniotique (IA) au diagnostic de rupture des membranes :

L'IA moyen au moment de la rupture est de 50 mm (+/- 43,5), et l'IA médian est de 40 mm (0 - 216 mm) (figure 6).

25 patientes (31%) présentent un oligoamnios sévère (IA < 20 mm) à l'admission.

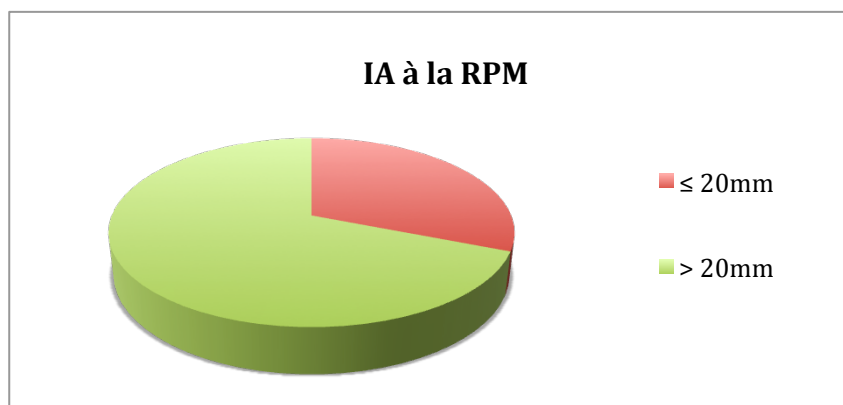


Figure 6 : Répartition de la population en fonction de l'existence ou non d'un oligoamnios sévère à l'admission

Variables qualitatives	n / (2 données manquantes)	%
Provenance	Maternité Régionale : 22 / 81	27
	Transfert : 59/81	73
Moyen diagnostique		
-clinique	37/79	47
-Amnicator	3/79	4
-IGF1B	39/79	49

Tableau 2 : Caractéristiques des RPM au diagnostic – Variables qualitatives

Variables quantitatives	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Valeurs extrêmes
AG à la rupture (décimal) (SA)	23,8	1,9	24,4	18,6 – 25,8
Index amniotique initial (mm)	50	43,5	40	0 - 216

Tableau 3 : Caractéristiques des RPM au diagnostic – Variables quantitatives

3) Description de la phase de latence : durée, suivi, complications et prise en charge

- Durée :

La durée de la phase de latence est très variable : la durée moyenne est de 25,4 jours (+/- 22,7) et la durée médiane de 20 jours (1 - 121 jours).

- Modalités du suivi :

79 des 81 patientes sont hospitalisées au diagnostic de RPM, les deux autres sont surveillées en ambulatoire. Il s'agit de ruptures très précoces, l'une à 19 SA+5 jours et l'autre à 22 SA+6 jours, pour lesquelles le bilan infectieux est négatif.

Le suivi est réalisé, au moins transitoirement en l'absence d'infection, en consultation externe pour 26% des femmes.

La phase de latence est marquée par un suivi clinique, biologique, bactériologique et échographique régulier et relativement standardisé (comme décrit dans la méthodologie). L'analyse des dossiers confirme que dans 96% des cas, le rythme de surveillance des patientes est respecté.

- Complications :

La phase de latence est émaillée d'un panel de complications.

Complications infectieuses :

Un PV positif est observé chez 66 patientes (soit 82,5%), identifiant un ou plusieurs germe(s).

Les germes les plus fréquemment retrouvés et leur incidence respective sont :

- ✓ Mycoplasme (38,5% des patientes)
- ✓ *E.coli* (32,5%)
- ✓ Streptocoque B (18,5%)
- ✓ enterocoque (13,5%)
- ✓ *Klebsielle pneumoniae* (8,5%)
- ✓ Streptocoque mitis (5%)
- ✓ *Gardnerella vaginalis* (5%)
- ✓ Streptocoque anginosus (3,5%)

✓ Chlamydia pneumoniae (2,5%)

Un ECBU revient positif chez 16% des patientes.

Un syndrome inflammatoire biologique (GB>15000/mm³ et/ou CRP>20 mg/L) est présent chez 44 patientes (54%).

Des signes cliniques de chorioamniotite (fièvre, contractions utérines douloureuses et régulières, liquide amniotique teinté et malodorant voire purulent, tachycardie foetale) sont identifiés chez 14 patientes (17%).

Oligoamnios et anamnios :

A l'admission, un oligoamnios sévère est présent chez 31% des patientes.

Au cours de l'hospitalisation, 45 patientes présentent un oligoamnios sévère, soit 55,5% (figure 7). La moyenne de l'IA le plus bas est de 24,5 mm (+/- 23), la médiane est de 20 mm (0 – 110 mm).

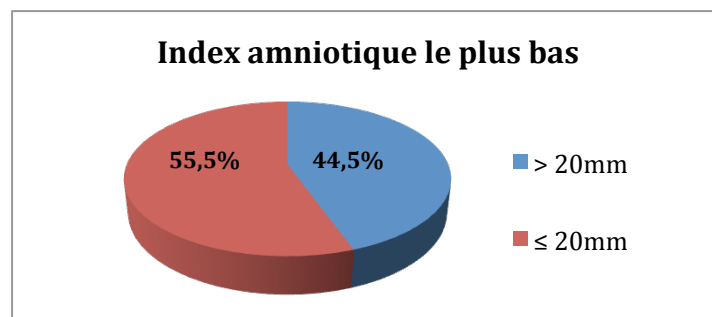


Figure 7 : Répartition de la population selon la présence ou l'absence d'oligoamnios sévère pendant la phase de latence

Autres anomalies décelées par l'échographie fœtale :

Les données échographiques ne sont pas exhaustives dans les dossiers.

Le suivi échographique est assuré par un médecin dans 14% des cas, par une sage-femme dans 27% des cas et par un binome médecin/sage-femme dans 59% des cas (15 données manquantes).

La croissance fœtale est ralentie dans 11 cas sur 68 analysés (soit 16%). Un cas de déformation des membres a été relevé sur 69 dossiers étudiés (soit 1,5%).

L'échographie a mis en évidence des signes évocateurs d'hypoplasie pulmonaire chez 2 fœtus sur 69 (soit 3%), le critère le plus souvent retenu étant l'ICT. Mais ces mesures sont rarement effectuées : ICT ou PTH/PA sont mentionnés dans 16% des comptes-rendus d'échographie.

- Prise en charge maternelle :

Antibiothérapie :

Toutes les patientes reçoivent une antibiothérapie durant la phase de latence, soit à titre systématique à l'admission et/ou lorsque c'est indiqué ensuite. L'antibiothérapie est administrée en monothérapie ou plus souvent en plurithérapie, l'association étant modifiée au cours de l'évolution et selon la documentation bactériologique.

Les molécules utilisées sont par ordre de fréquence : amoxicilline (84% des patientes), céfixime (27%), érythromycine (26%), aminosides (22%), céfotaxime (12%), métronidazole (12%), amoxicilline-acide clavulanique (6%), autre macrolide (5%).

Corticothérapie anté-natale :

Une corticothérapie est administrée chez 69 patientes (85%) : 1 cure dans 67% des cas (incomplète dans 13% des cas), 2 cures dans 33% des cas. Les patientes n'ayant pas reçu de corticothérapie sont celles ayant accouché avant 24-25 SA.

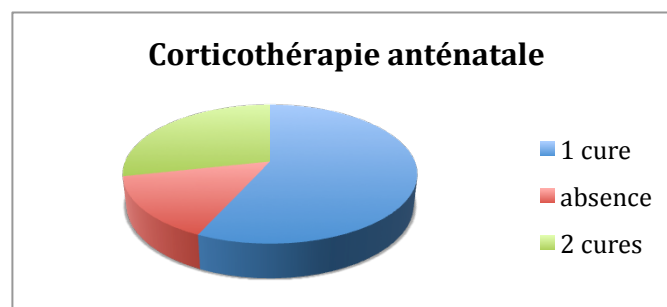


Figure 8 : Répartition de la population des patientes en fonction de l'administration d'une corticothérapie anténatale

Tocolyse :

49 patientes reçoivent transitoirement un traitement à visée tocolytique durant la phase de latence (61%), le plus souvent pendant la durée de la maturation pulmonaire fœtale par corticothérapie (48h). La durée médiane de tocolyse est de 2 jours (1 - 36 jours) et la durée moyenne de 4 jours (+/- 3,5).

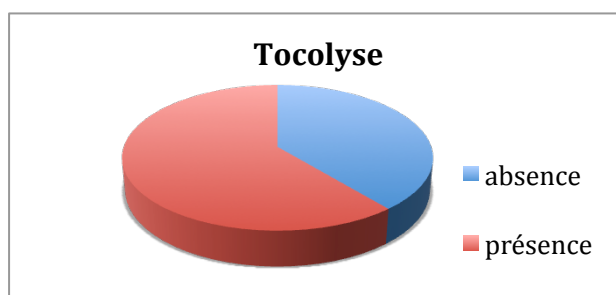


Figure 9 : Répartition des patientes en fonction de l'administration ou non d'une tocolyse

Amnioinfusion :

Aucune amnioinfusion à visée thérapeutique n'est réalisée.

Complications	n (%)
Infectieuses :	
-PV positif	66 (82,5)
-syndrome inflammatoire biologique	44 (54)
-signes cliniques de chorioamniotite	14 (17)
Oligoamnios	45 (55,5)
Anomalies échographiques *:	
-ralentissement de la croissance fœtale	11/68 (16)
-déformation des membres	1/69 (1,5)
-signes indirects d'hypoplasie pulmonaire	2/69 (3)
Prise en charge	n (%)
Antibiothérapie	81 (100)
Corticothérapie anténatale	69 (85)
Tocolyse	49 (61)
Amnioinfusion	0 (0)

*données manquantes

Tableau 4 : Complications et prise en charge thérapeutique pendant la phase de latence

II. TRAVAIL ET ACCOUCHEMENT POUR LES GROSSESSES DU GROUPE « EXPECTATIVE »

1) Modalités du travail

55 patientes se mettent en travail spontanément (soit 68%), 1 patiente est déclenchée (1%) et les 25 autres ont une césarienne en dehors du travail (31%).

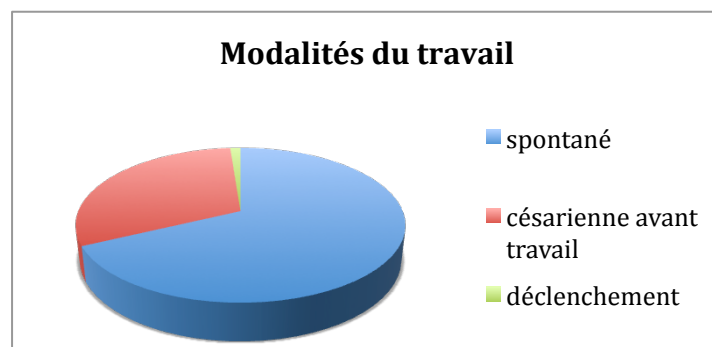


Figure 10 : Modalités du travail

2) Déroulement du travail et voie d'accouchement

25 femmes ont une césarienne avant d'être en travail.

Parmi les 56 femmes pour lesquelles le travail a débuté, 45 accouchent par voie basse non instrumentale (soit 80%) et 11 subissent une césarienne au cours du travail (20%).

4 patientes (7%) présentent une hyperthermie pendant le travail et 25 (45%) une altération du rythme cardiaque fœtal (RCF).

Au total, 45 patientes accouchent par voie basse (55,5%) et 36 par césarienne (44,5%).

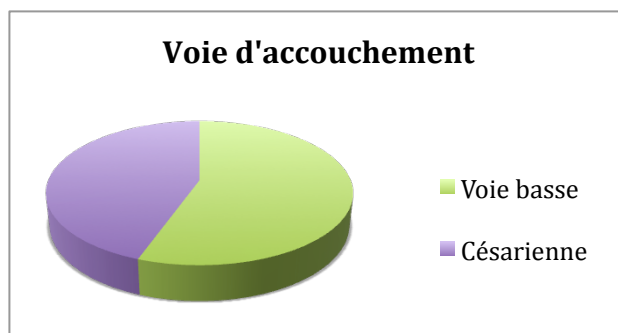


Figure 11 : Voie d'accouchement

Les indications de césarienne sont rapportées dans le tableau suivant :

Indications de césarienne	n / 36	%
Siège	10	28%
Altération du RCF	8	22%
Suspicion de chorioamniotite	5	14%
Hématome rétro-placentaire HRP	2	5,5%
Procidence du cordon	2	5,5%
autres	9	25%

Tableau 5 : Indications de césarienne

3) Terme à la naissance, durée de latence

- Age gestationnel à l'accouchement :

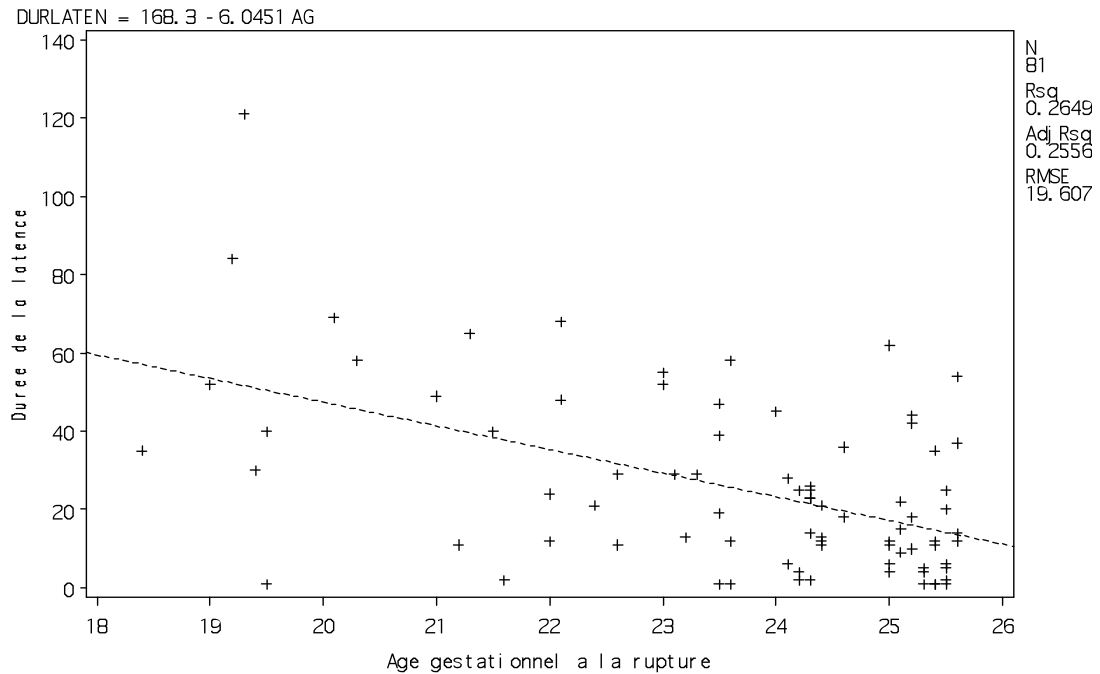
L'AG moyen à la naissance est de 27,5 SA (+/- 2,8) et l'AG médian de 27 SA (19,8 - 36,3 SA).

- Durée de latence :

La latence moyenne est de 25,4 jours (+/- 22,7) et la latence médiane de 22 jours (1 - 121 jours).

- Analyse de la corrélation entre la durée de latence et l'AG à la RPM :

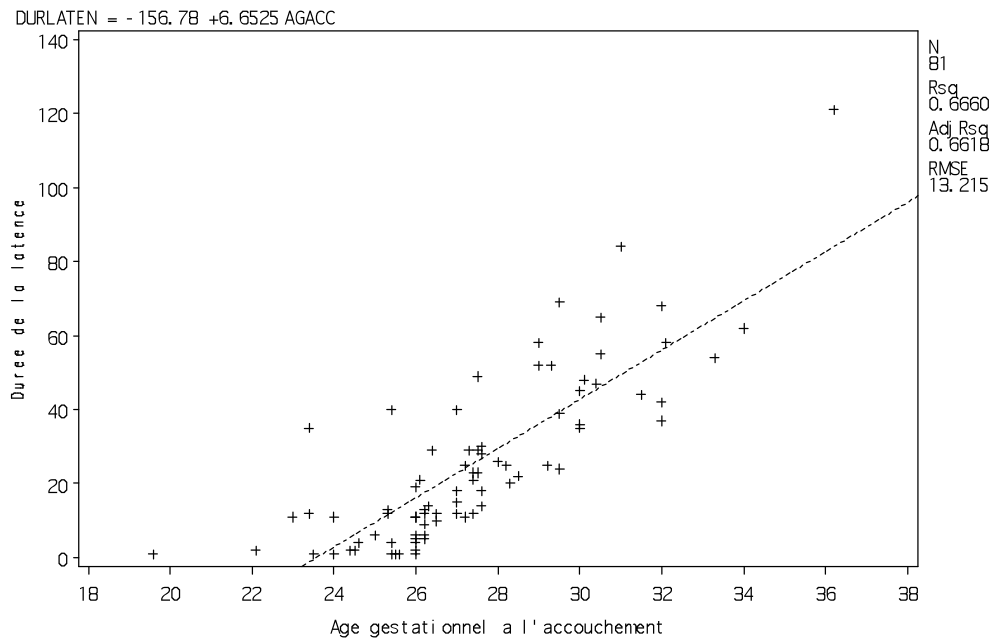
Il existe une corrélation entre la durée de la phase de latence et l'AG à la rupture : plus la rupture des membranes est précoce, plus la latence est longue (coefficient de corrélation = -0,51 ; $p < 0,01$) (graphique 1).



Graphique 1 : Courbe nuage de points illustrant la relation entre la durée de latence et l'AG à la rupture des membranes.

- Analyse de la corrélation entre la durée de latence et l'AG à l'accouchement :

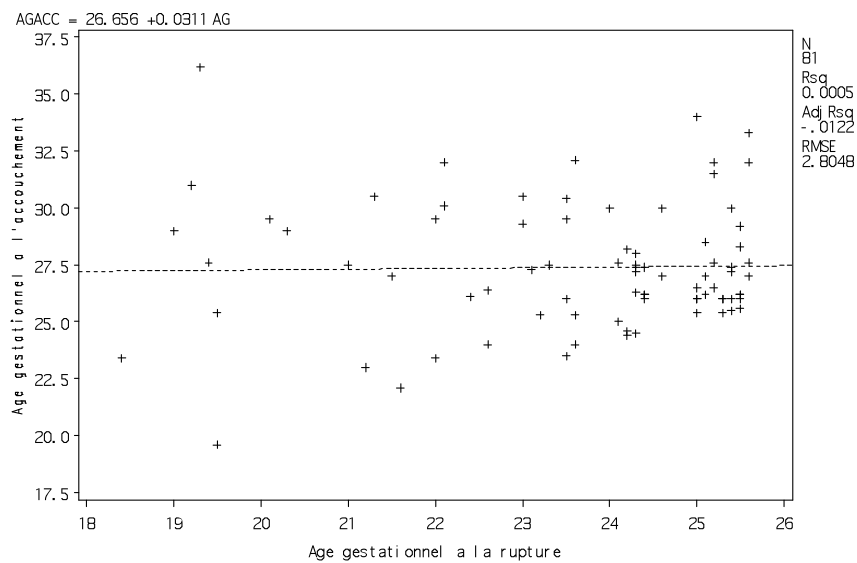
Il existe une forte corrélation entre la durée de latence et l'AG à la naissance : plus la latence est longue, plus le terme à l'accouchement est élevé (coefficient de corrélation = 0,81 ; $p < 0,01$) (graphique 2).



Graphique 2 : Nuage de points illustrant la relation entre la durée de latence et l'AG à la naissance.

- Analyse de la corrélation entre le terme à la rupture et le terme à la naissance :

Il n'y a pas de corrélation entre l'AG à la rupture et l'AG à la naissance (coefficient de corrélation = 0,02 ; p=0,8) (graphique 3).



Graphique 3 : Nuage de points illustrant l'absence de corrélation entre l'AG à la RPM et l'AG à la naissance

4) Anatomopathologie placentaire

Un examen anatomopathologique du placenta est réalisé chez 69 patientes (85%).

- Lésions histologiques :

L'examen objective une chorioamniotite histologique sur 31 placenta (soit 45%) et un hématome (hématome décidual ou hématome rétro-placentaire) sur 9 placenta (13%).

- Corrélation clinico-bio-histologique :

Une chorioamniotite a été suspectée cliniquement chez 14 patientes, 31 sont prouvées histologiquement. Parmi les patientes chez lesquelles l'examen anatomopathologique placentaire a mis en évidence une chorioamniotite, 14 avaient un PV positif (45%) et 15 avaient un syndrome inflammatoire biologique (48,5%).

- Analyse de la corrélation entre la durée de latence et l'existence d'une chorioamniotite histologique :

La durée de latence est comparée entre le groupe « présence d'une chorioamniotite histologique » et le groupe « absence de chorioamniotite histologique » au moyen du test de Student. La latence est significativement plus courte dans le groupe ayant présenté une chorioamniotite histologique : 17 jours versus 32 jours ($p < 0,01$).

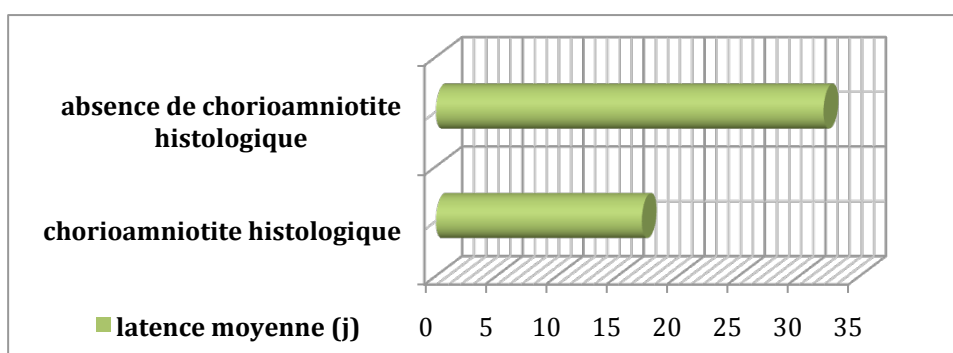


Figure 12 : Durée de latence en fonction de la présence ou de l'absence de chorioamniotite histologique

III. POPULATION DES NOUVEAU-NES

Parmi les 81 grossesses prises en charge de manière « expectative », 63 enfants sont nés vivants (78%), les 18 autres sont morts-nés (22%).

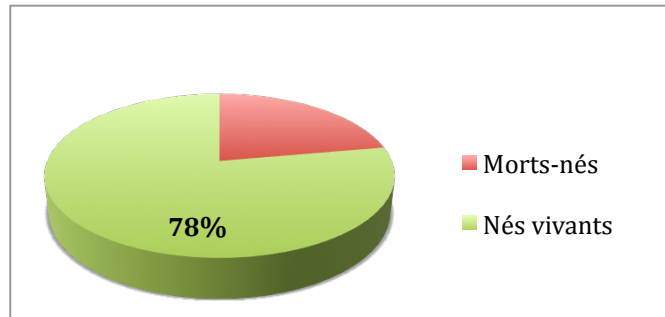


Figure 13 : Répartition enfants « morts-nés » / « nés vivants »

A. Description de la population (mère-enfant) du groupe morts-nés

1) Caractéristiques maternelles et facteurs de risque de RPM

L'âge maternel moyen est de 29 ans (+/-7) (médiane= 28,5 ans, extrêmes : 18 - 41 ans).

Il s'agit de la première grossesse pour 22% des patientes. 39% des femmes sont nullipares, 22% primipares et 39% multipares.

Les facteurs de risque de RPM relevés parmi les antécédents gynéco-obstétricaux sont :

- ✓ Tabagisme : 45% des patientes
- ✓ RPM : 22% des patientes
- ✓ IVG : 17% des patientes
- ✓ Accouchement prématuré : 11% des patientes
- ✓ Béance cervicale : 1 patiente
- ✓ Salpingite : 1 patiente

Dans ce groupe, aucune femme n'a pour antécédent une fausse-couche tardive, une conisation ou une vaginose. En revanche, on note que 28% des patientes ont pour antécédent une fausse-couche précoce.

Pour la grossesse actuelle, 28% des patientes ont présenté des métrorragies avant la survenue de la rupture des membranes. 17% des femmes ont eu une amniocentèse et 1 femme a eu un cerclage.

2) Age gestationnel à la rupture des membranes

L'AG moyen à la rupture des membranes est de 23 SA (+/- 2,1). L'AG médian à la RPM est de 23,7 SA (18,6 - 25,8 SA).

3) Age gestationnel à l'accouchement

L'AG moyen à la naissance est de 25 SA (+/-2,6) et l'AG médian à la naissance est de 24,6 SA (19,8 - 30,7 SA).

4) Phase de latence, durée et complications

- Durée :

La latence moyenne dans ce groupe est de 14 jours (+/- 16) et la latence médiane est de 8,5 jours (1 - 55 jours).

- Complications infectieuses :

15 mères ont un ou plusieurs PV positif, soit 83% d'entre elles. Il peut s'agir d'infection à un seul germe ou de co-infection.

Les germes les plus fréquemment identifiés au PV sont :

- ✓ *Mycoplasme hominis* et/ou *Ureaplasma urealyticum* : présent chez 9 patientes (60%)
- ✓ Streptocoque B : présent chez 5 patientes (33%)
- ✓ *E.coli* : présent chez 3 patientes (20%).

Une chorioamniotite clinique est diagnostiquée chez 4 patientes, soit 22%.

Toutes les patientes de ce groupe reçoivent une antibiothérapie.

- Oligoamnios – Anamnios :

A l'admission, 1/3 des patientes sont en anamnios et la moitié en oligoamnios (3 données manquantes).

- Anomalies échographiques :

Les données échographiques obstétricales sont manquantes pour 6 patientes. Dans les dossiers étudiés, on note un arrêt de la croissance fœtale chez 9 patientes (soit 75% des fœtus). En revanche, il n'y a pas de diagnostic anténatal d'hypoplasie pulmonaire ou de déformation des membres.

5) Voie d'accouchement

16 enfants sont nés par voie basse et 2 par césarienne.

6) Caractéristiques des nouveau-nés

- Sexe :

Parmi les enfants morts-nés, on dénombre 8 filles (44,5%) et 10 garçons (55,5%).

- Poids de naissance :

Le PN moyen dans ce groupe est de 660 g (+/-270). Le PN médian est de 580 g (270 – 1420 g).

7) Analyse placentaire

L'analyse histologique placentaire met en évidence une chorioamniotite dans 71% des cas et un hématome dans 18% des cas (données manquantes pour un placenta).

B. Description de la population des enfants nés vivants (n=63)

1) Phase de latence

L'âge gestationnel moyen à la RPM est de 23,8 SA (+/- 1,9) et l'AG médian est de 24 SA (19 - 25,9 SA)

La latence moyenne est de 28 jours (+/- 23) et la latence médiane est de 23 jours (1 - 121 jours).

2) Travail et voie d'accouchement

Le travail est spontané dans 35 cas (56%) et déclenché chez une patiente. Dans les autres cas, une césarienne est pratiquée avant le début du travail, de façon programmée ou en urgence.

29 patientes accouchent par voie basse (46%) et 34 par césarienne (54%).

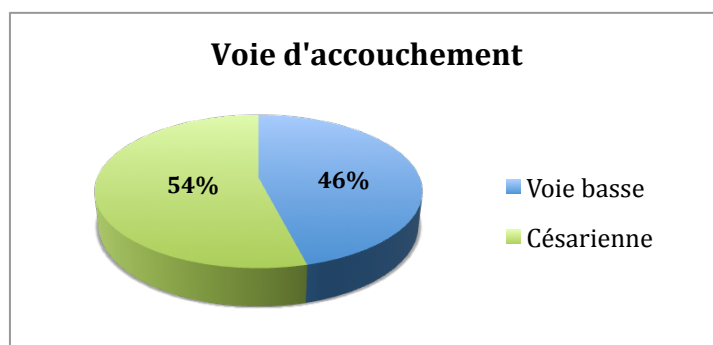


Figure 14 : Voie d'accouchement

3) Age gestationnel à la naissance

L'AG moyen à l'accouchement pour les enfants nés vivants est de 28 SA (+/- 2,5) et l'AG médian est de 27 SA (24,7 - 36,5 SA).

4) Caractéristiques des nouveau-nés à la naissance

- PN, sexe :

36 nouveau-nés sont de sexe masculin et 27 de sexe féminin (figure 18).

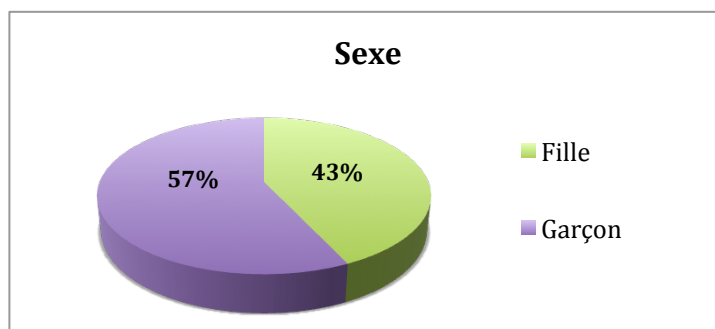


Figure 15 : Répartition des enfants nés vivants selon le sexe

Le poids de naissance moyen est de 1125 g (+/- 377), le poids médian est de 1040 g (550 – 2880 g).

- Adaptation néonatale :

L'adaptation à la vie extra-utérine est évaluée par le score d'Apgar et le pH au cordon ombilical (tableau 5).

22 enfants sont nés en état de mort apparente (score d'Apgar < 4 à 1 minute de vie), soit 35%.

	Moyenne (écart-type)	Médiane	Minimum	Maximum
Score d'Apgar à 1 minute	4,5 (2,8)	5	0	9
Score d'Apgar à 5 minutes	6,4 (2)	7	1	10
pH au cordon (22 valeurs manquantes)	7,3 (0,1)	7,3	6,9	7,5

Tableau 6 : Marqueurs d'évaluation de l'adaptation néonatale

5) Analyse des morbidités des enfants

a) Morbidité respiratoire

A la phase aigüe (période néonatale et post-natale) :

Syndrome de détresse respiratoire néonatal :

61 enfants (97%) présentent un SDR à la naissance, nécessitant une ventilation invasive (VI) ou une ventilation non invasive (VNI) au moyen d'une CPAP.

Maladie des membranes hyalines (MMH) :

63,5% des nouveau-nés ont une maladie des membranes hyalines, soit 40 enfants. Tous reçoivent du surfactant, de 1 à 3 doses (figure 19).

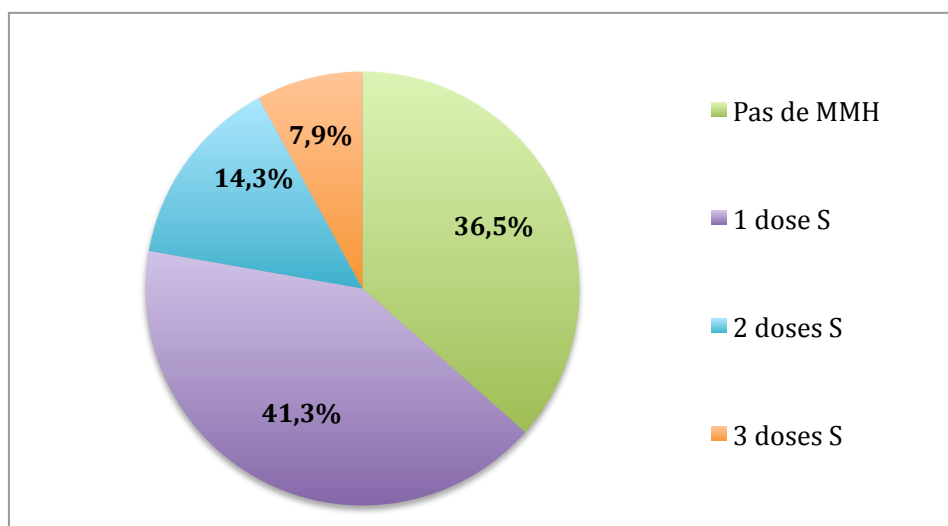


Figure 16 : MMH et surfactant

Moyens ventilatoires - Ventilation invasive (VI), ventilation non invasive (VNI) et oxygénothérapie (tableau 6) :

- Ventilation invasive :

58 enfants sont intubés et reçoivent une ventilation assistée mécanique (92% des nouveau-nés).

Deux modes de ventilation mécanique sont employés : la ventilation conventionnelle (VC) et la ventilation par Oscillations à Haute Fréquence (VHFO).

Parmi les 58 enfants ventilés mécaniquement, 34 le sont en mode conventionnel uniquement, 2 en mode HFO et 22 avec les deux modes.

- La ventilation non invasive :

Elle est réalisée au moyen d'une CPAP nasale. Celle-ci peut-être mise en place d'emblée ou en relais de la ventilation invasive.

44 enfants (70%) reçoivent un soutien ventilatoire par CPAP. 3 d'entre eux sont mis sous CPAP d'emblée pour faire face au SDR. Pour les autres, la CPAP est utilisée en relais de la ventilation mécanique.

- Oxygénothérapie :

1 seul enfant reçoit uniquement une oxygénothérapie.

MODES VENTILATOIRES	n enfants/63 (%)
<u>Ventilation Invasive (VI)</u>	58 (92)
Ventilation Conventionnelle VC exclusive	34 (54)
Ventilation par Oscillation Haute Fréquence VHFO exclusive	2 (3)
VC + VHFO	22 (35)
<u>Ventilation non invasive (VNI)</u>	44 (70)
CPAP d'emblée	3 (5)
CPAP en relais VM	41 (65)
<u>Oxygénothérapie seule</u>	1
<u>Aucun support à visée respiratoire</u>	1

Tableau 7 : Répartition des nouveau-nés selon le support ventilatoire employé

Pneumothorax :

Un pneumothorax survient chez 5 enfants au cours de l'évolution dont 3 sont suffocants et précèdent le décès (8%).

Hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) :

15 enfants sont concernés par une HTAPP iso ou supra-systémique, objectivée par échographie cardiaque, soit 24%. Un traitement vasodilatateur pulmonaire par monoxyde d'azote inhalé NOi est administré à 11 d'entre eux (73%).

Hypoplasie pulmonaire clinique :

Le diagnostic d'hypoplasie pulmonaire est posé sur l'association : recours à la ventilation par HFO + HTAPP + NOi. 9 enfants présentent une hypoplasie selon ces critères (14%).

Le test de fisher n'a pas mis en évidence de relation significative entre l'existence d'un anamnios et d'une hypoplasie pulmonaire (p= 1).

En chronique :

Dysplasie bronchopulmonaire :

- Durée d'oxygénothérapie :

38 enfants nécessitent la poursuite de l'oxygénothérapie au-delà de 28 jours de vie (60%).

26 enfants sont atteints de bronchodysplasie pulmonaire, soit 49%, celle-ci étant définie par la persistance d'une oxygénodépendance à 36 semaines d'âge post-conceptionnel.

- Corticothérapie post-natale :

11 enfants reçoivent une ou plusieurs cure de corticothérapie à visée anti-inflammatoire pulmonaire en période post-natale (17,5%).

	Enfants nés vivants (n= 63)	Survivants (n= 52)	Morts en période néonatale et post-natale (n= 11)
Apgar 1 min : médiane (quartile inférieur et supérieur)	5 (2, 7)	5,5 (2, 7)	3 (0, 5)
Apgar 5 min : médiane (quartile inférieur et supérieur)	7 (5, 8)	7 (5, 8)	5 (2, 7)
Intubés et ventilés, n (%)	58 (92)	47 (90)	11 (100)
MMH, n (%)	40 (63,5)	29 (56)	11 (100)
Pneumothorax n (%)	5 (8)	2 (4)	3 (27)
HFO : n (% des enfants ventilés)	24 (41)	15 (29)	9 (82)
CPAP nasale exclusive, jamais intubé : n (%)	3 (5)	3 (6)	0
BDP : n (%)	26 / 53 * (49)	25 / 52 * (48)	1 / 1 * (100)
Hypoplasie pulmonaire : n (%)	9 (14)	7 (13,5)	2 (18)

CPAP= Continuous positive airway pressure ; HFOV= ventilation par oscillations haute-fréquence ; MMH= maladie des membranes hyalines

* sont déduits de l'effectif total les enfants décédés avant 36 semaines d'AC

Tableau 8 : Morbidité respiratoire

Oxygénothérapie à domicile :

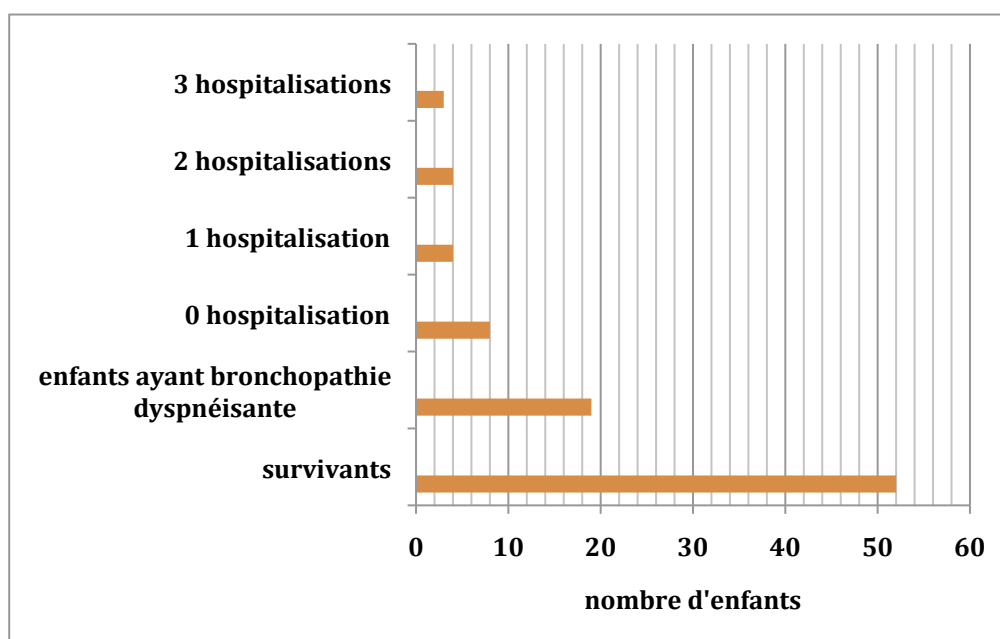
2 enfants sont sortis d'hospitalisation avec une oxygénothérapie (soit 4% des survivants).

Symptômes respiratoires dans la première année de vie :

19 enfants présentent un ou plusieurs épisodes de toux et de bronchopathie dyspnéisante durant la première année de vie, soit 36,5% des survivants. 11 d'entre eux nécessitent d'être hospitalisés dans ce cadre là (graphique 4).

Traitement médicamenteux à visée respiratoire :

15 enfants ont reçu un traitement de fond à visée respiratoire de type corticothérapie inhalée, soit 29% des survivants.



Graphique 4 : Histogramme - Morbidité respiratoire, bronchopathie dyspnéisante et hospitalisation(s) dans la première année de vie

b) Morbidité hémodynamique et cardiaque

33 enfants reçoivent un soutien hémodynamique et/ou cardiaque par amines vasopressives (52,5%).

c) Morbidité infectieuse

Infection materno-fœtale :

- Fréquence :

43 enfants sur les 63 nés-vivants ont une infection materno-fœtale, soit 68%. Pour 15 d'entre eux, il n'y a pas de documentation bactériologique.

Les prélèvements bactériologiques (hémoculture et/ou aspiration gastrique et/ou aspiration trachéale et/ou ECBU) révèlent la présence d'un seul germe chez 22 enfants (79%), et de deux germes chez 6 enfants (21%).

- Germes en cause :

Les germes identifiés et leur proportion sont dans le tableau suivant :

GERMES IDENTIFIES	Nombre d'enfant porteur de ce germe / 28	% des enfants ayant une IMF documentée	% des IMF totale
<i>Mycoplasme hominis</i>	11 (dont 3 co-infections)	39,5	25
<i>E .coli</i>	7 (dont 2 co-infections)	25	16
<i>Ureaplasma urealitycum</i>	5 (dont 2 co-infections)	18	12
Autres BGN (Klebsielle, enterobacter cloacae)	3 (germe seul)	11	0,7
SB	2 (germe seul)	7	0,5
Autres streptocoques (mitis, enterocoque)	2 (co-infections)	7	0,5
Candida albicans	2 (co-infections)	7	0,5
Staphylocoque	2 (dont 1 co-infection)	7	0,5

Tableau 9 : Germes responsables d'IMF

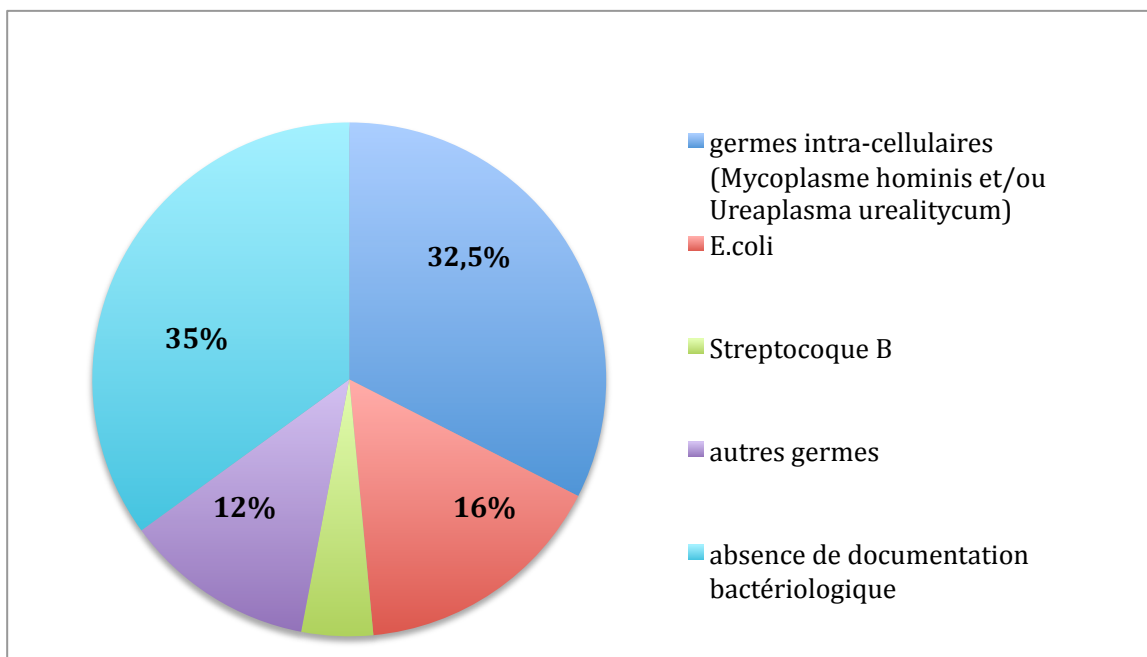


Figure 17 : Répartition des germes identifiés chez les nouveau-nés atteints d'IMF

- Concordance entre la présence d'une IMF chez le nouveau-né et le diagnostic de chorioamniotite en anténatal : on note 16% de résultats concordants.

Cas particulier des infections à germes intra-cellulaires :

- Caractéristiques périnatales :

Au total, 14 enfants sont infectés par *Mycoplasme hominis* et/ou *Ureaplasma urealyticum*. Ils représentent 32,5% des IMF (IMF à germe documenté et IMF non documentées) et 22% de la population totale. Leur répartition est la suivante :

- 8 par *Mycoplasme hominis* seul
- 3 par *Ureaplasma urealyticum* seul
- 2 par *Mycoplasme* et *Ureaplasma*
- 1 par *Mycoplasme hominis* et autre streptocoque

Les caractéristiques de ces enfants sont résumées dans le tableau 7.

	Moyenne (écart-type)	Médiane	Minimum - maximum
AG à la RPM (SA)	24,7 (+/-1,2)	25,1	21 - 25,6
AG à la naissance (SA)	26,9 (+/-1,7)	26,2	25,3 - 32
PN (g)	917 (+/-137)	900	700 - 1130
Apgar 1 min	3 (+/-2,6)	2	0 - 8
Apgar 5 min	5,6 (+/-2,2)	5	1 - 9
pH cordon *	7,3 (+/-0,1)	7,3	7,1 - 7,4

*4 données manquantes

Tableau 10 : Caractéristiques des enfants infectés par un germe intra-cellulaire – variables quantitatives

Ces variables ont été comparées entre les enfants infectés par un germe intra-cellulaire et les enfants indemnes de ce type de germe (tableau 8).

Les enfants infectés par un germe intra-cellulaire naissent plus tôt et avec un poids inférieur par rapport à ceux non infectés par ce germe ($p= 0,04$ et $p= 0,01$). En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'AG à la rupture.

	Enfants infectés par <i>Mycoplasme hominis</i> et/ou <i>Ureaplasma urealyticum</i> n= 14	Enfants non infectés par <i>Mycoplasme hominis</i> et/ou <i>Ureaplasma urealyticum</i> n= 49	p
AG moyen à la RPM	24,7(+/-1,2)	24,7(+/-1)	0,99
AG moyen à la naissance	26,9(+/-1,7)	28,6(+/-2,5)	0,04
PN moyen (g)	917(+/-137)	1186(+/-340)	0,01
pH moyen	7,3(+/-0,1)	7,3(+/-0,1)	0,13
Apgar à 1 et 5 min	3/5,6	4,6/6,7	0,1

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques périnatales des enfants avec ou sans *Mycoplasme hominis* et/ou *Ureaplasma urealyticum*

- Une concordance entre l'identification de germes intra-cellulaire chez les mères et chez les enfants est retrouvée dans 79% des cas.

- Mortalité :

4 enfants sur les 14 infectés par un germe intra-cellulaire sont décédés durant le séjour en néonatalogie (28,5%) : 1 avant 7 jours de vie, 2 entre J7 et J28 et 1 au-delà du 28^{ème} jour de vie (tableau 9).

	Population totale des nés vivants n= 63	Enfants infectés par <i>Mycoplasme</i> et/ou <i>Ureaplasma</i> n= 14	Enfants non infectés par <i>Mycoplasme</i> et/ou <i>Ureaplasma</i> n= 49
Taux de survie extra-hospitalière	82,5%	71,5%	86%
Taux de mortalité hospitalière	17,5%	28,5%	14%
Taux de mortalité avant J7	4,7%	7%	4%
Taux de mortalité de J7 à J28	6,3%	14%	4%
Taux de mortalité après J28	6,3%	7%	6%

Tableau 12 : Taux de survie et de mortalité dans la population totale et selon la présence ou l'absence de germe intra-cellulaire.

- Morbidités :

	Enfants infectés par <i>Mycoplasme</i> et/ou <i>Ureaplasma</i> n= 14	Enfants non infectés par <i>Mycoplasme</i> et/ou <i>Ureaplasma</i> n= 49	p
Apgar < 4 à 1 min n (%)	7 (50)	17 (34,5)	0,4
Infection materno-fœtale n (%)	14 (100)	29 (59)	<0,01
Hypoplasie pulmonaire clinique n (%)	4 (28,5)	5 (10)	0,1
Bronchodysplasie n (%)	8 / 11 * (73)	18 / 42 ** (43)	0,07
HIV de grade III n (%)	1	1	0,4
Leucomalacie périventriculaire n (%)	2 (14)	0 (0)	<0,05

* effectif total réduit à 11 car 3 des enfants infectés sont décédés avant 36SA d'AC.

** effectif réduit à 42 car 7 des enfants non infectés par germe intra-cellulaire sont décédés avant 36 semaines d'AC.

Tableau 13 : Comparaison des comorbidités selon la présence ou l'absence d'infection par *Mycoplasma hominis* et/ou *Ureaplasma urealitycum*

Dans les comorbidités, la différence est statistiquement significative seulement pour la leucomalacie périventriculaire ($p < 0,05$). Les 2 enfants de la série atteints de LMPV étaient infectés par un germe intra-cellulaire.

Le taux de DBP est supérieur dans le groupe des enfants infectés par un mycoplasme (73% versus 43%), mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,07$).

Seulement 3 enfants infectés par un germe intra-cellulaire survivent sans DBP.

Infections secondaires :

- Fréquence :

34 enfants présentent une ou plusieurs infection(s) secondaire(s) (54%).

Pour 30 enfants, l'infection est bactériologiquement documentée par :

- ✓ 1 seul germe dans 93% des cas,
- ✓ plusieurs germes dans les autres cas.

- Type de germes :

Les germes identifiés sont par ordre de fréquence (figure 22) :

- ✓ Staphylocoque (epidermidis, capitis, haemolyticus, caprae, warneri) : présent chez 25 enfants (83%)
- ✓ Streptocoque : 3 enfants (10%)
- ✓ BGN (à l'exception d'*E.coli*) (7%)
- ✓ *E.coli* : 1 enfant (3,5%)
staphylocoque doré : 1 enfant (3,5%)

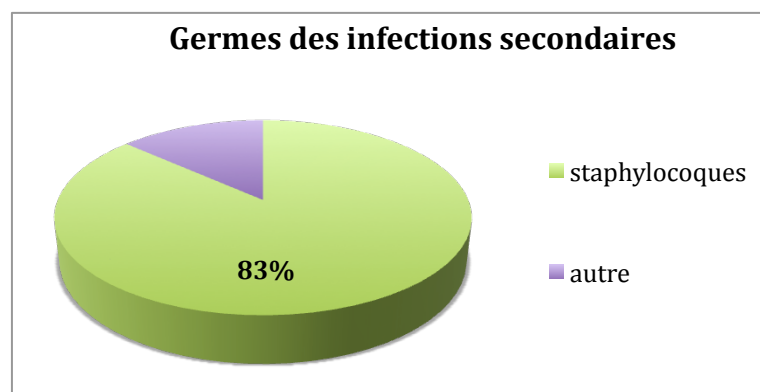


Figure 18 : Répartition des germes des infections secondaires

- Délai de survenue :

Le délai de survenue de la première infection secondaire a été étudié chez 27 enfants qui avaient eu une IMF prouvée bactériologiquement. En moyenne, la première infection secondaire se révèle à 18,5 jours de vie (+/-13). Le délai médian est de 14 jours (7 - 59 jours).

d) Morbidité neurologique

En période néonatale et post-natale :

Anoxo-ischémie périnatale (AI) :

24 des 63 nouveau-nés présentent une AI (définie par une naissance en état de mort apparente - Apgar < 4 à la 1^{ère} minute et/ou un pH < 7,0) soit 38% des nouveau-nés (figure 23).

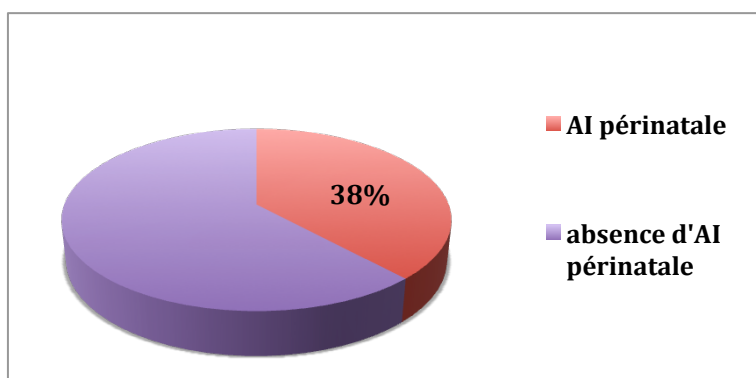


Figure 19 : Proportion d'anoxo-ischémie périnatale

Hémorragie intra-ventriculaire HIV :

16 cas d'HIV sont relevés (25,5%).

Selon la classification de Papille, sont notifiées (figure 24) :

- ✓ 6 cas d'HIV de grade 1 (9,5%)
- ✓ 8 cas d'HIV de grade 2 (13%)
- ✓ 2 cas d'HIV de grade 3 (3%)

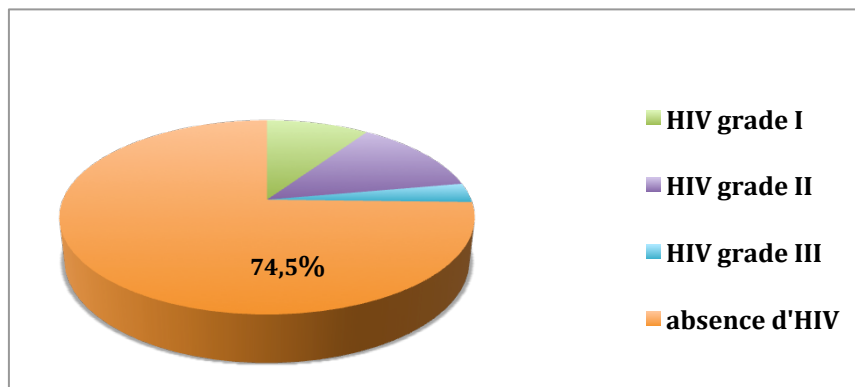


Figure 20 : Proportion d'HIV et type (grade I, II, III)

Hydrocéphalie :

9 enfants ont présenté une hydrocéphalie (14%). 4 des enfants ont une hydrocéphalie secondaire à une hémorragie intra-ventriculaire (44%). 1 seul est traité chirurgicalement par une dérivation.

Anomalies de l'électro-encéphalogramme EEG :

- Présence de pointes positives rolandiques PPR :

32 enfants présentent des PPR de manière transitoire (51%). Pour 3 enfants, celles-ci persistent plus de 14 jours (soit 5% de la population).

- Dymaturité à 36 semaines d'âge post-conceptionnel :

Chez 4 enfants sur 53 survivants évalués à 36 semaines d'âge post-conceptionnel, le tracé EEG objective une dymaturité (7%).

- EEG désorganisé à 36 semaines d'âge post-conceptionnel :

3 enfants présentent un EEG totalement pathologique, désorganisé (5%).

Anomalies à l'échographie transfontanellaire ETF :

- Hyperéchogénicité :

14 enfants présentent des hyperéchogénicités à l'échographie pendant plus de 14 jours, soit 22%.

- Hyperéchogénicité et PPR :

Aucun des enfants ne couple les deux anomalies : hyperéchogénicité et PPR persistantes au delà de 14 jours.

Leucomalacie périventriculaire :

Le diagnostic de LMPV est porté chez 2 enfants (3%), confirmé IRMn cérébrale.

Convulsions néonatales :

Il n'y a aucun cas rapporté de convulsion néonatale.

Au cours des deux premières années de vie :

Acquisition de la tenue assise stable :

Pour les 20 enfants suivis en consultation externe, l'âge corrigé moyen d'acquisition de la station assise stable est de 10,3 mois (+/-1,7) et l'âge corrigé médian est de 10,5 mois (7 à 13 mois).

Evaluation par l'échelle de Brunnet-Lézine à 1 an d'AC :

16 enfants parmi les 42 enfants d'AG \leq 29 SA et/ou avec un PN \leq 1000 g sont évalués sur le plan psycho-moteur à environ 1 an d'AC à l'aide de l'échelle de Brunnet-Lézine. La passation du test est effectuée par les neuropsychologues de l'établissement.

Les quatre domaines suivants sont explorés : la posture, la coordination, le langage et la socialisation. Un âge de développement (AD) est attribué pour chacun de ces domaines, ainsi qu'un âge de développement global.

L'âge corrigé et l'âge de développement sont comparés (tableau 6).

	Moyenne (écart-type)	Médiane	Minimum	Maximum
AG à la naissance (SA)	26,7 (1)	26,1	25	29,7
Age réel lors du test (mois)	15,5 (1)	15,2	13,5	17,5
Age corrigé AC lors du test (mois)	12 (1)	12	12	13
Différence entre l'âge de développement et l'âge corrigé pour la <i>posture</i> (AD – AC en jours)	-25 (69)	-26,5	-115	127
AD – AC pour la <i>coordination</i> (j)	-8 (54)	-8,5	-114	82
AD – AC pour le <i>langage</i> (j)	-3 (60)	5	-195	78
AD – AC pour la <i>socialisation</i> (j)	22 (45)	18,5	-45	127
AD – AC <i>global</i>	-6 (48)	-2	-117	76

Tableau 14 : Evaluation du développement psychomoteur par le Brunnet-Lézine à 1 an d'AC

Les enfants évalués ont un AG moyen à la naissance de 26,7 SA (+/-1). Leur AC moyen au moment de la passation du test est de 12 mois (+/-1).

L'analyse globale de tous les enfants montre que l'âge de développement global correspond à l'AC.

Ces enfants ont, en moyenne, dans les domaines de la posture, de la coordination et du langage un retard très léger : évalué à moins d'un mois de différence. En revanche, dans le domaine de la socialisation, l'évaluation révèle une avance de trois semaines.

Il existe dans chaque domaine et au niveau global des enfants qui présentent des difficultés. On constate pour certains enfants 3 mois de retard de développement dans le domaine de la posture et de la coordination et jusque 6 mois de retard dans le domaine du langage. Au contraire, certains enfants présentent des facilités en affichant 2 à 4 mois d'avance sur l'âge corrigé dans certains domaines.

e) Morbidité digestive

Entérocolite ulcéro-nécrosante ECUN :

8 enfants présentent une ECUN de stade II ou III de la classification de Bell au cours de l'évolution (soit 12,5%).

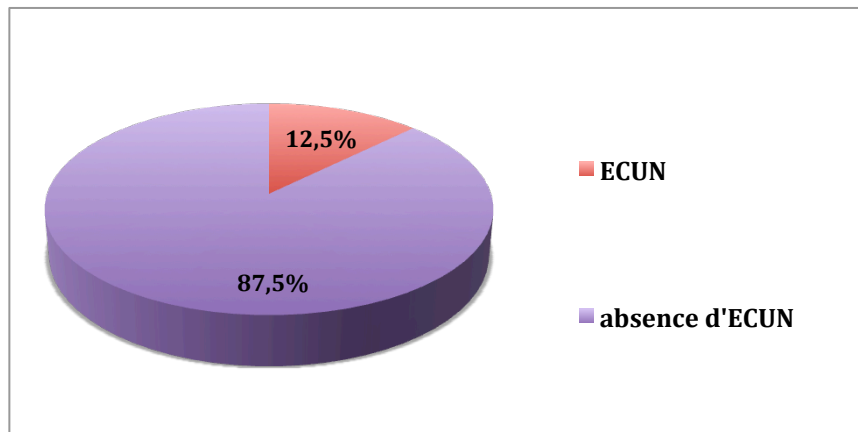


Figure 21 : Proportion d'ECUN

Nutrition parentérale exclusive :

58 enfants ont reçu, de façon transitoire ou permanente, une nutrition parentérale exclusive sur un abord veineux central.

La durée moyenne de nutrition parentérale exclusive est de 12,3 jours (+/-13,5) et la durée médiane de 6 jours (1 - 54 jours).

f) Morbidité sensorielle

Rétinopathie du prématuré :

L'examen du fond d'œil est réalisé chez les survivants d'AG \leq 31 SA et/ou de PN \leq 1500 g. Ces enfants ont 1 ou plusieurs examens permettant de statuer sur l'état de la rétine :

- ✓ 40 enfants ont un FO normal (82%) ;
- ✓ 5 enfants présentent une rétinopathie de stade I (10%) ;
- ✓ 4 enfants présentent une rétinopathie de stade II (8%).

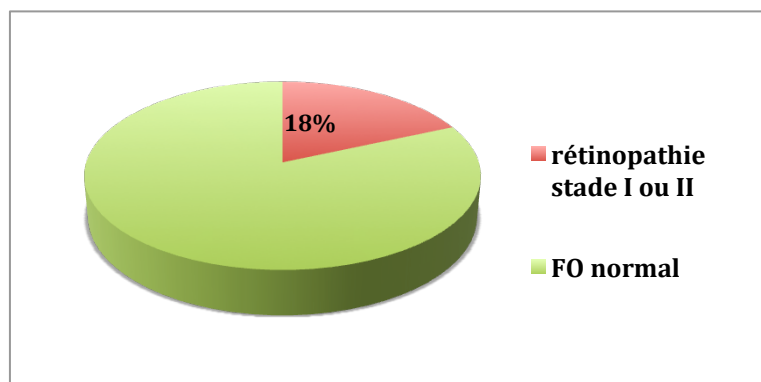


Figure 22 : Proportion de rétinopathie sur les 49 enfants examinés

Audition

Un dépistage auditif est réalisé chez 38 enfants, pendant l'hospitalisation initiale ou ultérieurement en consultation externe. Il se révèle anormal chez 3 enfants parmi les 38 testés (8%).

g) Morbidité orthopédique

Un cas de pieds bots bilatéraux est relevé (1,5%).

Aucun cas d'arthrogrypose n'est rapporté parmi les enfants nés vivants.

IV. MORTALITE HOSPITALIERE

A. Nombre de décès et taux de mortalité

La mortalité anténatale est de 22%. Parmi les 63 enfants nés vivants et pris en charge par l'équipe de néonatalogie, 3 sont décédés avant le 7^{ème} jour de vie, 4 sont décédés entre le 7^{ème} jour et le 28^{ème} jour de vie et 4 sont décédés au-delà du 28^{ème} jour de vie (figure 19). Le taux de mortalité hospitalière est de 17,5%.

Au total, 52 enfants sortent vivants de l'établissement, soit un taux de survie à 82,5% sur la population de nouveau-nés vivants (figure 20).

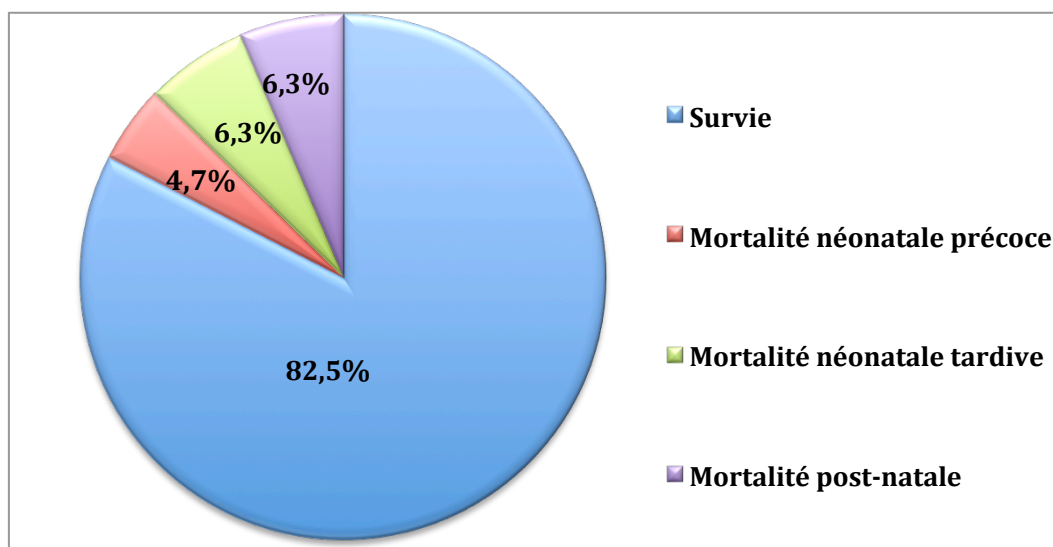


Figure 23 : Devenir des nés vivants – taux de mortalité et taux de survie

Le taux de survie sur la population initiale de grossesses prises en charge de manière expectative est de 64% (figure 27).

Le taux de survie sur la population initiale totale de grossesses compliquées par une RPM précoce est de 54%.

B. Description succincte des cas d'enfants décédés durant l'hospitalisation

11 enfants sont décédés durant l'hospitalisation en médecine néonatale (tableau 12).

- En période néonatale précoce (J0-J7) :
 - ✓ 1 nouveau-né de sexe masculin est décédé à 5H de vie d'un arrêt cardio-respiratoire sur hypoplasie et immaturité pulmonaire extrême dans un contexte d'anoxo-ischémie périnatale. Il s'agissait d'un prématurissime (né à 24,5 SA) issu d'une grossesse compliquée d'une RPM à 21 SA avec une chorioamniotite (mycoplasme et chlamydia).
 - ✓ 1 autre garçon est décédé le premier jour de vie d'un arrêt cardio-respiratoire secondaire à un pneumothorax compressif dans un contexte d'hypoxémie réfractaire sur hypoplasie pulmonaire et HTAPP. La RPM datait de 22 SA et était compliquée d'un oligoamnios sévère et prolongé. L'enfant était né à 26 SA.
 - ✓ Le 3^{ème} enfant de sexe féminin est décédé à J4 de vie d'un arrêt cardio-respiratoire secondaire à un pneumothorax suffocant dans un contexte de pneumopathie à *Ureaplasma urealyticum*. L'âge gestationnel à la rupture était de 25 SA et à la naissance de 28,5 SA.
- En période néonatale tardive (J7-J28) :
 - ✓ 1 nouveau-né de sexe masculin est décédé à J12 d'une insuffisance respiratoire terminale dans un contexte de pneumopathie à *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*. La RPM datait de 25,5 SA.
 - ✓ 1 nouveau-né de sexe masculin né à 25 SA est décédé à J17 de vie d'un choc septique réfractaire. Il avait été extrait en urgence sur un hématome rétro-placentaire.
 - ✓ 1 autre garçon est décédé à 17 jours de vie dans un état neurologique sévère. La RPM était survenue à 25 SA. Il était né en état de mort apparente à 26 SA, et avait présenté une hémorragie intra-ventriculaire avec dilatation tri-ventriculaire, les EEG étaient très péjoratifs.

- ✓ Le dernier décès pour cette période est celui d'un garçon à 28 jours de vie. Il était né à 25 SA, en état de mort apparente, dans un contexte de RPM survenue à 24 SA et de chorioamniotite à *Mycoplasma hominis*. Il présentait une leucomalacie périventriculaire et est décédé d'insuffisance respiratoire terminale.
- En période post-natale (> J28) :
 - ✓ 1 fille est décédée à 63 jours de vie d'insuffisance respiratoire chronique terminale. La RPM était survenue à 26 SA et la naissance à 27SA.
 - ✓ 1 garçon né à 27 SA, avec une RPM à 22 SA, est décédé à 65 jours de vie d'une insuffisance respiratoire terminale avec un cœur pulmonaire chronique.
 - ✓ 1 garçon est décédé à 70 jours de vie d'insuffisance respiratoire chronique terminale et de troubles neurologiques majeurs (retard de myélinisation de la substance blanche à l'IRMn) entraînant une dysautonomie cardiorespiratoire. L'AG à la RPM était de 24 SA, et l'AG à la délivrance de 26 SA.
 - ✓ 1 autre garçon né à 26 SA est décédé à 102 jours de vie d'un arrêt cardio-respiratoire. La rupture avait eu lieu à 25 SA. Il présentait des malaises itératifs dus à des troubles neurovégétatifs dans un contexte de leucomalacie périventriculaire non kystique.

Parmi les enfants décédés en période néonatale et post-natale, on compte 2 filles pour 9 garçons (figure 29).

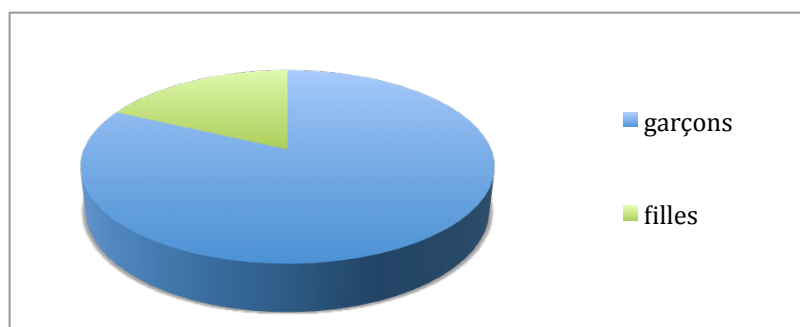


Figure 24 : Répartition des enfants décédés en fonction du sexe

	PN (g)	AG à la RPM (SA)	AG à la naissance (SA)	Durée de latence (j)	Apgar	NOi	PT	Germe(s) identifié(s) (chez la mère et/ou l'enfant)	Age décès	Cause du décès
1	810	21	24+5	26	0/2	non	non	<i>Mycoplasme hominis</i> et <i>Chlamydia trachomatis</i>	5 h	IRA, hypoplasie
2	850	22+4	26+1	10	4/3	non	oui	<i>E.coli</i> (mère)	19h	IRA
3	1100	25	28+5	26	5/1	non	oui	<i>Ureaplasma urealyticum</i> (trachée)	4 j	ACR sur PT suffocant
4	810	26	26+1	1	2/5	oui	non	<i>Ureaplasma urealyticum</i> (PV)	12 j	IRT
5	850	25	25+5	5	5/7	non	non		17 j	Insuffisance cardiaque
6	870	25+5	26+2	5	0/2	non	non	Klebsielle pneumoniae et <i>E.coli</i> (mère)	17 j	Neuro
7	890	24	25+3	10	0/5	non	non	<i>Ureaplasma urealyticum</i> (mère et enfant)	28 j	IRT et LMPV
8	550	26	27	7	2/7	oui	oui	<i>E.coli</i> (mère)	63 j	IRCT
9	1060	22	27	35	6/5	oui	non	Streptocoque B (mère)	65 j	IRCT
10	800	24	26	14	5/8		non	Streptocoque B (mère) BGN (enfant)	70 j	IRCT et dysautonomie CR d'origine neurologique
11	920	25+4	25+3	1	3/8	non	non	<i>Mycoplasme hominis</i> (enfant)	102 j	LMPV, troubles végétatifs
moyenne	864,5	25+2	26+2	12,7	2,9 /4,8				34,5 j	

ACR = arrêt cardio-respiratoire, IRA = insuffisance respiratoire aiguë, IRC = insuffisance respiratoire chronique, IRCT = insuffisance respiratoire chronique terminale, LMPV = leucomalacie périventriculaire, PT = pneumothorax.

Tableau 15 : Tableau récapitulatif des enfants décédés en néonatalogie

- Après le retour à domicile :

Un enfant est décédé à domicile d'une mort subite du nourrisson à 5 mois de vie. C'était un garçon issu d'une grossesse compliquée par une RPM à 23 SA ayant entraîné un oligoamnios. Il était né à 31 SA, avec une bonne adaptation néonatale (score d'Apgar coté 8 et 9 à 1 et 5 minutes). Il avait présenté une détresse respiratoire modérée et transitoire ayant nécessité une CPAP pendant 24 heures. L'évolution avait été rapidement favorable, et cet enfant n'avait pas de comorbidité particulière.

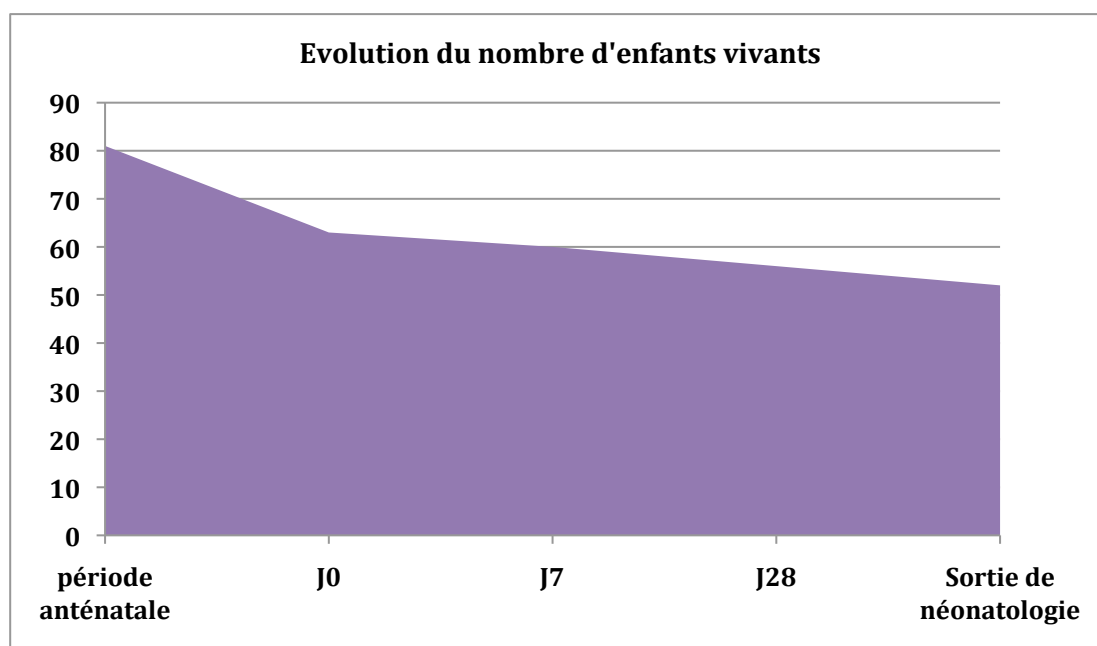


Figure 25 : Courbe de survie des enfants de la période anténatale à la sortie d'hospitalisation

C. Facteurs pronostiques sur la survie et sur les comorbidités associées

Les 2 groupes : « survivants » et « enfants décédés en hospitalisation » ont été comparés afin d'établir des facteurs pronostiques.

1) Caractéristiques de la RPM et caractéristiques néonatales

	Total n= 63	Enfants survivants n= 52	Enfants morts avant la sortie n= 11	p
AG à la RPM (SA) : moyenne (écart-type)	23,9 (1,8)	23,8 (1,9)	24,3 (1,3)	0,2
AG à la naissance (SA) : moyenne (écart- type)	28 (2,4)	28,5 (2,4)	26,2 (1)	<0,01
Latence (j) : moyenne (écart-type)	28,5 (23,5)	32 (24)	12,5 (11,5)	0,01
IA à l'admission (mm) : moyenne (écart-type)	55 (44)	58,5 (46) ^a	37 (27) ^b	0,09
IA le plus bas (mm) : moyenne (écart-type)	26 (24,3)	27 (25) ^c	20,5 (18,5) ^d	0,5
Chorioamniotite histologique	19 * (36,5)	16 ** (38)	3 *** (30)	0,7
Césarienne n (%)	34 (54)	29 (56)	5 (45)	0,3
Sexe-ratio (garçon/fille)	1,3	1,9	3,5	<0,01
PN (g) : moyenne (écart-type)	1125 (377)	1171 (386)	864 (144)	<0,01
Apgar à 1 et 5 minutes (médiane)	5/7	5,5/7	3/6	0,5/0,6

* : 11 données manquantes - ** : 10 données manquantes - *** : 1 donnée manquante

Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques de la RPM et des caractéristiques néonatales pour la survie

Les facteurs pronostiques pour lesquels une différence statistiquement significative est mise en évidence sur la survie sont : la durée de la phase de latence ($p= 0,01$), l'AG à l'accouchement ($p< 0,01$), le poids de naissance ($p< 0,01$) et le sexe ($p< 0,01$). L'AG à la rupture des membranes et l'IA ne sont pas des facteurs pronostiques pour la survie.

2) Comparaison des comorbidités entre survivants et enfants décédés en hospitalisation

La comparaison des comorbidités en fonction de la survie intra-hospitalière par le test de Fischer a permis de mettre en évidence une différence significative sur la survie uniquement pour la leucomalacie périventriculaire (tableau 17). Les 2 cas de LMPV relevés font partie du groupe d'enfants décédés ($p= 0,03$) et ces deux enfants étaient infectés par un mycoplasme d'origine génitale.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la survie pour les comorbidités suivantes : hypoplasie pulmonaire, infection materno-fœtale, IMF à germe intra-cellulaire, ECUN, HIV de grade III.

COMORBIDITES	Enfants décédés durant l'hospitalisation n = 11		Enfants survivants n = 52		p
	n / 11	%	n / 52	%	
IMF	10	91%	33	63,5%	0,15
IMF à germe intra-cellulaire	4	36%	10	19%	0,24
Hypoplasie pulmonaire clinique	2	18%	7	13,5%	0,65
Ventilation par HFO	9	82%	15	29%	<0,01
ECUN stade II ou III	1	9%	71	13,5%	1
HIV de grade III	1	9%	1	2%	0,3
Leucomalacie périventriculaire	2	18%	0	0%	0,03

Tableau 17 : Etude des comorbidités sur la survie intra-hospitalière

DISCUSSION

Les ruptures prématurées des membranes du deuxième trimestre sont rares, et leur prise en charge n'est pas consensuelle. La gestion de cette complication repose sur l'interruption médicale de grossesse ou l'attitude expectative. L'interruption de grossesse pour motif médical concerne essentiellement les ruptures survenant avant l'âge limite de viabilité mais ses indications ne font pas l'objet de recommandation précise. La demande d'IMG est formulée par le couple parental et sa recevabilité est laissée à l'appréciation du CPDPN de chaque centre obstétrical. En cas d'attitude expectative, la gestion de la période de latence entre la RPM et l'accouchement est guidée par des recommandations d'experts, notamment pour la surveillance et les thérapeutiques appliquées.

Ce travail a permis de faire un état des lieux des pratiques et des résultats obtenus dans notre centre, en anténatal et en période néonatale et post natale. C'est une étude descriptive objective de notre expérience qui pourrait permettre à l'avenir de dispenser aux parents concernés une information plus précise à l'aide des facteurs pronostiques établis et de moduler la prise en charge.

I. NOS RESULTATS : DEVENIR DES FŒTUS CONCERNES PAR UNE RPM PRECOCE SURVENUE ENTRE 16 SA+0 J ET 25 SA+6 J

Nous avons étudié le devenir de 96 grossesses singletons marquées par une RPM avant 26 SA. 15 grossesses ont été interrompues et 81 ont été gérées par expectative.

1) La mortalité

La mortalité anténatale prend en compte les fœtus faisant l'objet d'une IMG et les fœtus dont l'évolution spontanée de la grossesse conduit à une MFIU. La mortalité anténatale globale est de 34% (44% d'IMG et 56% d'enfants morts-nés).

Le taux d'IMG dans notre population est de 15,5%. Pour toutes les grossesses interrompues, la rupture avait eu lieu avant la limite de viabilité de 24 SA. L'AG moyen et médian à la RPM était de 21 SA.

Les facteurs de risque de RPM identifiés dans le groupe « IMG » étaient : une infection d'origine génitale (80% des patientes), un tabagisme actif (60%), la survenue de métrorragies avant la rupture (60%), la pratique d'une amniocentèse (1 cas), des antécédents de RPM (14%), d'accouchement prématuré (1 cas) et de conisation (1 cas).

La durée médiane de la phase de latence était de 25 jours (4 - 50 jours). Un anamnios était survenu au cours de l'évolution dans 60% des cas.

Les critères décisionnels d'IMG étaient : un AG bas à la rupture dans tous les cas et/ou la présence d'une infection et/ou d'un anamnios. L'AG médian à l'interruption était de 24 SA (19,7 - 27SA).

Les fœtus étaient eutrophes et majoritairement de sexe masculin. Ceux ayant fait l'objet d'un examen fœtopathologique présentaient des anomalies de type : déformations des membres (80%), hypoplasie pulmonaire (37,5%) et infection (37,5%).

Parmi les 81 grossesses pour lesquelles une attitude expectative a été adoptée, 18 fœtus étaient morts-nés à l'accouchement (22%).

L'AG médian à la RPM pour le groupe « morts-nés » était de 23,7 SA (18,6 - 25,8 SA).

Les facteurs de risque de RPM identifiés étaient : un tabagisme (45%), des antécédents de RPM (22%), d'IVG (17%), d'accouchement prématuré (11%), la survenue de métrorragies avant la rupture (28%), la réalisation d'une amniocentèse (17%) et d'un cerclage (1 cas).

L'AG médian à l'accouchement était de 24,6 SA (19,8 - 30,7 SA), et la durée médiane de latence de 8,5 jours (1 - 55 j).

Les complications relevées durant la période de latence étaient : une infection génitale (83% des femmes) +/- une chorioamniotite (22%), les germes intracellulaires étant les plus courants (présents chez 60% des patientes); un oligoamnios et/ou un anamnios et un arrêt de la croissance fœtale.

Les enfants morts-nés étaient eutrophes et le sexe ratio proche de 1.

L'histologie placentaire a mis en évidence une chorioamniotite dans 71% des cas.

Le taux d'enfants nés vivants était de 78% sur le groupe « expectative » et de 66% sur la population globale initiale.

L'AG médian à la rupture pour les enfants nés vivants était de 24 SA (19 - 25,9 SA) et l'AG médian à la naissance de 27 SA (24,7 - 36,5 SA). La durée de latence admettait une médiane de 23 jours (1 - 121 jours).

La mortalité hospitalière globale des enfants nés vivants était de 17,5%. Les mortalités néonatale précoce et tardive et postnatale étaient respectivement de : 4,8% ; 6,3% et 6,3%. La cause du décès étant le plus souvent une insuffisance respiratoire terminale.

Les enfants décédés en néonatalogie avaient un AG à la naissance et un poids de naissance inférieurs aux survivants ($p < 0,01$) et une latence plus courte ($p = 0,01$). Ils étaient en majorité de sexe masculin (SR = 3,5). L'AG à la rupture, l'index amniotique et le score d'Apgar ne sont pas des facteurs pronostiques de survie dans notre étude.

Le taux d'infection à germe intra-cellulaire est plus élevé chez les enfants qui décèdent durant l'hospitalisation mais cette tendance n'est pas statistiquement significative ($p = 0,2$). Les deux enfants atteints de LMPV sont décédés ($p = 0,03$). L'hypoplasie pulmonaire, selon nos critères ne sort pas comme facteur pronostique de mortalité.

2) Les morbidités

Le taux de survie des enfants nés vivants à la sortie de la maternité était de 82,5% et le taux de survie sur les grossesses prises en charge de manière expectative de 64%.

La survenue d'une RPM au deuxième trimestre majore les risques et complications dus à la prématurité seule, ces enfants sont sujets à un certain nombre de comorbidités.

Morbidité respiratoire

97% des enfants présentaient un SDR néonatal et 63,5% une maladie des membranes hyalines motivant l'administration de surfactant.

92% des enfants ont nécessité une ventilation assistée mécanique d'emblée. Les autres complications survenues précocement étaient : un pneumothorax (8%), une HTAPP (24%) pouvant conduire à l'administration de NOi.

Une hypoplasie pulmonaire clinique était diagnostiquée chez 14% des enfants. Notre définition d'hypoplasie pulmonaire est arbitraire et sous-estime probablement le nombre de cas surtout dans le groupe d'enfants décédés au cours de l'hospitalisation.

En effet, certains de ces enfants, prématurissimes présentaient une immaturité pulmonaire manifeste avec un pronostic très sombre, mais des thérapeutiques telles que le NOi n'ont pas été employées car déraisonnables dans ce contexte de naissance à la limite de viabilité. Le diagnostic d'hypoplasie étant histologique, une autopsie aurait pu permettre la confirmation de l'hypoplasie.

En ce qui concerne l'évolution respiratoire en période néonatale tardive et post-natale, 60% des enfants étaient oxygéo-dépendants à 28 jours de vie et 49% ont développé une DBP (en excluant les enfants morts avant 36 semaines post-conceptionnelles). 1 enfant est décédé au-delà de 36 semaines post-conceptionnelles, il était dysplasique. 2 enfants rentrent à domicile avec une oxygénothérapie, poursuivie plusieurs mois.

Au cours de la première année de vie, 36% des survivants ont présenté des symptômes respiratoires ayant conduit à une ou plusieurs hospitalisation(s) dans 58% des cas et à un traitement de fond dans 79% des cas.

Le taux de survie sans comorbidité respiratoire au-delà de la période d'hospitalisation était de 52%.

Morbidité infectieuse

Le taux d'IMF était de 68% dans notre série dont un tiers est resté non documenté. Il s'agit d'infection à germe unique ou de coinfection. 32% des IMF étaient causées par *Mycoplasme hominis* et/ou *Ureaplasma urealyticum*. Les autres germes les plus courants sont : *E.coli*, d'autres BGN. La concordance d'identification des germes chez la mère et le fœtus était de 16% sauf pour le cas particulier des germes intra-cellulaires où elle était de 79%.

Devant l'importance du nombre d'IMF à germe intra-cellulaire (près d'1/3 des IMF et 22% des nés vivants) nous nous sommes intéressés plus particulièrement au contexte périnatale et au devenir des enfants concernés et nous les avons comparés au reste de notre population.

L'AG moyen à la RPM des enfants infectés par un mycoplasme d'origine génitale était identique à celui de la population globale des nés vivants (24,7 SA (+/-1)). En

revanche, la durée moyenne de la latence (15 jours) et l'AG moyen à la naissance (26,9 SA versus 28,6 SA, $p= 0,04$) étaient significativement plus bas. Ce sont également des nouveau-nés de plus petit poids (917 g versus 1186 g, $p= 0,01$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour l'adaptation néonatale, bien que leur score d'Apgar à 1 et 5 minutes soit plus bas.

Le taux de survie extra-hospitalière de ces enfants est moindre que celui de l'ensemble de la population : 71,5% versus 82,5%. Le taux de mortalité hospitalière des enfants infectés par *Mycoplasme hominis* et/ou *Ureaplasma urealyticum* est le double de celui des enfants indemnes de ce type de germe (28% versus 14%). La moitié des décès ont lieu entre J7 et J28. La cause du décès est pour 3 enfants une insuffisance respiratoire terminale dont l'une est associée à une LMPV et pour le 4^{ème}, il s'agit d'une LMPV responsable de troubles de la commande végétative cardio-respiratoire.

En ce qui concerne les autres comorbidités, le taux d'hypoplasie est supérieur chez ces enfants (28% versus 10%) mais non statistiquement significatif, avec toutes les réserves que l'on peut émettre sur nos critères diagnostiques d'hypoplasie. Le taux de DBP est lui aussi supérieur (73% vs 43% ; $p= 0,07$) et proche de la significativité. L'infection à germe intra-cellulaire est donc clairement un facteur aggravant dans notre étude en terme de mortalité et de morbidité.

Le taux d'infections secondaires était de 54%, elles étaient quasiment toutes documentées bactériologiquement et imputées à des staphylocoques dans 86% des cas et streptocoques dans 10% des cas. Le délai de survenue de la première infection secondaire était en médiane à 14 jours de vie (7 - 59 j).

Morbidité neurologique

38% des enfants présentaient une AI périnatale à la naissance selon notre définition. Le taux d'HIV dans notre série était de 25,5% (16 cas) dont 12,5% de grade III et aucun cas de grade IV. Un quart des HIV se compliquait d'une hydrocéphalie.

Les autres anomalies neurologiques observées en période néonatale étaient : des anomalies électrophysiologiques à type de PPR persistantes (5%), des signes de dysmaturité (7%) ou de désorganisation (5%) à 36 semaines d'AC, et des anomalies échographiques à type d'hyperéchogénicités persistantes (22%).

2 cas de LMPV ont été diagnostiqués, les deux enfants étaient infectés par un germe intra-cellulaire et sont décédés.

La morbidité neurologique à moyen terme a été évaluée par l'âge d'acquisition de la station assise et par l'échelle de Brunnet-Lézine à un an d'AC. L'âge corrigé médian d'acquisition de la station assise était de 10,5 mois (7 - 13 mois). Les enfants soumis à la cotation du Brunnet-Lézine ont montré un âge de développement global en accord avec leur AC. Dans les différents domaines explorés (posture, coordination, langage, socialisation), les AD mesurés différaient peu de l'AC effectif. Bien sûr, la population n'est pas homogène. Il existe des cas particuliers d'enfants présentant un retard de développement significatif ou au contraire des cas d'enfants affichant une certaine aisance les plaçant en avance par rapport à leur AC.

Globalement, les enfants présentant une comorbidité neurologique lourde telle que la LMPV ou l'HIV de haut grade sont décédés et les survivants ne présentaient pas de séquelles neurologiques majeures évidentes à un an d'AC.

Morbidité digestive

Le taux d'ECUN de stade II et III de la classification de Bell était de 13%.

Autres comorbidités

Les autres comorbidités décelées sur notre population étaient sensorielles à type de rétinopathie (18% des enfants), d'anomalie du dépistage auditif (3 cas), et orthopédique dans 1 cas seulement (pieds bots bilatéraux).

II. COMPARAISON DE NOS RESULTATS A LA POPULATION GLOBALE DU SERVICE DE NEONATOLOGIE DE LA MATERNITE REGIONALE DE NANCY

Nous pouvons comparer notre série de cas de nouveau-nés issus de RPM avant 26 SA à la population globale d'enfants ayant un AG à la naissance similaires hospitalisés dans le service entre 2005 et 2009 (données issues des tableaux épidémiologiques du DIM de la Maternité Régionale).

Le taux de MMH (63,5%) après RPM est superposable à celui de la population globale puisque entre 2005 et 2009, le taux de MMH dans le service variait de 46 à 61% pour les nouveau-nés entre 28 et 32 SA et de 76 à 89% pour ceux nés avant 27 SA révolues.

Par contre, le taux de pneumothorax dans notre série (8%) est nettement supérieur à celui de la population de la classe d'AG 28-32 SA (1 à 4,5%) et se rapproche de celui des enfants d'AG < 27 SA+6 j (4 à 11%).

Le taux de DBP (49%) est comparable à celui de la population des enfants nés avant 27 SA (46 à 54%) et supérieur à celui des nouveau-nés de la classe d'AG 28 et 32 SA (aux alentours de 20%).

Sur le plan infectieux, le taux d'IMF dans notre série (68%) est superposable à celui de la population des nouveau-nés d'AG < 27 SA+6 j qui se situe entre 61 et 80%.

En revanche, la proportion d'enfants présentant une infection secondaire (54%) est supérieure à celle de la population globale puisque le taux de ces infections s'échelonne de 30 à 48% pour les moins de 27 SA révolues et de 15 à 28% pour les enfants de la classe d'AG 28-32 SA.

Le taux d'ECUN dans la population globale n'est pas comparable car il prend en compte les ECUN de stade I de Bell. Sur les années 2008-2009, le taux dans le service (ECUN stade I, II et III) était de 17% pour les enfants nés avant 27 SA révolues et de 6,5% pour ceux nés entre 28 et 32 SA. Notre taux d'ECUN (Stade II et III) est lui de 13%.

Sur le plan neurologique, le taux d'HIV de grade II est supérieur dans notre série (13%) à celui de la population générale (aux alentours de 8% pour les enfants nés avant 27 SA révolues et de 3-7% pour les enfants nés entre 28 et 32 SA). Le taux d'HIV de grade III est lui superposable à celui des nouveau-nés de la classe d'AG 28-32 SA.

L'incidence de la LMPV est similaire dans notre série (3%) et dans la population générale (0 à 5% pour les moins de 27 SA+6 j et 1 à 2% pour les 28-32 SA).

L'incidence de la rétinopathie dans notre population est superposable à celle de la population globale des nouveau-nés.

En ce qui concerne les comorbidités pour lesquelles la RPM n'a pas de conséquences directes, les résultats dans notre série sont concordants avec ceux de la population globale des prématurés nés aux même AG.

En revanche, on observe que les comorbidités pour lesquelles la RPM est un facteur aggravant ajouté à celui de la prématurité seule, notamment la morbidité respiratoire du fait du mal développement pulmonaire et la morbidité neurologique par la majoration du risque infectieux liée à l'ouverture prolongée de la poche des eaux, l'incidence dans notre série se rapproche de celle des enfants nés à un AG plus bas (avant 27 SA).

III. COMPARAISON DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

1) Facteurs de risque de RPM

Les facteurs de risque de RPM rapportés dans notre étude sont les mêmes que ceux mentionnés dans la littérature : antécédent de RPM et/ou d'accouchement prématuré, antécédent de conisation, incompetence cervicale, décollement placentaire, infection, amniocentèse, tabagisme [28, 47, 57, 60].

2) AG à la RPM, durée de latence, AG à la naissance

Selon les auteurs et les séries, l'AG moyen à la rupture et à la délivrance varie de 19,8 SA (+/-2,5) à 22,7 SA (+/-1) et de 23 à 27 SA [47, 56, 57, 59-61]. Dans notre étude, l'AG à la RPM (moyenne à 23,8 SA ; médiane à 24,4 SA) et à la naissance (moyenne à 27,5 SA (+/-2,8) et médiane à 27 SA) est plus élevé mais nous avons inclus des RPM survenues jusqu'à la date de 25 SA+6 j alors que la majorité des études portent sur des RPM survenues avant 24 SA.

La durée moyenne de latence est de 25,5 jours (+/-23), et la médiane de 22 jours (1 - 124 jours). La durée de cette phase est très variable selon les auteurs, allant en moyenne de 14 à 39 jours [47, 49, 56].

Dans notre étude, la durée de latence est corrélée à l'AG à la RPM : plus la rupture est précoce, plus la latence est longue ($p < 0,01$). Il existe également une forte

corrélation entre la durée de latence et l'AG à la naissance : plus la latence est longue, plus l'AG à l'accouchement est élevé ($p < 0,01$). Par contre, il n'y a pas de corrélation entre le terme à la rupture et le terme à la naissance. Dans l'étude de Falk et al, la durée de la phase de latence n'est pas corrélée à l'AG à la RPM [57].

3) Gestion de la période de latence en cas d'expectative

La conduite à tenir durant la période de latence n'étant pas consensuelle dans les RPM survenant avant la limite de viabilité, les pratiques peuvent différer entre les centres obstétricaux.

Les thérapeutiques communément employées sont : l'antibiothérapie, la corticothérapie et la tocolyse.

Toutes les patientes de notre série reçoivent une antibiothérapie en mono ou plurithérapie (amoxicilline en 1^{ère} intention, C3G, érythromycine, amoxicilline-acide clavulanique). Le taux d'antibiothérapie dans toutes les séries est élevé : 100% dans la série de Newman et al [100], 94% dans la série de Pristauz et al (RPM entre 14 et 24 SA+6 j) [101]. Dans l'étude de Muris et al (49 grossesses singletons compliquées par une RPM entre 18 et 24 SA+6 j), 73% des patientes reçoivent une antibiothérapie (amoxicilline ou érythromycine en 1^{ère} intention).

L'administration d'une corticothérapie anténatale lorsque l'âge limite de viabilité est atteint est variable selon les auteurs : 33% dans la série de Falk et al, 60% dans la série de Grisaru-Granovski et al, 75% dans la série de Xiao et al et 97% dans la série de Everest et al, toutes ces études portent sur des RPM survenues avant 24 SA [49, 56, 57, 61]. Dans notre série, 85% des patientes reçoivent une corticothérapie, les autres ayant accouché avant l'âge de viabilité.

La tocolyse est généralement peu pratiquée par les différentes équipes, 7 à 14% des patientes reçoivent une tocolyse selon les séries [47, 56, 57]. Dans notre étude, 60% des patientes ont un traitement tocolytique, dont la durée médiane est de 2 jours, généralement pour couvrir la réalisation de la maturation fœtale par corticoïdes.

L'amnioinfusion thérapeutique n'est pas pratiquée dans notre centre dans ce contexte.

4) Interruption de grossesse pour motif médical

La plupart des études se consacrent aux RPM gérées par expectative, le taux d'IMG est parfois rapporté mais les circonstances et indications ne sont généralement pas décrites. Le taux d'IMG dans notre série est de 15,5%. Ce sont des cas correspondant à des ruptures très précoces (avant 24 SA), compliqués d'une infection et/ou d'anamnios prolongé. Le taux d'IMG est de 7% dans la série de Grisaru-Granovsky et al [56] (28 cas de RPM survenues entre 16 et 24 SA), 10,3% dans la série de Pristauz et al [101] (grossesses singletons ou multiples ayant rompues entre 14 et 24 SA+6 j), 12% dans la série d'Everest et al [61], et 40% dans la série de Muris et al portant sur des RPM avant 24 SA [47]. L'amplitude de fréquence d'IMG résulte du fait que la recevabilité de celle-ci est propre à chaque CPDPN.

5) Mortalité

- La mortalité anténatale

Le taux de morts-nés dans les études est variable, de 22 à 53% [59-61, 101, 102]. Des auteurs rapportent une différence significative sur le taux de mortalité anténatale selon l'AG auquel est survenu la rupture : le taux de morts-nés dans les RPM avant 22 SA est supérieur à 80% et de 28 à 68% dans les RPM survenues après cette date [49, 56, 57]. Dans notre série, le taux de mort-nés est de 22%. Ce taux est moindre comparativement à la littérature mais seulement 17% des RPM ont lieu avant 22 SA.

- Mortalité néonatale et postnatale – les facteurs pronostiques

Les résultats en terme de survie sont variables selon les équipes qui rapportent de 26% à 57% de survivants [47, 49, 56, 57, 60, 61]. L'équipe de Falk et al affichant seulement 26% de survivants n'avait pas exclu les grossesses multiples, et l'AG moyen à la rupture était de 20 SA et la latence médiane de 6 jours [57]. La série de Xiao et al qui rapporte 57% de survivants avait un AG moyen à la rupture et à la naissance de 21,6 SA et 27 SA et une durée moyenne de latence de 39 jours [49]. Les résultats sont difficilement comparables car les séries diffèrent en terme de recrutement et de déroulement de la période de latence.

Le taux de survie dans notre étude est de 64%, supérieur à l'ensemble des séries de la littérature, mais avec un AG à la RPM et à la naissance plus élevé.

Les facteurs pronostiques de survie que nous avons mis en évidence sont : l'AG à l'accouchement, la durée de la période de latence et le PN. Les survivants ont un AG à la naissance plus élevée, une latence plus longue et un PN supérieur par rapport aux enfants décédés. L'AG à la RPM et l'index amniotique ne sont pas des facteurs pronostiques statistiquement significatifs.

L'équipe de Muris et al rapporte comme facteurs pronostiques de survie : l'AG à la RPM (21,5 SA pour les décédés vs 23,5 SA pour les survivants), l'AG à la naissance (24,7 SA vs 28,7 SA), la durée de latence (1,5 semaine vs 2,8), l'IA le plus bas (0,8 cm vs 2,9 cm), le PN (687 g vs 1195 g), le score d'Apgar. Le taux de survie dans cette étude est de 41% [47]. L'équipe de Hady, rapporte l'IA comme un facteur de survie périnatale (étude de 178 grossesses avec RPM entre 20 et 25 SA, 104 des patientes ont accouché entre 26 et 34 SA, le taux de survie est de 89%). Le taux de mortalité périnatale est significativement différent entre les patientes qui avaient un IA adéquat par rapport à celles qui avaient un oligoamnios (2% vs 69%) [62].

6) Devenir néonatal - Morbidités

Les résultats pour les comorbidités des nouveau-nés sont très variables selon les études [47, 49, 56, 57, 60, 61, 67].

- Morbidité respiratoire

L'incidence du SDR rapporté dans les études varie de 20 à 90% et celle de la DBP de 18 à 43%. Nos résultats sont moins bons puisque 97% des enfants présentent un SDR et 49% une DBP. Toutefois, nous avons défini arbitrairement le SDR comme étant le besoin d'une VM ou d'une CPAP.

Une hypoplasie pulmonaire est diagnostiquée chez 11 à 48% des enfants selon les séries. Notre série comporte 14% d'hypoplasie pulmonaire clinique mais selon la définition que nous avons choisie. Nous avons probablement induit un biais de diagnostic avec les critères que nous avons appliqués (VHFO+ HTAPP + NOi).

Les facteurs de risque reconnus d'hypoplasie pulmonaire dans la littérature sont : l'AG bas à la rupture, la durée de la latence et l'IA résiduel [65, 67, 77, 103]. Blott et Greenough ont étudié 30 grossesses compliquées par une RPM entre 15 et 28 SA avec une latence d'au moins 14 jours. 27% des enfants avaient une hypoplasie pulmonaire, leur AG à la rupture était plus bas (17 SA vs 24 SA) et leur latence plus longue (médiane à 10 semaines, extrêmes de 4 à 19 semaines versus 5 semaines

dans le groupe d'enfants ne présentant aucune conséquence relative à l'oligoamnios prolongé) [70].

- Morbidité infectieuse et ECUN

Le taux d'IMF va de 11 à 42% selon les auteurs, il est de 68% dans notre série. Nous avons considéré comme IMF tous les cas traités comme tels, mais une partie de nos IMF n'est pas prouvée microbiologiquement ce qui peut expliquer un taux supérieur à celui des auteurs.

Nous avons plus d'ECUN que dans la littérature (13% d'ECUN de stade II ou III), possible effet adverse de la conduite du traitement anti-infectieux en anténatal.

En effet, dans le contexte de RPM, l'antibiothérapie administrée chez les mères (type de molécule, association et durée) peut être responsable de la survenue d'ECUN en sélectionnant des germes. L'essai ORACLE étudiant les bénéfices et risques de l'antibiothérapie maternelle sur le devenir materno-fœtal de 6800 couples mère-enfant impute la responsabilité de l'association amoxicilline-acide clavulanique dans la survenue d'ECUN (RR= 4,7) [87]. Or dans notre série, 6% des patientes ont reçu cet antibiotique.

- Morbidité neurologique

Le taux d'HIV de grade III ou IV rapporté dans les séries s'échelonne de 0 à 11%. Nous avons 3% d'HIV de grade III et aucun cas d'HIV de grade IV.

Nous rapportons 2 cas de LMPV, il y a un cas dans la série de Pristauz parmi les 12 survivants d'une série de 25 nés vivants [101].

- Morbidités sensorielle et orthopédique

Nous n'avons pas de rétinopathie de stade III, les auteurs rapportent une incidence variant de 0 à 8%.

Nous rapportons un seul cas de déformation des membres, l'incidence de cette complication est extrêmement variable selon les séries, de nombreux auteurs n'en rapportent pas [62, 67, 82].

7) Infection

Les processus infectieux et inflammatoires sont au centre de la problématique posée par les RPM précoces.

- Chorioamniotite et IMF

Dans notre série, le taux de chorioamniotite clinique et histologique dans le groupe expectative est respectivement de 17 et 45% (71% de chorioamniotite histologique chez les morts-nés). La durée de latence était significativement plus courte en présence d'une chorioamniotite histologique. Le taux d'IMF dans notre étude est de 68% et les germes les plus fréquents sont les mycoplasmes d'origine génitale. La concordance entre le diagnostic anténatal de chorioamniotite et le diagnostic d'IMF est de 16% (79% pour les infections à germe intra-cellulaire).

Le taux de chorioamniotite clinique varie de 10 à 36% dans les études [104, 105].

Il est reconnu que la chorioamniotite clinique aggrave le pronostic foetal et est pourvoyeuse de mortalité et de morbidités néonatales sévères à type de SDR, HIV de haut grade, LMPV, paralysie cérébrale [106, 107].

Ramsey et al ont étudié l'impact de la chorioamniotite sur les morbidités néonatales dans des cas de grossesses compliquées par une RPM survenue après 24 SA et ayant abouti à un accouchement prématuré (430 grossesses). L'AG moyen à la rupture était de 32 SA (+/-4) et le taux de chorioamniotite de 13%. Le groupe chorioamniotite avait un AG moyen à la rupture et à la naissance plus bas, une latence plus longue (6 jours vs 3) et les nouveau-nés avaient un PN et un score d'Apgar plus bas [104].

Les deux principaux facteurs de risque infectieux rapportés dans les RPM précoces sont : l'AG et la durée de la latence. Dans l'étude de Ramsey et al, la chorioamniotite est plus fréquente lorsque la RPM survient à un AG plus précoce. Le taux de chorioamniotite dans leur série était de 36% pour les naissances survenant avant 26 SA et de 6% pour les naissances au-delà de 35 SA après RPM [104].

L'allongement de la période de latence est un enjeu important dans la prise en charge expectative des RPM précoces et il est classiquement admis que la prolongation de la phase de latence augmente le risque infectieux.

Pourtant les données de la littérature sont contradictoires à ce sujet. Ramsey et al ont montré que les patientes qui présentaient une chorioamniotite clinique après RPM avaient une période de latence plus longue (6 jours +/- 3) par rapport à celles qui n'avaient pas de chorioamniotite (3 jours +/- 6) [104]. L'équipe de Park n'a pas mis en évidence de lien entre la durée de la période de latence et la survenue d'une chorioamniotite clinique, mais elle a montré que la chorioamniotite histologique était plus fréquente si la période de latence se prolongeait [108]. McElrath et al rapportent également une majoration du taux de chorioamniotite histologique avec l'allongement

de la phase de latence [109]. A l'inverse, dans les travaux de Ghidini et al, il n'y a pas d'association entre la durée de la phase de latence et la survenue d'une chorioamniotite histologique [110].

Dans notre étude, la latence est significativement plus courte chez les patientes ayant présenté une chorioamniotite histologique (17 jours vs 32, $p < 0,01$).

- Cas particulier des mycoplasmes d'origine génitale

Dans notre étude, les germes intra-cellulaires sont les germes les plus fréquemment identifiés, à la fois chez les mères et chez les enfants. 1/3 des mères dans le groupe IMG et 38,5% dans le groupe « expectative » sont infectées à Mycoplasme. Parmi le groupe « expectative », *Mycoplasme hominis* et/ou *Ureaplasma urealyticum* est identifié chez 60% des patientes donnant naissance à un enfant mort-né. 32,5% des enfants nés vivants ont une IMF à germe intra-cellulaire, L'évolution de ces enfants est plus sévère en terme de mortalité et de morbidité : 28,5% décèdent, 73% développent une DBP (versus 43%, $p < 0,1$), 2 ont une LMPV (versus 0, $p < 0,05$), et 28,5% présentent une hypoplasie pulmonaire clinique (versus 10%, $p = 0,1$).

Les mycoplasmes provenant de la filière génitale sont les germes les plus fréquemment identifiés dans le LA prélevé chez des patientes en travail après RPM [111, 112]. La présence de Mycoplasme au niveau de la cavité utérine peut être asymptomatique mais elle est associée à un taux plus élevé de prématurité et/ou de RPM. Perni et al ont étudié la relation entre la présence de bactérie dans le LA de 179 femmes ayant eu une amniocentèse entre 15 et 19 SA pour diverses raisons et la concentration de plusieurs cytokines. Ils ont mis en évidence *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasme hominis* sur respectivement 12,6% et 6,1% des liquides prélevés. Ils n'ont pas trouvé de relation entre la présence d'*Ureaplasma urealyticum* et la concentration des cytokines. En revanche, ils ont montré que la présence de *Mycoplasme hominis* était associée à une concentration intra-amniotique élevée d'IL4. 2,7% des femmes ont rompu leurs membranes et accouché prématurément dans les suites de l'amniocentèse, elles avaient toutes un germe intra-cellulaire dans le LA. 2,7% des femmes ont eu aussi un travail prématuré mais à membranes intactes, aucune n'était porteuse de ce type de germe [20]. La détection de mycoplasmes génitaux dans le LA au 2ème trimestre est un facteur de risque de RPM.

Les auteurs rapportent de façon unanime des comorbidités plus sévères pour les enfants nés prématurément et infectés par un germe intra-cellulaire, avec des variantes selon les séries.

L'équipe de Pacifico a étudié le devenir de 94 nouveau-nés de petit PN ayant un SDR. *Ureaplasma urealyticum* est identifié chez 47 d'entre eux. Ils ont significativement plus de pneumopathie dans la 1^{ère} semaine de vie (53% vs 21%), et 11 fois plus de risque d'être bronchodysplasique à 36 semaines d'AC [113]. Une autre étude portant 22 nouveau-nés colonisés à *Ureaplasma urealyticum* parmi une série de 105 NN de très petit PN requérant une VM avant 12h de vie rapporte les comorbidités suivantes : taux d'oxygénodépendance à J28 supérieur (68% vs 36%, $p < 0,02$), durée d'oxygénothérapie et de VM supérieure. En revanche, l'étude ne met pas en évidence de différence entre les enfants « *Ureaplasma+* » et les enfants « *Ureaplasma_-* » pour les comorbidités suivantes : HIV, LMPV, ECUN [114]. Abele-Horn et al ont comparé 2 groupes de femmes : 170 femmes colonisées à *Ureaplasma urealyticum* et 83 femmes chez qui aucun germe n'a été identifié et étudié le devenir de leur grossesse et des nouveau-nés. La colonisation à *Ureaplasma urealyticum* est associée à une augmentation du taux d'amniotite (35% vs 2%), de chorioamniotite (10% vs 0%), de RPM (35% vs 12%), et d'accouchement prématuré (41% vs 10%). Le taux de transmission mère-enfant est de 38% pour les enfants nés à terme et de 95% pour les enfants de très petit PN. L'identification d'*Ureaplasma urealyticum* chez le NN de PN<1500 g est associée à une augmentation du taux de SDR (51% vs 9%), d'HIV (7% vs 1%) et de DBP (17% vs 4%) [115].

8) Nouvelles perspectives apportées par les biomarqueurs : l'Interleukine 6

La recherche de biomarqueurs précoces de l'infection s'est intensifiée ces dernières années.

La stratégie de détection de l'infection maternelle était jusque là basée sur : l'examen clinique, la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique et la réalisation de prélèvements bactériens. Les dosages maternels les plus couramment utilisés sont la numération leucocytaire mais sa performance diagnostique est faible et la CRP, qui est un bon outil diagnostique si elle est répétée régulièrement (sa variation est plus intéressante que sa valeur absolue).

De nombreux travaux se sont intéressés au dosage des cytokines inflammatoires dans le sérum, le LA et les sécrétions vaginales. Murtha et al, ont rapporté une élévation de la concentration sérique d'IL6 corrélée à la présence d'une chorioamniotite clinique ou histologique chez des patientes ayant une RPM entre 22 et 34 SA [116]. Une autre étude du même auteur a montré que les patientes qui avaient une inflammation funiculaire présentaient une augmentation significative du taux sérique d'IL6 dans les 72h qui précédaient le travail spontané [117]. L'équipe de Hatzidaki a montré que l'augmentation de la concentration sérique maternelle d'IL6 était associée à l'existence d'un sepsis néonatal [118].

Romero et al ont montré que l'élévation de l'IL6 au-delà d'un seuil de 7,9 ng/ml dans le LA est le test le plus sensible pour détecter une infection intra-amniotique (sensibilité de 80%) [119]. Dans cette étude, l'élévation de la concentration d'IL6 est également prédictive d'une phase de latence courte [119].

Les travaux de Kayem et al sur la concentration d'IL6 dans les sécrétions vaginales ont mis en évidence une association entre un taux d'IL6 élevé et une infection néonatale. Le dosage d'IL6 dans les sécrétions vaginales est prédictif d'infection néonatale avec une sensibilité de 79%, une spécificité de 56%, une VPN de 92% [120]. L'étude de Jacobsson a montré que le taux d'IL6 dans le liquide prélevé au niveau de l'orifice externe du col utérin et que le taux d'IL6 et d'IL8 dans le LA chez des femmes en travail prématuré sont supérieurs en présence d'une chorioamniotite histologique [121].

L'IL6 est un nouveau marqueur dont l'utilisation courante se répand dans les centres obstétricaux, son élévation est associée à des signes d'infection maternelle, placentaire et néonatale.

IV. LES POINTS FAIBLES DE NOTRE ETUDE

Notre étude comporte un certain nombre de limites.

Sur le plan méthodologique, le caractère rétrospectif et monocentrique constitue un biais de recrutement et de sélection évident.

L'inclusion des dossiers pour notre étude a été réalisée à l'aide du fichier PMSI de la Maternité Régionale de Nancy sur la base du diagnostic « rupture prématurée des membranes » chez des patientes ayant été hospitalisées dans l'établissement avant

25 SA ou ayant accouché avant 25 SA. Puis la confirmation d'inclusion avec la validation des critères d'inclusion et d'exclusion a pu être faite lors de la consultation individuelle des dossiers. Ceci implique que des cas de RPM très précoces ayant pu bénéficier d'un suivi ambulatoire exclusif aient pu ne pas être inclus. Cependant, ce cas de figure semble être rare car les patientes sont généralement hospitalisées au diagnostic pour réalisation d'un bilan complet afin de dépister toute infection et/ou aux alentours de 24 SA pour réévaluation.

Nous avons été confrontés à un certain nombre de données manquantes, en particulier sur les données de l'échographie obstétricale et les données foetopathologiques. Ceci est inhérent au caractère rétrospectif de l'étude. Une partie des données foetopathologiques manquantes est expliquée par un refus des familles de l'examen post-mortem.

Le faible effectif de notre population impose des réserves quant à l'interprétation des résultats. La taille de l'effectif se justifie par l'incidence faible de la RPM à cet AG ajoutée à l'exclusion des cas où la latence était inférieure à 12h, et par l'exclusion des cas de RPM précoces redirigées vers les maternités du RPL pour la poursuite de la prise en charge (IMG ou évolution vers une MFIU).

Sur le plan de l'intérêt et de la pertinence de l'étude, une des limites repose sur le fait que le suivi des enfants s'arrête à un an d'AC, et de surcroît, qu'il y ait un certain nombre de perdus de vue entre la sortie d'hospitalisation de néonatalogie et cette date, ceci pour diverses raisons. D'une part, jusqu'en 2009 n'étaient suivis de manière systématique et prolongée en consultation à la Maternité Régionale que les nouveau-nés d'AG inférieur ou égal à 29 SA ou de PN inférieur ou égal à 1000 g et les nouveau-nés à risque particulier. D'autre part, un certain nombre d'enfants ont été transférés dans les services de néonatalogie de périphérie de niveau II, pour rapprochement familial lorsque les conditions le permettaient. Ces enfants bénéficient généralement du suivi ultérieur dans ces établissements et cela occasionne des perdus de vue dans notre étude.

Une analyse à plus long terme de ces enfants n'a pu être réalisée pour deux raisons : le caractère récent des cas inclus (jusqu'en 2009) ne permettait pas un recul suffisant pour un bon nombre d'enfants. De plus, le recueil de données aurait imposé de recontacter les familles et les médecins traitants des enfants concernés, ce qui paraissait éthiquement difficile.

L'étude de certaines comorbidités chez les survivants est de ce fait limitée.

C'est le cas surtout de la morbidité neurologique qui nécessiterait un suivi à plus long terme sur le plan psycho-moteur et cognitif (jusqu'à 6-8 ans) pour être réellement informative. En effet, la morbidité neurologique englobe les troubles psychomoteurs, les troubles du langage, les troubles des apprentissages, les troubles socio-comportementaux, les troubles de l'attention. Cette analyse requiert une étude avec un recul suffisant et une analyse fine et spécialisée des enfants.

Depuis octobre 2008, a été mis en place dans notre région par le RPL le réseau RAFAEL. C'est un réseau de suivi des enfants nés prématurément avant 34 SA et/ou avec un PN<1800 g ou à risque neurologique. Ce réseau suit de manière systématisée et longitudinale l'ensemble des enfants concernés. Il fournira dans les études ultérieures des informations exhaustives et précises sur l'évolution des enfants à plus long terme.

V. LES POINTS FORTS DE NOTRE ETUDE

Cette étude apporte une photographie de l'expérience obstétrico-pédiatrique à la Maternité Régionale de Nancy des RPM survenues avant 26 SA entre 2002 et 2009. L'étude du devenir des grossesses et de la mortalité est complète. La description de l'évolution des enfants dans les grandes fonctions est assez exhaustive jusqu'à la sortie d'hospitalisation.

Notre étude permet de souligner l'importance, en terme de fréquence et de gravité, des IMF à *Mycoplasme hominis* et/ou à *Ureaplasma urealyticum*. Dans notre centre, la recherche de ces germes est effectuée de manière systématique chez les patientes en anténatal, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des centres obstétricaux. On mesure là tout l'intérêt de cet examen, d'autant plus que la corrélation est très bonne entre la détection de ces germes chez les mères et chez les nouveau-nés. La recherche au prélèvement de l'endocol de germes intracellulaires par culture avec seuil de positivité à 10^4 est discutable et la recherche par méthode PCR (polymerase chain reaction) sur liquide amniotique peut être à envisager avec les risques d'une amniocentèse [122].

Les antibiotiques actifs sur les mycoplasmes sont les macrolides. Or cette classe thérapeutique ne fait pas systématiquement partie du traitement anti-infectieux de première intention administré dans les situations de RPM.

L'IL6 est un marqueur performant disponible en routine dans notre établissement, ce qui laisse entrevoir de nouvelles perspectives de diagnostic et prise en charge.

CONCLUSION

La rupture prématurée des membranes précoce place la patiente et le fœtus dans une situation à haut risque. Les principales complications qu'elle peut entraîner sont la prématurité et l'infection qui s'accompagnent d'une mortalité et d'une morbidité significatives. Il est admis que le processus infectieux et/ou inflammatoire joue un rôle central durant la phase de latence.

La prise en charge par attitude expectative permet l'obtention d'un gain de maturation fœtale mais l'allongement de la période de latence est aussi pourvoyeuse de complications.

Cette étude apporte une vision des pratiques et des résultats de notre établissement et permet ainsi de nous situer parmi les expériences rapportées par d'autres centres dans la littérature récente. Une étude prospective sur un plus grand nombre de cas, en incluant tout le Réseau Périnatal Lorrain avec un suivi à plus long terme aurait un intérêt scientifique supérieur.

Le réseau RAFAEL permet le suivi systématique et exhaustif des nouveau-nés vulnérables et de ce fait sera une source de données épidémiologiques longitudinales essentielle.

Une étude axée sur l'infection materno-fœtale à germe intra-cellulaire paraîtrait tout à fait opportune du fait de la fréquence importante de ce type de germe et de la particulière gravité des complications dont il semble responsable. L'émergence de nouveaux marqueurs diagnostiques d'infection, telle l'interleukine 6, est prometteuse et ouvre peut-être de nouvelles perspectives en terme de performance et de précocité diagnostique et thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel, P.Y., [*Epidemiology of premature rupture of the membranes. Risk factors and consequences in terms of health: maternal morbidity and mortality, neonatal and early childhood*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1999. **28**(7): p. 607-25.
2. Hascoet, J.M., et al., *The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants*. J Pediatr, 2005. **146**(3): p. 318-23.
3. Carlson, ed. *Human embryology and developmental biology*, 2004, elsevier.
4. Mitchell BF, S.R., ed. *embryologie*. ed. E. Elsevier. 2005.
5. Lockett, W.P., *The development of primordial and definitive amniotic cavities in early Rhesus monkey and human embryos*. Am J Anat, 1975. **144**(2): p. 149-67.
6. Florian, J., *The Formation of the Connecting Stalk and the Extension of the Amniotic Cavity towards the Tissue of the Connecting Stalk in Young Human Embryos*. J Anat, 1930. **64**(Pt 4): p. 454-476 5.
7. Jauniaux, E. and B. Gulbis, *Fluid compartments of the embryonic environment*. Hum Reprod Update, 2000. **6**(3): p. 268-78.
8. McLaren, J., D.J. Taylor, and S.C. Bell, *Increased concentration of pro-matrix metalloproteinase 9 in term fetal membranes overlying the cervix before labor: implications for membrane remodeling and rupture*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(2): p. 409-16.
9. Fortunato, S.J., R. Menon, and S.J. Lombardi, *MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: an indirect support for endogenous pathway to membrane rupture*. J Perinat Med, 1999. **27**(5): p. 362-8.
10. Gallot D, S.V., *Threatened preterm labour and biological markers of premature rupture of membranes: from patho-physiology to diagnosis*. Technologie appliquée, 2007. **Dossier Biologie Périnatale**: p. 59-63.
11. Marret, H., et al., [*Management of premature rupture of membranes in a monofetal pregnancy before 28 weeks gestation*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1998. **27**(7): p. 665-75.
12. Taylor, J. and T.J. Garite, *Premature rupture of membranes before fetal viability*. Obstet Gynecol, 1984. **64**(5): p. 615-20.
13. Body, G., et al., [*Spontaneous rupture of the membranes before 28 weeks of amenorrhea. Obstetrical and perinatal outcome. Apropos of 28 cases*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1991. **20**(1): p. 93-100.
14. Waters, T.P. and B.M. Mercer, *The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(3): p. 230-40.
15. Savitz, D.A., et al., *Influence of gestational age on the time from spontaneous rupture of the chorioamniotic membranes to the onset of labor*. Am J Perinatol, 1997. **14**(3): p. 129-33.
16. Schucker, J.L. and B.M. Mercer, *Midtrimester premature rupture of the membranes*. Semin Perinatol, 1996. **20**(5): p. 389-400.
17. Kelly, T., *The pathophysiology of premature rupture of the membranes*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1995. **7**(2): p. 140-5.
18. Dudley, J., G. Malcolm, and D. Ellwood, *Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1991. **31**(4): p. 331-6.
19. Berardi, J.C., et al., [*Study of amniotic fluid bacterial colonization sampled by amniocentesis in cases with premature rupture of membranes. Prospective multicenter study*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1995. **24**(1): p. 69-73.
20. Perni, S.C., et al., *Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(4): p. 1382-6.
21. Ekwo, E.E., C.A. Gosselink, and A. Moawad, *Previous pregnancy outcomes and subsequent risk of preterm rupture of amniotic sac membranes*. Br J Obstet Gynaecol, 1993. **100**(6): p. 536-41.
22. Berkowitz, G.S., et al., *Risk factors for preterm birth subtypes*. Epidemiology, 1998. **9**(3): p. 279-85.
23. Caughey, A.B., J.N. Robinson, and E.R. Norwitz, *Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes*. Rev Obstet Gynecol, 2008. **1**(1): p. 11-22.
24. Spinillo, A., et al., *Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes*. Int J Gynaecol Obstet, 1994. **47**(1): p. 7-15.
25. Hadley, C.B., D.M. Main, and S.G. Gabbe, *Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes*. Am J Perinatol, 1990. **7**(4): p. 374-9.
26. Moore, R.M., et al., *The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties*. Placenta, 2006. **27**(11-12): p. 1037-51.
27. Reece, E.A., *Early and midtrimester genetic amniocenteses. Safety and outcomes*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1997. **24**(1): p. 71-81.

28. Kilpatrick, S.J., et al., *Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(4): p. 1168-74; discussion 1174-5.
29. French, J.I. and J.A. McGregor, *The pathobiology of premature rupture of membranes*. Semin Perinatol, 1996. **20**(5): p. 344-68.
30. Zimmerman, E.F., et al., *Role of oxygen free radicals in cocaine-induced vascular disruption in mice*. Teratology, 1994. **49**(3): p. 192-201.
31. Woods, J.R., Jr., *Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes-a review*. Placenta, 2001. **22 Suppl A**: p. S38-44.
32. Meis, P.J., et al., *Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate*. N Engl J Med, 2003. **348**(24): p. 2379-85.
33. Oh, S.Y., et al., *Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 2): p. 1156-60.
34. Gotkin, J.L., et al., *Progesterone reduces lipopolysaccharide induced interleukin-6 secretion in fetoplacental chorionic arteries, fractionated cord blood, and maternal mononuclear cells*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(4): p. 1015-9.
35. Bromley, B., T.D. Shipp, and B.R. Benacerraf, *Amnion-chorion separation after 17 weeks' gestation*. Obstet Gynecol, 1999. **94**(6): p. 1024-6.
36. Parry, S. and J.F. Strauss, 3rd, *Premature rupture of the fetal membranes*. N Engl J Med, 1998. **338**(10): p. 663-70.
37. El Khwad, M., et al., *Term human fetal membranes have a weak zone overlying the lower uterine pole and cervix before onset of labor*. Biol Reprod, 2005. **72**(3): p. 720-6.
38. Quintero, R.A., et al., *Transabdominal intra-amniotic endoscopic assessment of previable premature rupture of membranes*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(1): p. 71-6.
39. Phupong, V. and P. Ultchawadi, *Spontaneous reseat of ruptured membranes after genetic amniocentesis*. J Med Assoc Thai, 2006. **89**(7): p. 1033-5.
40. Ladfors, L., et al., *Is a speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes?* Acta Obstet Gynecol Scand, 1997. **76**(8): p. 739-42.
41. Robson, M.S., et al., *Is amniotic fluid quantitation of value in the diagnosis and conservative management of prelabour membrane rupture at term?* Br J Obstet Gynaecol, 1990. **97**(4): p. 324-8.
42. Gibbs, R.S. and J.D. Blanco, *Premature rupture of the membranes*. Obstet Gynecol, 1982. **60**(6): p. 671-9.
43. De Meeus, J.B., et al., *[Biological diagnosis of premature rupture of membranes: respective values of diamine oxidase activity compared to vaginal fluid pH (Amnicator)]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1997. **26**(7): p. 730-3.
44. Paternoster, D.M., et al., *[Comparative analysis of premature labor markers]*. Acta Biomed Ateneo Parmense, 2000. **71 Suppl 1**: p. 331-6.
45. Gaucherand, P., et al., *Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like growth factor binding protein 1 diamine-oxidase pH*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1997. **76**(6): p. 536-40.
46. Camus, M., et al., *[Analysis of 42 membrane ruptures during the second pregnancy trimester]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1989. **18**(6): p. 765-75.
47. Muris, C., et al., *Management of premature rupture of membranes before 25 weeks*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **131**(2): p. 163-8.
48. Bengtson, J.M., et al., *Pregnancy outcome after premature rupture of the membranes at or before 26 weeks' gestation*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(6): p. 921-7.
49. Xiao, Z.H., et al., *Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **90**(1): p. 67-71.
50. Nelson, L.H., et al., *Expectant management of preterm premature rupture of the membranes*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(2): p. 350-6; discussion 356-8.
51. Morales, W.J. and T. Talley, *Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(2): p. 503-7.
52. Mercer, B.M., *Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1992. **19**(2): p. 339-51.
53. Dowd, J. and M. Permezel, *Pregnancy outcome following preterm premature rupture of the membranes at less than 26 weeks' gestation*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1992. **32**(2): p. 120-4.
54. Farooqi, A., et al., *Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes*. Obstet Gynecol, 1998. **92**(6): p. 895-901.

55. Rib, D.M., D.M. Sherer, and J.R. Woods, Jr., *Maternal and neonatal outcome associated with prolonged premature rupture of membranes below 26 weeks' gestation*. *Am J Perinatol*, 1993. **10**(5): p. 369-73.
56. Grisaru-Granovsky, S., et al., *Expectant management of midtrimester premature rupture of membranes: a plea for limits*. *J Perinatol*, 2003. **23**(3): p. 235-9.
57. Falk, S.J., et al., *Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation*. *J Perinatol*, 2004. **24**(10): p. 611-6.
58. Beydoun, S.N. and S.Y. Yasin, *Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management*. *Am J Obstet Gynecol*, 1986. **155**(3): p. 471-9.
59. Yang, L.C., et al., *Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes*. *J Am Osteopath Assoc*, 2004. **104**(12): p. 537-42.
60. Dinsmoor, M.J., et al., *Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. **190**(1): p. 183-7.
61. Everest, N.J., et al., *Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008. **93**(3): p. F207-11.
62. Hadi, H.A., C.A. Hodson, and D. Strickland, *Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome*. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. **170**(4): p. 1139-44.
63. Joshi, S. and S. Kotecha, *Lung growth and development*. *Early Hum Dev*, 2007. **83**(12): p. 789-94.
64. Kotecha, S., *Lung growth for beginners*. *Paediatr Respir Rev*, 2000. **1**(4): p. 308-13.
65. Rotschild, A., et al., *Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes*. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. **162**(1): p. 46-52.
66. Wenstrom, K.D., *Pulmonary hypoplasia and deformations related to premature rupture of membranes*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1992. **19**(2): p. 397-408.
67. Vergani, P., et al., *Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes*. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. **170**(5 Pt 1): p. 1359-64.
68. Kilbride, H.W., J. Yeast, and D.W. Thibeault, *Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes*. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. **175**(3 Pt 1): p. 675-81.
69. Kilbride, H.W. and D.W. Thibeault, *Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management*. *Clin Perinatol*, 2001. **28**(4): p. 761-85.
70. Blott, M. and A. Greenough, *Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester*. *Arch Dis Child*, 1988. **63**(10 Spec No): p. 1146-50.
71. Blott, M., A. Greenough, and K.H. Nicolaides, *Fetal breathing movements in pregnancies complicated by premature membrane rupture in the second trimester*. *Early Hum Dev*, 1990. **21**(1): p. 41-8.
72. Blott, M. and A. Greenough, *Oligohydramnios in the second trimester of pregnancy, fetal breathing and normal lung growth*. *Early Hum Dev*, 1988. **17**(1): p. 37-40.
73. Moessinger, A.C., et al., *Fetal breathing movements are not a reliable predictor of continued lung development in pregnancies complicated by oligohydramnios*. *Lancet*, 1987. **2**(8571): p. 1297-300.
74. Benachi A, R.R., *Foetal lung: from imaging to in utero treatment*. *Revue française d'Allergologie et d'Immunologie clinique*, 2007. **47**: p. 435-437.
75. Gorincour, G., et al., *Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **26**(7): p. 738-44.
76. Gorincour, G., et al., *[Lung signal on fetal MRI: normal values and usefulness for congenital diaphragmatic hernia]*. *J Radiol*, 2009. **90**(1 Pt 1): p. 53-8.
77. Winn, H.N., et al., *Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. **182**(6): p. 1638-44.
78. Thibeault, D.W., et al., *Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios*. *J Pediatr*, 1985. **107**(2): p. 273-7.
79. Spinillo, A., et al., *Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. **102**(11): p. 882-7.
80. Pristauz, G., et al., *Assessment of risk factors for survival of neonates born after second-trimester PPROM*. *Early Hum Dev*, 2009. **85**(3): p. 177-80.
81. Moretti, M. and B.M. Sibai, *Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester*. *Am J Obstet Gynecol*, 1988. **159**(2): p. 390-6.
82. Major, C.A. and J.L. Kitzmiller, *Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes*. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. **163**(3): p. 838-44.

83. Pasquier, J.C. and M. Doret, [Complications and monitoring of the latency period after a preterm premature rupture of the fetal membranes: literature review]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2008. **37**(6): p. 568-78.
84. Sukcharoen, N. and A. Vasuratna, *Effects of digital cervical examinations on duration of latency period, maternal and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes*. *J Med Assoc Thai*, 1993. **76**(4): p. 203-9.
85. Lewis, D.F., et al., *Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes*. *Obstet Gynecol*, 1992. **80**(4): p. 630-4.
86. Owen, J., L.J. Groome, and J.C. Hauth, *Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture*. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. **169**(4): p. 976-81.
87. Kenyon, S., M. Boulvain, and J. Neilson, *Antibiotics for preterm premature rupture of membranes*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD001058.
88. Paumier, A., et al., [Premature rupture of membranes before 32 weeks of gestation: prenatal prognosis factors]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008. **36**(7-8): p. 748-56.
89. Roberts, D. and S. Dalziel, *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. **3**: p. CD004454.
90. Harding, J.E., et al., *Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?* *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **184**(2): p. 131-9.
91. Poulain, P., J. Coiffic, and L. Lassel, [Indications and circumstances of the prescription of corticoids and tocolysis in the case of premature rupture of the membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1999. **28**(7): p. 660-7.
92. Leitich, H., et al., *Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes*. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **178**(5): p. 899-908.
93. *ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(4): p. 1007-19.
94. Decavalas, G., et al., *Short-term versus long-term prophylactic tocolysis in patients with preterm premature rupture of membranes*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995. **59**(2): p. 143-7.
95. Vergani, P., et al., *Amnioinfusion for prevention of pulmonary hypoplasia in second-trimester rupture of membranes*. *Am J Perinatol*, 1997. **14**(6): p. 325-9.
96. Locatelli, A., et al., *Role of amnioinfusion in the management of premature rupture of the membranes at <26 weeks' gestation*. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. **183**(4): p. 878-82.
97. Abel, F., G. Bulet, M. Schweitzer, and A. Miton, *Prise en charge des ruptures prématurées des membranes entre 18 et 28 semaines d'aménorrhée : expectative versus amnio-infusion thérapeutique transabdominale. A propos de 50 cas*. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2002. **31**(2): p. 213.
98. Tan, L.K., et al., *Test amnioinfusion to determine suitability for serial therapeutic amnioinfusion in midtrimester premature rupture of membranes*. *Fetal Diagn Ther*, 2003. **18**(3): p. 183-9.
99. Chock, V.Y., et al., *Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia*. *Am J Perinatol*, 2009. **26**(4): p. 317-22.
100. Newman, D.E., et al., *Neonatal outcome in preterm deliveries between 23 and 27 weeks' gestation with and without preterm premature rupture of membranes*. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. **280**(1): p. 7-11.
101. Pristauz, G., et al., *Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008. **101**(3): p. 264-8.
102. Ernest, J.M., *Neonatal consequences of preterm PROM*. *Clin Obstet Gynecol*, 1998. **41**(4): p. 827-31.
103. Moessinger, A.C., et al., *Oligohydramnios-induced lung hypoplasia: the influence of timing and duration in gestation*. *Pediatr Res*, 1986. **20**(10): p. 951-4.
104. Ramsey, P.S., et al., *Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **192**(4): p. 1162-6.
105. Maymon, E., et al., *A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes*. *Arch Gynecol Obstet*, 1998. **261**(4): p. 173-81.
106. Alexander, J.M., et al., *Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants*. *Obstet Gynecol*, 1998. **91**(5 Pt 1): p. 725-9.
107. Jacobsson, B. and G. Hagberg, *Antenatal risk factors for cerebral palsy*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004. **18**(3): p. 425-36.
108. Park, S.H., et al., *Neonatal brain damage following prolonged latency after preterm premature rupture of membranes*. *J Korean Med Sci*, 2006. **21**(3): p. 485-9.

109. McElrath, T.F., E.N. Allred, and A. Leviton, *Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at <28 weeks of gestation*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(3): p. 794-8.
110. Ghidini, A., C.M. Salafia, and V.K. Minior, *Lack of relationship between histologic chorioamnionitis and duration of the latency period in preterm rupture of membranes*. J Matern Fetal Med, 1998. **7**(5): p. 238-42.
111. Berg, T.G., et al., *Ureaplasma/Mycoplasma-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients*. J Perinatol, 1999. **19**(4): p. 275-7.
112. Ehrenberg, H.M. and B.M. Mercer, *Antibiotics and the management of preterm premature rupture of the fetal membranes*. Clin Perinatol, 2001. **28**(4): p. 807-18.
113. Pacifico, L., et al., *Ureaplasma urealyticum and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population*. Pediatr Infect Dis J, 1997. **16**(6): p. 579-86.
114. Perzigian, R.W., et al., *Ureaplasma urealyticum and chronic lung disease in very low birth weight infants during the exogenous surfactant era*. Pediatr Infect Dis J, 1998. **17**(7): p. 620-5.
115. Abele-Horn, M., et al., *Vaginal Ureaplasma urealyticum colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity*. Infection, 1997. **25**(5): p. 286-91.
116. Murtha, A.P., et al., *Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(4 Pt 1): p. 966-9.
117. Murtha, A.P., et al., *Maternal serum cytokines in preterm premature rupture of membranes*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(1): p. 121-7.
118. Hatzidaki, E., et al., *Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005. **84**(7): p. 632-8.
119. Romero, R., et al., *A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **169**(4): p. 839-51.
120. Kayem, G., et al., *Detection of interleukin-6 in vaginal secretions of women with preterm premature rupture of membranes and its association with neonatal infection: a rapid immunochromatographic test*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(1): p. 140-5.
121. Jacobsson, B., I. Mattsby-Baltzer, and H. Hagberg, *Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes*. BJOG, 2005. **112**(6): p. 719-24.
122. Oh, K.J., et al., *Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency*. J Perinat Med. **38**(3): p. 261-8.