HAL
open science

Prématurité de moins de 33 semaines d'aménorrhées et rupture prématurée des membranes : conséquences périnatales et prise en charge. Étude bicentrique Nice-Marseille

Gwenn-Marie Verzat

To cite this version:

Gwenn-Marie Verzat. Prématurité de moins de 33 semaines d'aménorrhées et rupture prématurée des membranes : conséquences périnatales et prise en charge. Étude bicentrique Nice-Marseille. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01005479

HAL Id: dumas-01005479

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01005479v1

Submitted on 12 Jun 2014

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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Prématurité de moins de 33 semaines d'aménorrhées et rupture prématurée des membranes: Conséquences périnatales et prise en charge Etude bicentrique Nice – Marseille

THESE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice
le 29 octobre 2013
par

Gwenn-Marie VERZAT
née le 15 Août 1984 à Toulon
Interne en Pédiatrie

pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine (diplôme d'État)

Examinateurs de la thèse

Monsieur le Professeur Etienne BERARD	Président
Madame le Professeur Dominique CRENESSE	Assesseur
Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI	Assesseur
Monsieur le Docteur Christian DAGEVILLE	Assesseur
Madame le Docteur Marie SAINT FAUST	Directrice de thèse

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Prématurité de moins de 33 semaines d'aménorrhées et rupture prématurée des membranes: Conséquences périnatales et prise en charge Etude bicentrique Nice – Marseille

THESE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice
le 29 octobre 2013
par

Gwenn-Marie VERZAT
née le 15 Août 1984 à Toulon
Interne en Pédiatrie

pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine (diplôme d'État)

Examinateurs de la thèse

Monsieur le Professeur Etienne BERARD	Président
Madame le Professeur Dominique CRENESSE	Assesseur
Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI	Assesseur
Monsieur le Docteur Christian DAGEVILLE	Assesseur
Madame le Docteur Marie SAINT FAUST	Directrice de thèse

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs
M. BOILEAU Pascal
M. HÉBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires
M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraire
M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire	Mlle ALLINE Madeleine
M.C.U. Honoraires	M. ARNOLD Jacques M. BASTERIS Bernard Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie M. EMILIOZZI Roméo M. GASTAUD Marcel M.GIRARD-PIPAU Fernand M. GIUDICELLI Jean M. MAGNÉ Jacques Mme MEMRAN Nadine M. MENGUAL Raymond M. POIRÉE Jean-Claude Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)

M.FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie–Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M.MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M. PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M. PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.MAGNÉ Jacques	Biophysique
M.QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Etienne BERARD

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Je vous suis particulièrement reconnaissante de partager avec nous vos connaissances et compétences en Pédiatrie qui font de vous un modèle.
Je vous remercie de votre bienveillance à mon égard et de votre disponibilité.
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus profond respect.

À notre Maître et juge

Madame le Professeur Dominique CRENESSE

Vous avez acceptez spontanément de participer au jury de cette thèse et je vous en suis profondément reconnaissante.
Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail.
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

À notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI,

C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veuillez recevoir toute ma reconnaissance de nous avoir permis de bénéficier d'un enseignement de qualité comme le vôtre tout au long de notre formation.

Veuillez recevoir ici l'expression de ma très haute considération.

À notre Maître et juge

Monsieur le Docteur Christian DAGEVILLE,

Je te suis profondément reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Ta dévotion et ta passion pour ce métier font de toi un modèle.

Je me réjouie de prochainement apprendre et travailler à tes cotés, c'est pour moi un réel honneur.

Soit assuré de mon profond respect.

A ma Directrice de Thèse

Madame le Docteur Marie Saint Faust,

Tu m'as fait l'honneur et la confiance de me confier ce travail et d'en accepter la direction.
Malgré les difficultés, tu as su me soutenir et me guider à chaque étape de ce travail mais aussi au long de mon internat.
Je me réjouie de faire bientôt partie de votre équipe et de travailler à tes cotés.
Merci de ta bienveillance et de ton amitié.
Ce travail est le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A l'équipe du service de réanimation néonatale de La Conception,

Monsieur le Professeur SIMEONI

Vous m'avez fait l'honneur de m'accepter dans votre service et je vous suis particulièrement reconnaissante de l'expérience que j'ai pu y acquérir.

L'envie de ne pas vous décevoir à été un moteur dans ma pratique quotidienne.

Ce travail n'aurait pas été possible sans vous et votre équipe.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Clothilde DESROBERT

Clothilde, tu as grandement contribué à ce travail et je te remercie de la confiance que tu m'as accordé en me confiant ton recueil de données. Ce travail n'aurait pas été possible sans toi.

Travailler à tes cotés a été un réel plaisir et je suis triste que ce soit déjà la fin. Ces six mois à Marseille ont été une expérience très enrichissante, en partie grâce à toi, ton amitié et ta bonne humeur.

J'espère sincèrement que nos chemins se croiseront de nouveau et que nous aurons encore l'occasion de travailler ensemble.

Aux Docteurs Valérie LACROZE, Camille GROSSE, Laurence FAYOL, Patricia GARCIA, Isabelle LIGI, Farid BOUBRED, Isabelle GRANVUILLEMIN, Virginie ANDRES et Nais BASCHET,

Mes sincères remerciements à vous tous, j'ai beaucoup appris à vos cotés, et travailler avec vous a été un honneur et un plaisir. Merci pour votre bienveillance à mon égard.

Un remerciement spécial à Virginie et Isa G, merci pour ces bons moments passés avec vous qui ont contribué à faire de ces six mois plein de bons souvenirs. J'espère vous revoir très vite.

A mon statisticien : M le Docteur Antoine TRAN,

Parce que tu as tenu tes promesses, au prix je sais de quelques sacrifices.

Parce que ce travail n'aurait pas été possible sans toi.

Merci de ta patience, ta bienveillance et de ton soutien moral (même si parfois, il faut avoir du second degré !)

Promis, je vais essayer de publier.

Merci Laurie d'avoir compris, comme promis Fabien t'offrira un coup à boire.

A Mes chefs,

Vous qui m'avez beaucoup appris, avec beaucoup de bienveillance et de patience et qui m'avez transmis les connaissances nécessaires à cette belle discipline.

Mme le Docteur Ophélie ARNOULT

M. le Docteur Philippe BABE

Mme le Docteur Elisabeth BAECHLER

Mme le Docteur Michèle BERLIOZ

Mme le Docteur Catherine BLOCH

M. le Professeur Patrick BOUTTE

Mme le Docteur Florence CASAGRANDE

Mme le Docteur Claire CAYROL- KOHSOK

Mme le Docteur Lisa CHAMI

M. le Docteur Christian DAGEVILLE

M. le Docteur Dominique DE RICAUD

M. le Docteur Hubert DEBIEVILLE

M. le Docteur Bruno DESCOS

Mme le Docteur Stéphanie DESMET

Mme le Docteur DULIEU

M. le Docteur Robert FOUR

Mme le Docteur Marie HOFLACK

Mme le Docteur Anne-Marie MAILLOTTE

M me le Docteur Margot MARTIN- D'ESTRIENNE

Mme le Docteur Isabelle MONTAUDIE

Mme le Docteur Julie OERTEL

M. le Docteur Serge PERELMANN

Mme le Docteur Carole PICCINI - BAILLI

M. le Docteur Christian RICHELME

Mme le Docteur Marie SAINT - FAUST

M. le Docteur Olivier SEBAGUE

M. le Docteur Antoine TRAN

Mme le Docteur Valérie TRIOLO

Merci à toute l'équipe de réanimation néonatale et de néonatologie de l'Archet II,
je suis très heureuse d'en faire bientôt parti. Vous m'avez tous si bien accueilli et fait découvrir et aimer cette belle spécialité qu'est la néonatologie.

Merci à toute l'équipe des Urgences pédiatriques,
Mes nombreuses gardes et mes six mois passés à vos coté resteront de très bons souvenirs.
Vous allez me manquer. Surtout ne changez pas.

A ma famille

A mes parents,

Merci de votre présence et de votre soutien inconditionnel. Je n'aurai jamais assez d'une vie pour vous rendre tout l'amour que vous m'avez donné. C'est grâce à vous si je suis là aujourd'hui.
Un des buts de ma vie est que vous soyez fières de moi.

A mon père,

Parce que rien ne me rend aussi heureuse que de te sentir fier de moi,
et je sais que tu ne me croiras pas, mais tu es un modèle pour moi.

A ma mère,

Parce que personne mieux que toi ne sait m'écouter, me consoler et me rassurer.
C'est toi la première qui a cru en moi et qui m'a porté tout au long des ces années.
Je ne serais jamais devenu ce que suis aujourd'hui sans toi à mes cotés.

A mes frères,

Vous êtes quatre et le temps me manque pour dire à chacun de vous la chance que j'ai de vous avoir dans ma vie.

A Geoffroy,

Parce que tu es mon premier petit frère, que ton jugement à toujours eu beaucoup d'importance à mes yeux et que je sais que tu es fier de moi aujourd'hui.

A Guilhem,

Mon titi, t'inquiètes pas, ton jugement aussi à beaucoup d'importance, plus que tu ne penses. Merci de tout se que tu as partagé avec moi et j'espère beaucoup encore.

A Erwan,

Ptit Dop, n'oublie jamais malgré toutes mes erreurs de grande sœur, que tu es dans mon cœur pour toujours.

A Théo,

Mon « petit » frère, devenu beaucoup trop grand.
Parce que tu es le dernier, et du coup mon préféré.
J'ai adoré te voir grandir et être un peu ta seconde maman.

A Fabien,

Mon n'amoureux,

Je sais que tu ne résisteras pas à l'envie de lire ces lignes avant le jour officiel.

Je n'aurais pas réussi sans toi, et pas seulement à cause de tes talents certains de secrétaire.

Merci de tout les sacrifices que tu as fait pour moi, de ta patience presque exemplaire mais surtout de tout l'amour que tu m'apportes depuis maintenant deux ans. Tu m'as tellement manqué pendant ces six mois. Je suis heureuse de te retrouver.

Merci de faire partie de ma vie.

A Bon Papa et Maman Lili,

J'aurais tellement aimé que vous puissiez être là.

Bon Papa, tu m'as appelé Docteur dès ma première année, tu es parti trop tôt pour me voir le devenir pour de bon.

Maman Lili, tu me répétais que tu voulais que ce soit moi qui te ferme les yeux le jour où tu partirais. J'espère que tes yeux sont bien ouvert de là où tu es, pour voir tout l'amour de ta petite fille.

C'est à vous deux que je dédie ce travail.

A Malou,

Ma petite grand-mère si forte, je suis tellement fière de te ressembler.

Je sais que tu aurais aimé être là et même que tu aurais versé une petite larme.

Merci de réunir toute cette grande famille qui est là grâce à toi et sur laquelle tu veilles si bien.

A mon papy Gwenn,

Parce que j'aurais tellement aimé te connaître et partager un bout de vie avec toi.

Maman dit que tu es mon ange gardien. Continu alors à si bien veiller sur moi.

A toute ma grande famille, oncles, tantes, mes grands et petits cousins, que j'aime tellement et qui me le rendent si bien.

A ma marraine Gwenaëlle et mon parrain Vincent,

Parce que vous aurez toujours une place particulière dans ma vie et dans mon coeur.

A mes amis,

A Ma Sis,

Parce qu'avec toi je peux tout partager, tu fais partie de ma vie et me comprends mieux que personne. C'est dur de t'avoir si loin de moi.

Parce que c'est aussi grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui.

Parce qu'avec toi la vie est plus belle.

A Diane,

Parce que mon internat n'aurait pas été le même sans toi.

Tu as été ma première amie de médecine, ma partenaire de voyage, ma cointerne, ma colloc' et mon inséparable.

Parce que je ne regarderais plus jamais « Tic et Tac » de la même manière.

Merci de tout ce qu'on a partagé ensemble, et j'espère beaucoup encore.

Arnaud, tu as intérêt à la rendre heureuse, mais je croie que c'est le cas.

A Julia,

Ma chinchin, parce que tu m'as supporté dans une chambre de 9m2 pendant un an.

Parce qu'on a partagé tellement de choses ensemble, notamment ton sens innée pour faire la fête.

Parce qu'être devenue ton amie m'a beaucoup apporté.

Parce que tu as toujours été là pour moi et tu sais que je le serai aussi.

A Julie,

Parce qu'avoir habiter avec toi fait partie de mes meilleurs souvenirs.

Tu m'as fait l'honneur de me choisir pour faire partie de tes témoins, tu n'as pas idée à quel point ça m'a touché.

Parce que ton amitié compte beaucoup à mes yeux.

A Caroline,

Mon chaton,

Parce que tu as pris une place spécial dans ma vie, depuis ce jour ou je t'ai retrouvé au détour d'un bloc opératoire.

Parce que ces six mois à Marseille avec toi m'ont énormément apporté.

Parce que j'ai la chance de t'avoir comme amie.

A Charlotte,

Mon deuxième chaton,

C'est un peu grâce à toi si j'ai tenu le coup.

Merci pour ton soutien et ton amitié mais aussi ta joie de vivre et ton sens aiguisé de l'apéro.

Ces six mois sont passés trop vite. Tu vas me manquer.

A Agathe,

Ma copine de moi, tu me connais depuis toujours.

Tu m'as fait l'extrême honneur d'être la marraine de ton fils, j'espère en être à la hauteur.

J'espère que j'arriverai à profiter plus de toi maintenant et à voir mon petit Maël grandir.

A Camille,

Ma fée carabosse, tu es maintenant Docteur et maman, le temps est passé si vite depuis l'époque où on jouait aux barbies ensembles.

Il me tarde de rencontrer la petite charlotte.

A Lloyd,

Captain,

Parce que tu as fait de moi un médecin-apprentis pilote mais étonnamment tu n'as jamais voulu mettre un pied dans un bloc avec moi.

Merci de partager ta passion mais surtout ton amitié avec moi.

Rentre vite de chez les british.

A Anne, Pauline et Cédric:

Vous avez été mes colloques.

Merci de tout ces bons moments partagés avec vous.

Anne, tu m'as supporté un peu plus longtemps que les autres, merci de tout ce qu'on a partagé ensemble. Et il me tarde de refaire encore le monde avec toi.

A Sarah

Mon ptitpoix, tu auras été une belle découverte au cours de mon internat. Reviens nous vite.

A Ophélie

Ma pamy, parce que tu as été ma chef préférée et maintenant mon amie.

Parce que tu m'a appris tellement de choses, et particulièrement de ne jamais oublier de regarder les tympans !

A Méryl,

Parce que tu as été ma première cointerne et que grâce à toi mon premier semestre est pleins de bons souvenirs.

A Mathilde,

Parce que j'ai passé deux semestres super à tes cotés, tu as été une belle rencontre.
Reviens-nous vite !

A Valérie,

Ma Valoche,
Je suis trop heureuse de te retrouver bientôt.
Parce ce qu'on passe toujours des trop bons moments ensemble.

A Jérem et Chloé

Parce que vous avez eu place très importante dans ma vie,
et que je serai toujours triste que vous soyez parti loin.

A Valérie,

ma Valoche, je suis trop heureuse de te retrouver bientôt.
Parce qu'on passe toujours de trop bons moments ensembles.

A Gwenn et Adrien,

Mon bro' et mon nomonyme, je suis heureuse de vous avoir maintenant dans ma vie.

A Lol et Yoyo,

Parce que c'est toujours trop bon de vous voir. Faudra que je remercie fafou de m'avoir fait vous rencontrez. Parce que la croisière bleue avec vous c'était vraiment trop bien.
Parce que je veux pas que vous déménagiez loin de nous...

A tous mes ami(e)s rencontrés tout au long de ces années,

Arnaud C, Julia B, Sophie, Eric B, Morgane, Maud, Marie, Alix, Mylène, Olivia, Lauren, Coco et Marion, Johanne, julie F, Mathias, Marjorie, Jeanne, Isa, et pardon à tout ceux que j'ai pu oublier.

A Soizette et Emilie,

Parce que vous avez été un peu ma deuxième famille, et que vous aurez toujours une place particulière dans mon cœur.

A mes cointernes et amies marseillaises,

Nini, Sarah, Cath et Gaëlle,

Parce que ces six mois auraient été bien triste sans vous.

Vous allez vraiment me manquer. Ne m'oubliez pas trop vite.

A mes cointernes,

Florence, Pauline, Marie, Sybille, Camille, Alex, Sandra, Caroline, Candice, Nader, Clément, Alexandra, Olivia, Souad, Ronny, Yohan, Olivier, Delphine, Marie Lisa, et tout ceux dont j'ai croisé la route,

Parce que ça a été un plaisir de faire un bout de chemin à vos cotés.

Arnaud F, je ne t'ai pas oublié, je tenais à te faire un remerciement spécial, pour t'exprimer encore toute ma gratitude de m'avoir sauvé d'une garde quand le temps me manquait cruellement. Sans toi, je n'aurais pas pu finir à temps. A charge de revanche dans un an !

Tables des Matières

Liste des abréviations.....5

INTRODUCTION.....6

PRE-REQUIS.....7

1. Développement et structure des membranes amniotiques.....7

1.1. Embryologie des membranes amniotiques.....7
1.1.1. Formation de la cavité amniotique.....7
1.1.2. Formation de la vésicule vitelline et de la cavité choriale.....8
1.1.3. Les accolements membranaires.....10
1.2. Structures anatomiques, propriétés biomécaniques et fonction des membranes..11
1.2.1. Structure des membranes.....11
1.2.2. Propriétés biomécaniques.....12
1.3. Fonction des membranes.....13

2. Rupture prématurée des membranes (RPM).....14

2.1. Définition.....14
2.2. Epidémiologie.....14
2.3. Mécanisme de rupture.....15
2.4. Le site de la rupture.....16
2.5. Les ruptures physiopathologiques.....16
2.5.1. Défaut de structure de la matrice.....16
2.5.2. Facteurs mécaniques.....17
2.5.3. Les facteurs hormonaux.....17
2.5.4. Le défaut d'accolement membranaire.....18
2.5.5. Le stress oxydatif.....18
2.5.6. Le décollement placentaire.....18
2.5.7. Les facteurs maternels.....18
2.5.8. L'infection/inflammation intra-utérine.....19
2.6. Diagnostic de la rupture des membranes.....20
2.6.1. Examen clinique.....20
2.6.2. Les tests diagnostiques.....21
2.6.3. L'échographie.....23
2.7. Evolution.....23
2.7.1. Histoire naturelle.....23
2.7.2. Complications gravidiques.....24
2.7.3. Complications maternelles.....25
2.7.4. Les risques pour l'enfant.....25

3. Prise en charge de RPM avant terme.....32

3.1. Attitude obstétricale.....32
3.1.1. Avant 22-23 SA.....33
3.1.2. A partir de 24-25 SA.....33
3.1.3. A partir de 30-32 SA.....34
3.1.4. A partir de 34 SA.....34
3.2. Antibioprophylaxie.....34
3.3. Corticothérapie anténatale.....35
3.4. Tocolyse.....36
3.5. Recommandations de « l'American College of Obstetricians and Gynecologists » (ACOG) (30).....36
3.6. Protocole de prise en charge des RPM au CHU de Nice.....37
3.6.1. A l'admission.....37
3.6.2. Prise en charge en fonction du terme.....37
3.6.3. Antibioprophylaxie.....38
3.6.4. Surveillance.....39
3.6.5. La chorioamniotite.....39

MATERIEL & METHODE.....40

1. Type d'étude.....40

2. Population étudiée.....40

2.1. Critères d'inclusion.....41
2.2. Critères d'exclusion.....41

3. Hypothèses de l'étude.....42

4. Critère de jugement principal.....42

5. Variables recueillies.....43

5.1. Les données maternelles.....43
5.2. Les données périnatales.....43
5.3. Données néonatales et post-natales.....44
5.3.1. La morbidité respiratoire.....44
5.3.2. La morbidité neurologique.....44
5.3.3. La morbidité infectieuse.....44
5.3.4. La morbidité digestive.....44
5.3.5. La morbidité cardiaque.....45
5.3.6. Les données concernant la mortalité.....45

6. Analyse statistique.....45

RESULTATS.....46

1. RPM versus MAP au CHU de Nice.....46

1.1. Description des populations.....46
1.1.1. Données maternelles (tableau I).....46
1.1.2. Données périnatales (tableau II).....51
1.1.3. Données néonatales et post-natales (tableau IV).....57
1.2. Etude du score composite de morbi-mortalité.....59
1.2.1. Score composite RPM versus MAP (figure 10).....60
1.2.2. Mortalité RPM versus MAP (figure 12).....61
1.2.3. Score composite en fonction de la durée de latence de la RPM.....62
(figure 13).....62
1.2.4. Survenue d'une infection IMF en fonction de la durée de la latence (figure 14) 64

2. Comparaison des populations RPM du CHU de Nice et de l'APHM Hôpital La Conception.....65

2.1. Description des populations.....65
2.1.1. Comparaison des données maternelles (Tableau V).....65
2.1.2. Comparaison des données périnatales (Tableau VI).....68
2.1.3. Comparaisons des données néonatales et post-natales (Tableau VIII).....73
2.2. Etude du score de morbi-mortalité.....75
2.2.1. Comparaison des populations en fonction du score de morbi-mortalité.....75
2.2.2. Comparaison des taux de mortalité (Figure 19).....76
2.2.3. Influence de l'âge gestationnel de RPM sur le score de morbi-mortalité (figure 20).....77
2.2.4. Influence de l'âge gestationnel de rupture sur la mortalité (figure 21).....78
2.2.5. Influence de l'âge gestationnel de rupture sur la survenue d'une IMF (figure 22).....78
2.2.6. Influence de l'âge gestationnel de naissance sur la survenue d'une DBP modérée à sévère (figure 23).....80

DISCUSSION.....81

1. Comparaison des résultats de la population RPM Nice à la population MAP Nice.....81

1.1. Comparaison des données maternelles.....82
1.2. Comparaison des données périnatales.....83
1.2.1. Comparaison RPM versus MAP.....83
1.2.2. Comparaisons des données périnatales au sein de la population RPM.....83
1.3. Comparaisons des données néonatales.....84
1.3.1. Morbidité respiratoire.....84
1.3.2. Morbidité cardiologique.....85
1.3.3. Morbidité digestive.....85

1.3.4. Morbidité neurologique.....85
1.3.5. Morbidité infectieuse.....86
1.3.6. Mortalité.....86
1.4. Comparaison du score composite de morbi-mortalité.....87
1.4.1. Score composite RPM versus MAP.....87
1.4.2. Comparaison du score composite en fonction de la durée de latence.....87
1.4.3. Survenue d'une IMF en fonction de la durée de la latence.....88

2. Comparaison des populations RPM du CHU de Nice et RPM de l'Hôpital Conception, Marseille.....88

2.1. Comparaison des données maternelle.....88
2.2. Comparaison des données périnatales.....90
2.3. Comparaison des données néonatales et post-natales.....91
2.3.1. Morbidité respiratoire.....92
2.3.2. Morbidité cardiaque.....93
2.3.3. Morbidité digestive.....93
2.3.4. Morbidité neurologique.....94
2.3.5. Morbidité infectieuse.....94
2.3.6. Mortalité.....95
2.3.7. Morbidité ophtalmologique.....95
2.4. Comparaison du score de morbi-mortalité.....95
2.4.1. Comparaison des populations en fonction du score de morbi-mortalité.....96
2.4.2. Influence de l'âge gestationnel de RPM sur le score de morbi-mortalité.....96
2.4.3. Influence de l'âge gestationnel de RPM sur la survenue d'une IMF.....97

3. Perspectives et Evolution des pratiques.....98

4. Limites de l'étude 100

CONCLUSION.....101

Index des Figures.....102

Index des Tableaux.....102

Références bibliographiques.....103

Annexes.....107

Résumé.....110

Serment d'Hippocrate.....111

Liste des abréviations

AG	Age gestationnel
APHM	Assistance des hôpitaux publics pédiatriques de Marseille
ARCF	Anomalie du rythme cardiaque fœtal
CRP	CRP: protéine C réactive
CMV	Cytomégalovirus
DAO	Diamine oxydase
DBP	Dysplasie bronchopulmonaire
E Coli	Escherichia coli
ECBU	Examen cytobactériologique urinaire
ECUN	Entérocolite ulcéro-nécrosante
ETF	Echographie transfontanellaire
FIRS	Fetal inflammatory response syndrom
GB	Globules blancs
HAD	Hospitalisation à domicile
HIV	Hémorragie intra-ventriculaire
IGFBP 1	Insulin-like growth factor-binding protein-1
IMF	Infection materno-fœtale
LMPV	Leucomalacie périventriculaire
MAP	Menace d'accouchement prématurée
MEC	Membrane extra-cellulaire
MFIU	Mort fœtal in utero
MMH	Maladie des membranes hyalines
MPP	Matrix métalloprotéinases
NK	Natural killer
PAMG-1	Pacental alpha 1-microglobulin
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PV	Prélèvement vaginal
RCF	Rythme cardiaque fœtal
RCIU	Restriction de croissance intra-utérine
RPM	Rupture prématuré des membranes
SA	Semaine d'aménorrhée
SDR	Syndrome de détresse respiratoire
SR	Sexe ratio
TIMPS	Tissues inhibitors of metalloprotéinases

INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) se définit comme la rupture franche de l'amnios et du chorion se produisant avant le début du travail quel que soit le terme de la grossesse. Le terme « prématuré » n'est pas lié à l'âge gestationnel mais à la rupture qui se fait avant le début de la mise en travail. La RPM peut survenir à tout âge de la grossesse et sa fréquence augmente avec l'âge gestationnel. On distingue la RPM avant terme, c'est-à-dire avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) survenant dans environ 2% à 3% des grossesses, et la RPM à terme survenant à partir de 37SA, qui est la plus fréquente, observée dans approximativement 8% des naissances (1). La RPM avant terme est responsable d'environ un tiers des naissances prématurés et explique 20% de la mortalité périnatale (2). Du fait de sa fréquence et de ses complications, la RPM avant terme demeure une question essentielle de la pratique obstétricale courante et sa prise en charge est loin d'être univoque. La période de latence est définie par l'intervalle de temps entre la rupture des membranes et la naissance. Pendant cette période, l'ouverture de la cavité amniotique expose la mère et son fœtus à un risque infectieux, quel que soit l'âge gestationnel. De plus, avant terme elle expose le fœtus aux risques de la prématurité. Malgré les progrès récent dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés, la RPM reste associée à une morbidité périnatale plus importante que d'autres causes de prématurité. Actuellement, la majorité des équipes a adopté une attitude expectative afin de diminuer l'incidence des complications de la grande prématurité. A l'inverse, certaines équipes proposent une stratégie de naissance prophylactique favorisant une naissance précoce car elles redoutent le risque infectieux. Devant une RPM avant terme, obstétriciens et pédiatres se trouvent donc face à une situation difficile où entrent en balance le risque infectieux et les conséquences de la grande prématurité.

L'objet de ce travail est de faire un état des lieux du devenir néonatal à court et moyen terme des nouveaux-nés prématurés après une RPM afin d'évaluer la part de morbidité spécifique de la RPM et de déterminer dans quelle mesure une attitude expectative influence cette morbidité.

PRE-REQUIS

1. DÉVELOPPEMENT ET STRUCTURE DES MEMBRANES AMNIOTIQUES

Les structures extraembryonnaires que sont le placenta et les membranes fœtales constituent une interface entre la mère et le fœtus. Elles sont composées de la juxtaposition de trois couches: l'amnios et chorion, tout deux d'origine fœtale, et la décidue d'origine maternelle. Elles constituent 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. La croissance des membranes est permanente au cours de la grossesse et son intégrité physique dépend essentiellement de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des composants de la matrice extra-cellulaire.

1.1. Embryologie des membranes amniotiques

Le phénomène complexe qui aboutit à la mise en place des trois couches constituant les membranes passe par la formation de deux cavités: la cavité amniotique et la cavité choriale. Puis deux phénomènes d'accolement vont se produire: l'accolement de la cavité amniotique et de la cavité choriale qui devient virtuelle, puis l'accolement choriodécidual (2).

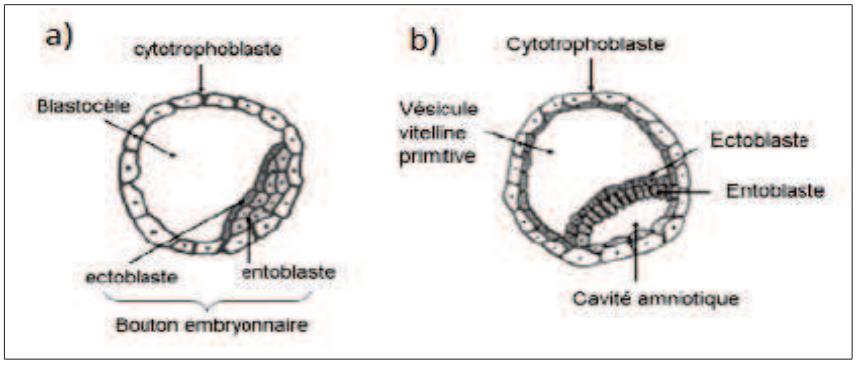
1.1.1. Formation de la cavité amniotique

Au sixième jour de gestation, au stade de blastocyste, l'oeuf est composé du bouton embryonnaire et d'une cavité limitée par le cytotrophoblaste (figure 1a).
Avant l'implantation, au 8ème jour de gestation, les cellules du bouton embryonnaire commencent à se différencier en deux feuillets: une couche externe, l'ectoblaste primaire et une couche interne, l'entoblaste primaire. Ces deux feuillets constituent le disque embryonnaire didermique. Les cellules de ce disque sont à l'origine de l'embryon proprement dit et d'une partie des membranes extraembryonnaires. Au 8ème jour, du liquide s'accumule dans l'épaisseur de l'ectoblaste creusant la cavité amniotique (figure 1b). Les cellules de

l'ectoblaste se différentient en amnioblastes, et vont recouvrir l'ensemble de la cavité amniotique.

Entre la quatrième et la huitième semaine de gestation, le disque embryonnaire se plie dans le sens céphalocaudal et dans le sens transversal. La cavité amniotique croît et s'enroule autour de l'embryon, ne respectant que le cordon ombilical (figure 2).

Figure 1: Embryologie des membranes fœtales : a) de 6-7 J b) de 8-10 J



1.1.2. Formation de la vésicule vitelline et de la cavité choriale

Une prolifération des cellules entoblastiques va tapisser la cavité limitée par le cytotrophoblaste pour former la vésicule vitelline primitive. Au douzième jour de gestation, une seconde vague de prolifération de l'entoblaste produit une nouvelle membrane qui refoule la vésicule vitelline primitive, et la nouvelle cavité formée est la vésicule vitelline secondaire. Au treizième jour de gestation, le développement de la vésicule vitelline secondaire s'accompagne de la disparition de la vésicule vitelline primitive.

Au milieu de la seconde semaine de gestation, 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 (figure 3a). Un tissu conjonctif lâche et acellulaire (appelé réticulum extraembryonnaire), produit par la membrane de Heuser et le cytotrophoblaste, s'accumule entre la vésicule vitelline et le cytotrophoblaste.

Dans ce mésenchyme extraembryonnaire apparaissent des cavités qui confluent et donnent naissance à une nouvelle cavité, la cavité choriale ou le coelome extraembryonnaire (Figure 3b). Cette cavité est reliée à la plaque choriale qui est composée de mésoblaste extra-embryonnaire et de cytrophoblastes. La cavité choriale 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.

Figure 2: A) Disque embryonnaire B) Plicature transversale. C) Plicature cranio-caudale (Embryologie Humaine Descriptive – WJ.Larsen – Edition De Boeck – 2003)

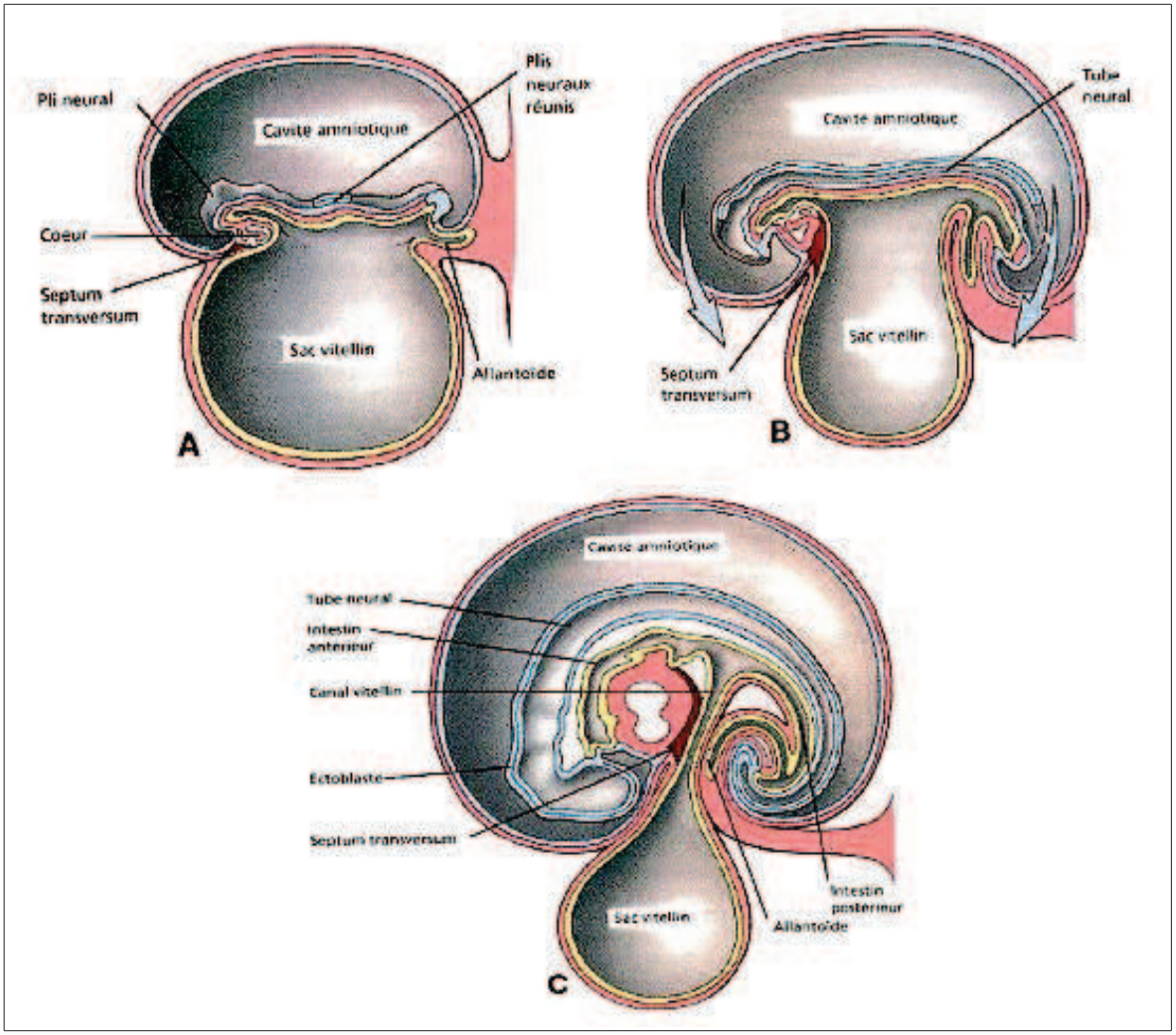
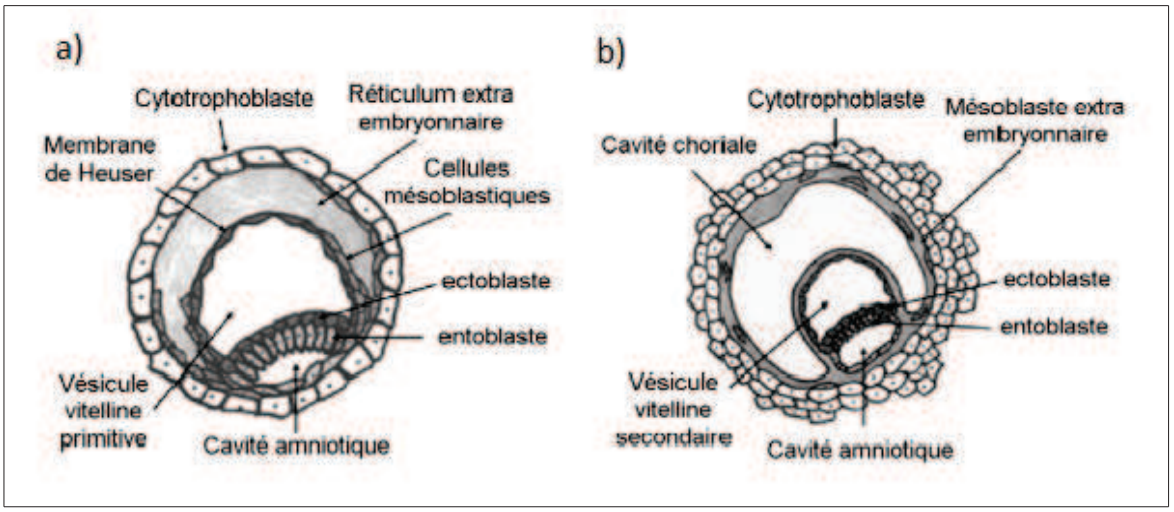


Figure 3a et 3b : Formation de la vésicule vitelline et de la cavité choriale



1.1.3. Les accolements membranaires

La mise en place des membranes en trois couches que sont l'amnios, le chorion et la décidue résulte de l'évolution des structures suivantes: la cavité amniotique, la cavité choriale et la décidue maternelle.

- **L'accolement de la cavité amniotique et de la cavité choriale**

Elle se fait entre la quatrième et huitième semaine de développement, lorsque l'embryon se plie dans le sens cranio-caudal et transversal. La croissance de la cavité amniotique étant beaucoup plus rapide que celle de la cavité choriale, la cavité amniotique finit par réduire progressivement la cavité choriale à une cavité virtuelle, et les deux feuillets mésoblastiques que sont l'amnios et le chorion s'accolent à la fin du premier trimestre (entre la 12ème et la 15ème semaine de gestation).

- **L'accolement chorio-décidual**

Durant la deuxième semaine de gestation, le blastocyste s'enfonce dans l'endomètre et son point de pénétration se referme progressivement et laisse un caillot obstruant le point d'entrée. Au douzième jour de gestation, l'épithélium utérin recouvre la totalité du caillot fibrineux.

La décidue ovulaire désigne la région superficielle de la muqueuse utérine qui s'est reconstituée après l'implantation et la décidue pariétale correspond à l'ensemble de l'endomètre qui n'est pas en rapport direct avec les tissus embryonnaires. L'accolement du chorion et de la décidue constitue la dernière étape de la formation des membranes. L'embryon bombe dans la cavité utérine et ainsi, la décidue ovulaire recouvrant le chorion se distend et s'amincit. Vers 22 semaines d'aménorrhées (SA), la diminution de l'apport sanguin entraîne la disparition de la décidue ovulaire. Le cytotrophoblaste constituant la couche la plus externe du chorion s'accole alors à la décidue pariétale.

1.2. Structures anatomiques, propriétés biomécaniques et fonction des membranes

1.2.1. Structure des membranes

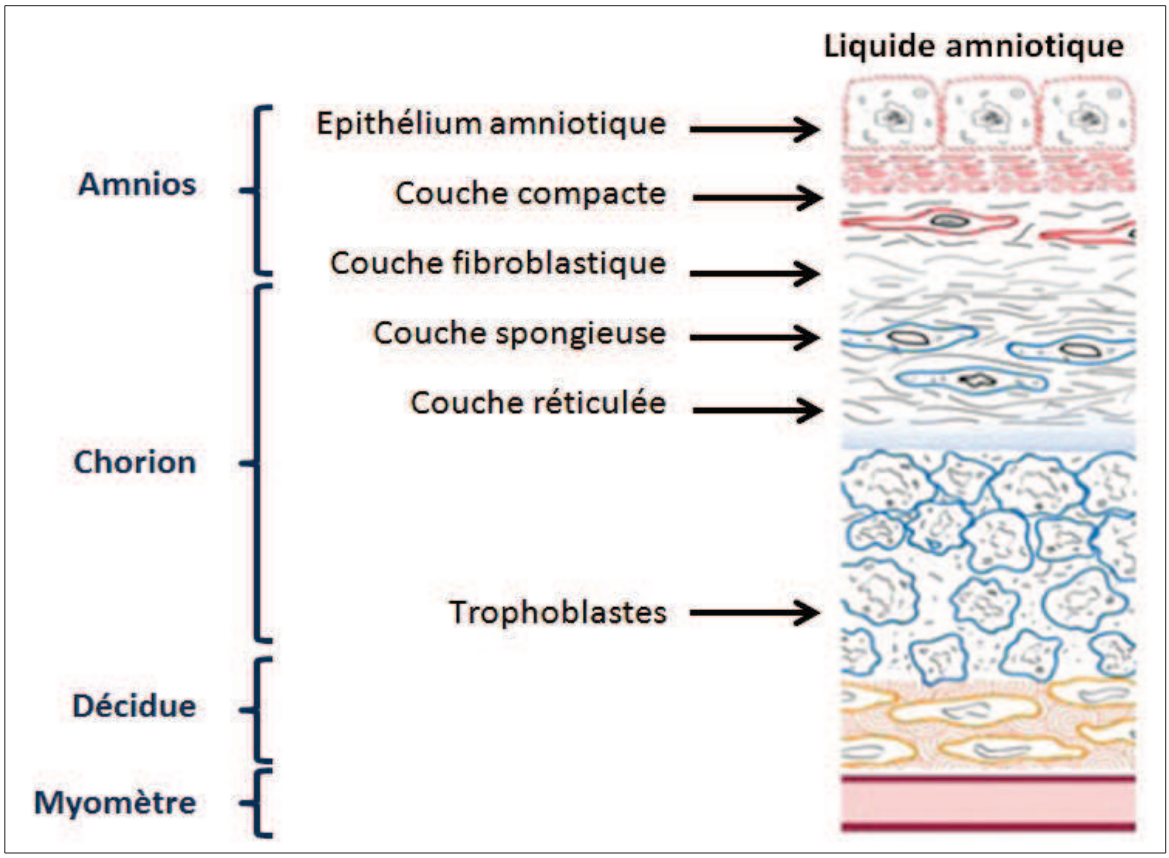
La cavité amniotique est donc délimitée, de dedans en dehors, par deux membranes que sont l'amnios et le chorion (Figure 4). Ces deux feuillets sont accolés et distincts histologiquement. Ces membranes ont une structure complexe, multistratifiée, avec une composition biochimique leur assurant un pouvoir expansif et une élasticité, permettant une croissance fœtale harmonieuse et une absorption des chocs. La structure des membranes est définitive au quatrième mois de gestation.

L'amnios, d'origine ectodermique, est la membrane la plus interne et présente une épaisseur de 0,08 à 0,12mm. Cette membrane se compose de cinq couches distinctes du versant fœtal au versant maternel: épithélium amniotique, membrane basale, couche compacte, couche fibroblastique et couche spongieuse. La couche spongieuse est un réseau fibrillaire fin et dispersé, composée de protéoglycanes hydratés. Elle va absorber l'essentiel des contraintes physiques supportées par les membranes. Elle constitue une zone de glissement entre amnios et chorion. L'amnios est six à neuf fois plus résistant à l'étirement que la couche sous-jacente, le chorion. Il est avasculaire et non innervé.

Le chorion, dérivé mésodermique composé de cellules trophoblastiques, présente une épaisseur de 0,4mm. Il comporte trois couches: la couche réticulaire, la membrane basale choriale et une troisième couche composée de cellules déciduales et de trophoblaste. Il est en

contact étroit avec la décidue: cette interface foeto-maternelle forme un enchevêtrement tel que le chorion et la décidue sont difficilement dissociables et sont alors désignés sous le terme de chorio-décidue. Cette interface est vascularisée, permet l'apport de nutriments de la mère vers le fœtus par diffusion et sert également de barrière immunologique entre les deux compartiments.

Figure 4: Structure des membranes fœtales (4)



1.2.2. Propriétés biomécaniques

Les membranes sont essentiellement constitués de protéines fibreuses et d'une matrice extra cellulaire (MEC) polysaccharidique de type protéoglycane. Les collagènes I, III, IV, V et VI sont les acteurs essentiels de cette structure qui comporte également d'autres composants tels que la laminine, l'élastine, la fibronectine, les intégrines et le plasminogène. La croissance

des membranes dépend principalement de la qualité de la MEC soumise à un équilibre fragile entre la dégradation et le renouvellement de ses constituants. Ce renouvellement constant est un processus physiologique très finement régulé, nécessaire pour permettre une adaptation à un volume croissant et à des tensions croissantes au cours de la grossesse. La dégradation des membranes est un phénomène physiologique observé tout au long de la grossesse, indispensable au renouvellement et à la croissance des membranes. Il repose sur deux mécanismes:

- La dégradation enzymatique du collagène au niveau de la MEC par les matrix métalloprotéinases (MPP), capables ainsi de dégrader les collagènes et les autres constituants (protéoglycanes, laminine). Elles fragilisent donc les membranes. 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 qui est elle-même associée à l'augmentation des cytokines, et par des facteurs mécaniques comme la tension exercée sur les membranes. Leurs « boucles de régulation » font intervenir de nombreux acteurs tels que l'activateur tissulaire du plasminogène. Leur action est inhibée par les tissues inhibitors of metalloproteinases (TIMPS).

- L'apoptose des cellules est un autre élément clé du maintien de l'intégrité des membranes. Elle 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). Globalement, la résistance des membranes va augmenter jusqu'à 20SA, se stabiliser jusqu'à 39SA et enfin décroître de façon spectaculaire.

1.3. Fonction des membranes

La fonction princeps des membranes est de retenir le liquide amniotique dans une cavité ajustable au flux de liquide généré par la croissance constante du fœtus et par ses mouvements. Les membranes sont soumises à deux contraintes principales: les étirements de la cavité amniotique et l'inertie relative du myomètre. Leur adaptation au stress physique va se faire grâce à leur limite élastique et va dépendre de leur MEC organisée en feuillets. Le

feuillet compact de l'amnios (contenant majoritairement du collagène de type I) est responsable de la force limite élastique des membranes et, par son organisation en treillis, va pouvoir s'allonger et s'affiner ou bien s'expandre avec une certaine limite intrinsèque. L'amnios repose sur une couche fibroblastique amorphe au contact de la couche spongieuse (riche en collagène de type III) et la présence de molécule d'eau au sein de cette structure va permettre d' absorber les chocs.

2. RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES (RPM)

2.1. Définition

La RPM correspond à toute rupture spontanée avérée des membranes survenant avant le début du travail, quel que soit le terme de la grossesse, et se définit comme la rupture franche de l'amnios et du chorion.
Le délai entre la rupture et le début du travail intervient dans cette définition et elle est dite prématurée si elle précède le travail de plus de 12h ou 24h selon les études, afin de ne pas inclure les ruptures précoces des membranes au début de la phase de dilatation. La rupture est considérée comme prolongée si elle dépasse 24h à 48h.
En pratique, il faut distinguer la RPM avant terme (<37 SA) de la RPM à terme (>37 SA).

2.2. Epidémiologie

A terme, près de 10% des patientes présentent une RPM alors qu'elles ne sont pas encore en travail. Avant 37 SA, une RPM survient pour 2 à 3% des grossesses soit chez prés de 25 000 patientes par an en France. Elle est responsable d'un tiers de la prématurité et de prés de 20% de la mortalité périnatale (5).
Le taux de grossesses compliquées par une RPM varie en fonction du terme de survenue de cette rupture. En effet, la majorité des RPM se produisent à terme, période où le délai entre la rupture et le début du travail est court. La RPM avant terme (< 37SA) et celle survenant avant 28SA concernent respectivement 0,5 à 7,2% et 0,1 à 0,7% de l'ensemble des accouchements (6).

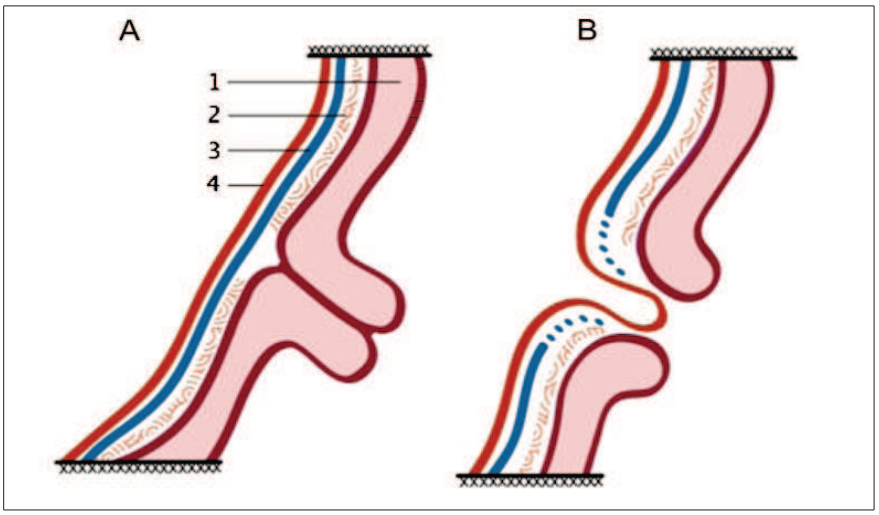
L’intervalle de latence entre la RPM et l’accouchement est inférieur à une semaine dans la plupart des cas en l’absence d’accouchement provoqué. La prématurité est donc quasiment constante et est associée à un risque de complications néonatales dont la fréquence dépend de l'âge gestationnel de naissance: décès, pathologies respiratoires et neurologiques, entérocolites ulcéronécrosantes, séquelles auditives ou visuelles (7).

2.3. Mécanisme de rupture

La déchirure des membranes correspond à une séquence d' événements comprenant:

- la distension des membranes avec perte d' élasticité ;
- la séparation de l'amnios et du chorion au niveau de la couche spongieuse ;
- la fracture du chorion ;
- la distension de l'amnios qui fait hernie par la déchirure du chorion ;
- et la rupture de l'amnios (figure 5).

Figure 5: Mécanisme de rupture des membranes



1 : col utérin ; 2 : décidue ; 3 : chorion ; 4 : amnios

La rupture a normalement lieu après le début des contractions. Le mécanisme de rupture des membranes à terme a longtemps été attribué à une diminution de la force limite élastique des

membranes, consécutive aux contractions utérines responsables d'étirements répétés. Mais dans 10% des accouchements à terme et dans 40% des accouchements prématurés, la rupture survient avant les contractions. L'augmentation de la pression intra amniotique sous l'effet des contractions utérines est donc insuffisante pour expliquer ce phénomène (5).
Tout au long de la grossesse, il existe un équilibre entre la dégradation et le renouvellement membranaire, assurant la solidité des membranes et l'adaptation à la croissance fœtale. Une modification de cet équilibre peut entraîner une fragilisation des membranes qui peut aboutir à leurs ruptures. Le mécanisme de rupture est d'origine multifactorielle et fait intervenir des causes mécaniques, environnementales, génétiques et biochimiques.

2.4. Le site de la rupture

La fragilisation membranaire aboutit à une solution de continuité membranaire avec écoulement de liquide amniotique par le col puis le vagin maternel. A partir de travaux sur des membranes à terme, il a été décrit des propriétés physiques hétérogènes des membranes avec mise en évidence d'une zone de fragilisation particulière au niveau du col, avant le début du travail. Mais pour les RPM avant terme, peu de données sont disponibles(8).
Dans les cas de rupture iatrogène comme après amniocentèse, avec une fréquence de RPM de 1%, le point de rupture a été décrit à distance du col et certainement en regard du point de ponction.

2.5. Les ruptures physiopathologiques

La maturation progressive et synchrone des tissus gestationnels à l'approche du terme va entraîner la fragilisation physiologique des membranes. Mais une perturbation de ce processus harmonieux va pouvoir entraîner une rupture prématurée des membranes. La rupture physiopathologique des membranes repose sur un mécanisme complexe. Différents facteurs peuvent être à l'origine de la cascade d'événement aboutissant à la rupture.

2.5.1. Défaut de structure de la matrice

Les atteintes du tissu conjonctif composant la MEC sont des facteurs de risques de RPM, comme dans le syndrome d' Ehlers Danlos entraînant des mutations des gènes du collagène et

un haut risque de naissance prématurée par RPM. Les déficits nutritionnels peuvent aussi être à l'origine d'une RPM, comme les carences en vitamine C qui par son pouvoir anti-oxydant stabilise les chaînes de procollagènes en forme réduite et dont la carence va fragiliser la MEC. Les carences en zinc et en cuivre, cofacteurs de nombreuses enzymes participant au le maintien de la MEC, peuvent intervenir aussi comme facteur fragilisant des membranes (4). Il n'existe à priori pas de prédisposition génétique à la RPM mais un polymorphisme de gènes impliqués dans la synthèse du collagène commence aujourd'hui a être appréciée comme facteur de risque RPM (5). Une étude a montré une association RPM et un polymorphisme particulier du promoteur du gène SERPINH1. Ce gène code pour la protéine hsp47, protéine chaperonne protégeant le procollagène immature (9).

2.5.2. Facteurs mécaniques

Un étirement mécanique des membranes fœtales lié à un volume trop important, comme dans les cas de grossesse multiple ou d'hydramnios, va entraîner une augmentation de production de prostaglandine et de MMP1 par les cellules amniotiques qui vont à leur tour entraîner des microfractures de la MEC et la rupture des membranes. Sept à 10% des grossesses gémellaires se compliquent d'une RPM avant terme (10).
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%. Le cerclage pour incompétence cervical en cours de grossesse est aussi un facteur de risque de RPM. L'examen au spéculum, le toucher vaginal, l'activité maternelle et les rapports sexuels pendant la grossesse n'augmenteraient pas le risque de rupture (11).

2.5.3. Les facteurs hormonaux

La progestérone joue un rôle majeur dans le maintien de la grossesse. Des essais randomisés récents ont montré le rôle de la progestérone dans la physiopathologie de la prématurité spontanée incluant la RPM et des travaux de recherche fondamentale ont mis en évidence une sécrétion de progestérone au niveau de l'amnios, du chorion et de la décidue. L'effet de la progestérone dans la prévention de la prématurité serait dû à ses propriétés anti-inflammatoires (2).

2.5.4. Le défaut d'accolement membranaire

L'accolement des différentes couches membranaires est une étape indispensable dans le développement des membranes et un défaut d'accolement complet est associé à la survenue de naissances prématurées, d'avortement spontané, voire de mort fœtale in utero. L'origine de ce défaut d'accolement demeure inconnu à ce jour (2).

2.5.5. Le stress oxydatif

Des facteurs toxiques tel que l'exposition au tabac, via la fumée du tabac qui contient des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène et du NO, peuvent entraîner une atteinte de la matrice du collagène et une consommation des antioxydants. L'exposition à la cocaïne pourrait être en lien avec des épisodes d'ischémie et de reperfusion, pouvant être à l'origine d'un stress oxydatif. Des facteurs nutritionnels tels que la carence en vitamine C et E participent à la rupture en favorisant le stress oxydatif également (5).
Les métrorragies du premier et du deuxième trimestre de la grossesse sont aussi 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. De plus, la présence de sang dans la cavité utérine augmente le risque infectieux en favorisant la croissance des micro-organismes pathogène.

2.5.6. Le décollement placentaire

En se décollant, le placenta provoque à l'interface chorio-déciduale une hémorragie locale induisant une cascade de la coagulation, avec augmentation de la thrombine et de la plasmine qui active les MMPs. De plus, la présence de sang dans l'espace chorio-décidual favorise le développement microbien, aggravant les phénomènes pro-inflammatoires.

2.5.7. Les facteurs maternels

a. Antécédents obstétricaux

Il n'existe pas de lien évident entre la parité, les fausses couches spontanées et les RPM avant

terme. Par contre, les antécédents de RPM lors des grossesses ultérieures augmentent le risque de récurrence de RPM de 16 à 32% alors qu'il est de 4% chez les femmes sans antécédents d'accouchement compliqué (11). La béance cervico-isthmique constitutionnelle ou acquise semblerait constituer un des principaux facteurs étiologiques de RPM avant terme. L'existence d'une malformation utérine ou d'une hypoplasie suite à une exposition in utero au Distilbène® constitue aussi un facteur de risque décrit (1).

b. Antécédents personnels

Un certain nombre de facteurs de risques est rapporté, en particulier dans les RPM avant terme, mais ils ne diffèrent pas de ceux retrouvés en cas de prématurité spontanée (12). Les conditions socio-économiques défavorables (femmes seules, faible niveau socio-économique, faible niveau d'étude, femmes noires américaines), la consommation de tabac et autres drogues, la malnutrition et un indice de masse corporel faible au moment de la conception constituent des facteurs de risques décrits (1).

2.5.8. L'infection/inflammation intra-utérine

L'infection est apparue depuis une vingtaine d'années comme un facteur important de la pathogénie de la RPM, en particulier dans les RPM avant terme. Plusieurs études ont montré que certaines patientes présentant une RPM avaient d'emblée une infection infraclinique, alors qu'une infection du liquide amniotique et une chorioamniotite histologique n'étaient retrouvées que dans la moitié des cas chez ces patientes. Plus la RPM est précoce, plus il semble que l'infection joue un rôle important. Les facteurs infectieux jouent un rôle prépondérant dans l'expression des MMP ou d'autres enzymes dégradant la MEC: les protéases produites par les bactéries et les toxines bactériennes ont été proposées comme agents causals de la RPM. Cependant, alors que l'infection bactérienne pourrait initier le mécanisme de rupture, il semble que ce soit la réponse inflammatoire de l'hôte qui soit véritablement responsable de celle-ci (4).

L'infection intra-utérine peut être d'origine diverse et survient selon les quatre modes suivants:

- La voie cervico-vaginale par ascension de germes à travers le col utérin. La contamination fœtale par voie ascendante est la plus classiquement observée. Le processus débute par un déséquilibre de la flore vaginale et cervicale avec diminution des lactobacilles et de la

production d'acide lactique, inhibiteur de la croissance des germes pathogènes. Il en résulte ainsi une multiplication anormale des germes aérobies et anaérobies qui peuvent ensuite contaminer l'espace chorio-décidual induisant une réaction inflammatoire locale. La contamination va se poursuivre jusqu'à la cavité amniotique par passage transmembranaire des micro-organismes. Enfin, à partir du liquide amniotique infecté, le fœtus peut être contaminé par ingestion ou inhalation de liquide amniotique.

Les infections cervico-vaginales telles que la vaginose bactérienne, les infections à *Trichomonas Vaginalis*, à *Chlamydia Trachomatis*, au 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 40% des cas (13).

Deux hypothèses existent quant au lien existant entre RPM et infection amniotique. La première pose la RPM comme étant 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. En effet, il a été montré que des lésions histologiques de chorioamniotite précédaient la rupture des membranes ou étaient détectées quelques heures plus tard. Enfin, la présence de signe de sepsis chez le nouveau-né dès la naissance démontre qu'un processus infectieux précède souvent de quelques heures la rupture des membranes avant terme (14).

- La voie hématogène par transmission transplacentaire semble la plus rare.

- La voie péritonéale par contamination par les trompes de Fallope à la suite d' une infection intra péritonéale.

- La voie transutérine à la suite d'un geste invasif tel qu'une amniocentèse.

2.6. Diagnostic de la rupture des membranes

2.6.1. Examen clinique

La rupture de membranes entraîne un écoulement vaginal de liquide amniotique, qui survient de façon soudaine en dehors du travail, le plus souvent sans signe d' alerte. Le diagnostic est évident dans 90% des cas lorsque l'écoulement est franc, abondant et continu, accru par la mobilisation du fœtus (signe de Tarnier) ou les mouvements maternels. Quelquefois

l'écoulement est moins abondant voir intermittent, pouvant prêter à confusion avec des pertes d'urine ou des pertes cervicovaginales. Dans la majorité des cas, le liquide est clair, d'odeur fade, mais peut parfois être méconial, mêlé à des particules de vernix ou sanglant.
L'examen clinique pratiqué avec un spéculum stérile et non lubrifié permet de visualiser le liquide qui s'écoule du col et finit par baigner la valve postérieure et le cul-de-sac vaginal. Il permet donc de confirmer le diagnostic dans la majorité des cas, de voir si le col est ouvert ou fermé, et élimine une procidence du cordon ou d'un membre. Il permet également de réaliser les prélèvements à visée diagnostique et bactériologiques. Le risque de faux négatifs de l'examen au spéculum a été estimé à 12% dans une population suspecte de RPM (5).
Le toucher vaginal est actuellement déconseillé en dehors du travail, apportant peu d'éléments supplémentaires par rapport à l'examen au spéculum. Il augmenterait le risque infectieux selon certains auteurs et, dans les ruptures avant terme, il a été démontré qu'il diminuait la durée de la phase de latence (1).

2.6.2. Les tests diagnostiques

Si la rupture est cliniquement évidentes, les tests diagnostiques semblent avoir peu d'utilité mais ils ont un intérêt lorsqu'il existe un doute pour affirmer ou infirmer le diagnostic. Plusieurs tests ont été proposés mais il n'y a pas actuellement de méthode dont la fiabilité soit absolue et certains examens présentent une mauvaise sensibilité dans les RPM précoces.
Le test à la nitrazine (Amnicator®) est l'examen le plus pratiqué en première intention aux Etats-unis. Il mesure le pH cervicovaginal par méthode colorimétrique sur bandelette. La présence de liquide amniotique au niveau vaginal modifie le pH normal (pH 5-6) vers des valeurs plus élevées (6,5-7,5) et cette alcalinisation fait virer l'indicateur coloré. Ce test a une sensibilité rapportée de 73 à 91%, une réponse immédiate ainsi qu'un faible coût. Néanmoins, le taux de faux positifs est élevé (environ 20%) pouvant faire poser à tort le diagnostic de RPM. Toute alcalinisation du prélèvement (antiseptique, mucus, sperme, sang, urines alcalines, infections vaginales) va induire des faux positifs.
Historiquement, trois autres types de tests ont été proposés: le test d'évaporation (persistance d'un résidu blanchâtre en cas de liquide amniotique), le test de cristallisation ou Fern test (structures en feuilles de fougères en cas de liquide amniotique) et des tests de mise en évidence des cellules ou des squames fœtales par coloration au sulfate de bleu de Nil, au pinacyanole 0,25 %, ou à l'éosine aqueuse. Plus récemment, des tests ont été développés sur

la mise en évidence d'un marqueur biologique. Le marqueur idéal se définit comme une molécule strictement spécifique du liquide amniotique, présente à tous les âges gestationnels, de dégradation lente et facilement détectable y compris à de faibles concentrations. De nombreux marqueurs ont été étudiés: la diamine oxydase (DAO), l'alphafoetoprotéine, la fibronectine fœtale, la sous-unité béta de l'hormone gonadotrophine-chorionique, la prolactine, l'urée, la créatinine, la thyroxine et les lactates. Mais pour la plupart d'entre eux aucun test commercial n'a été développé dans l'indication spécifique du diagnostic de la RPM. Les tests actuellement disponibles reposent tous sur la détection de l'insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) et de la placental alpha 1-microglobulin (PAMG-1).

La DAO est une enzyme synthétisée par le placenta, présente dans le liquide amniotique à partir de 20SA. Son dosage étant réalisé par technique radioanalytique en laboratoire spécialisé, avec une disponibilité limité, 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 faux positif car la DAO circule dans le sang maternel.

La mise en évidence de fibronectine fœtale dans le canal cervical peut également être un test diagnostic de RPM. Il existe des kits de dépistage rapide immunoenzymologique qui ont une sensibilité de 84% et une spécificité de 83%. 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).

L'IGFBP-1 est synthétisée par la décidue et le foie fœtal. Elle est présente dans le liquide amniotique 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. Elle est détectable par méthode immunochromatographique à l'aide de bandelette (« Actim-Prom ®»). La sensibilité de ce test est de 95 à 100% et la spécificité de 93 à 98%. Sa sensibilité, sa spécificité ainsi que son faible coût en font le meilleur marqueur actuel (5).

La mise en évidence de la PAMG-1 dans les pertes vaginales par un test immunochromatographique est également proposée (Amnisure test®). Sa concentration est élevée dans le liquide amniotique alors qu'elle est faible dans le sang et les sécrétions vaginales et le test, réalisé au lit de la patiente, permet d'obtenir des résultats en 10 minutes avec une sensibilité excellente de l'ordre de 99% et une spécificité proche de 100%. Les faux

négatifs sont exceptionnels et seraient observés lorsque l'échantillon est prélevé plus de 12 heures après la rupture. Ce test paraît fiable à tout âge de la grossesse mais ces résultats prometteurs nécessitent d'être confirmés par d'autres études.

2.6.3. L'échographie

L'échographie fœtale ne permet pas de faire le diagnostic de RPM de façon certaine et ne permet pas de lever le doute induit par l'oligoamnios spontané en fin de grossesse ou par la possible persistance d'une quantité de liquide quasi normale après rupture (5). Cependant elle apporte des éléments importants pour la conduite à tenir. Pour évaluer la quantité de liquide, deux méthodes sont habituellement utilisées (1):

- La mesure de la citerne la plus large, qui repose sur la mesure du diamètre vertical de la plus grande citerne amniotique: la valeur normale est comprise entre 3 et 8 cm. Un oligoamnios est retenu lorsque la mesure est inférieure à 1, 2, ou 3 cm selon les auteurs ;
- La mesure de l'index amniotique, qui résulte de la somme des mesures verticales des citernes dans les quatre quadrants de l'utérus. La quantité de liquide est considérée comme normale si l'index est compris entre 8 et 18 cm. Si l'index est inférieur à 5 cm, il s'agit d'un oligoamnios. Entre 5 et 8 cm, le liquide est considéré comme peu abondant. L'anamnios est la forme extrême définie par l'absence de citerne mesurable.

Dans les ruptures très précoces, l'anamnios est un facteur de mauvais pronostic et serait associé à à une plus grande fréquence de complications néonatales, en particulier de détresse respiratoire et à une durée plus courte de la phase de latence (1).

2.7. Evolution

2.7.1. Histoire naturelle

Après RPM, la durée de la période de latence est extrêmement variable selon les patientes et est d'autant plus longue que la rupture a lieu précocement dans la grossesse.

A proximité du terme, le taux de travail spontané dans les 24 heures qui suivent la RPM peut atteindre 90%. Une étude internationale prospective multicentrique termPROM dirigée par Hannah et al en 1996, a réuni 5041 patientes avec RPM à terme. Dans le groupe de 2524 patientes destinées à un déclenchement différé de 4 jours, un travail spontané est survenu en cours d'expectative dans près de 75% des cas. Dans la cohorte française DOMINOS regroupant 598 cas de RPM entre 24 et 34SA, Pasquier et al. objectivaient 58% de naissances dans les 72 premières heures. D'autres études rapportent un taux de naissance dans la semaine suivant la RPM de 75%. Dans le bras expectative de l'essai hollandais PPROMEXIL recrutant des RPM entre 34 et 37 SA survenues depuis plus de 24 heures, 66% sont entrées en travail spontanément avant d'atteindre 37SA (5). Il est admis qu'avant terme en moyenne 50 à 60% des patientes entrent en travail dans les jours suivants la rupture.

2.7.2. Complications gravidiques

Il existe un risque important de présentation non céphalique surtout en cas de RPM précoce à une période où le fœtus n'a pas encore effectué sa version. A 32SA, 10 à 30% des fœtus sont encore en présentation podalique et dans les rares cas de présentation transverse, la RPM peut induire une procidence du bras. Les taux de césariennes dans les RPM avant terme sont particulièrement élevés: de 17 à 72% selon les études. Certains auteurs concluent à un risque de césarienne près de 5 fois supérieur à celui rapporté dans la prématurité sans RPM (8). En plus de la présentation non céphalique, les arguments avancés pour expliquer ces chiffres sont divers: césarienne prophylactique pour ne pas faire subir le travail à un enfant prématuré, surtout s'il est de petit poids, césarienne en urgence dans les cas de procidence du cordon, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF), de suspicion d'infection maternofœtale ou d'hématome rétroplacentaire. Une césarienne réalisée dans un contexte de prématurité ne reste pas sans conséquence pour l'avenir obstétrical de la mère. L'absence de segment inférieur peut conduire à réaliser une hystérotomie corporéale avec les risques ultérieurs d'anomalie d'insertion placentaire, de rupture utérine, et de césarienne itérative. Ces complications à long terme se surajoutent aux complications immédiates des césariennes, notamment thromboemboliques et hémorragiques (5).

Les complications cordonales telles que la procidence ou la compression, responsables d'ARCF sont classiquement augmentées mais restent néanmoins faibles, et sont surtout liées aux accouchements prématurés et aux présentations non céphaliques.

Le risque de décollement placentaire est également augmenté. Le risque d'hématome rétroplacentaire survient chez 5 à 6,3% des grossesses avec RPM. Il existe aussi un risque de rétention placentaire compliquant environ 12% des RPM du deuxième trimestre (6).

2.7.3. Complications maternelles

Quel que soit le terme de la RPM, l'infection de la cavité ovulaire ou chorioamniotite est une complication redoutée des cliniciens. Cette infection apparaît d'ordinaire secondairement à la RPM en raison d'une colonisation par voie ascendante. Parfois, elle précède la RPM et participe à la fragilisation des membranes. Les germes les plus fréquemment rencontrés dans l'infection intra-amniotique sont ceux de la filière génitale: les mycoplasmes (60%), *Escherichia Coli* (15-20 %), *Proteus Mirabilis* (10-15%), Staphylocoque coagulase negatif (5-10%), *Candida Albicans* (5-10%), Streptocoque B (5-10%). Les critères diagnostiques de cette infection ne sont pas uniformes selon les auteurs, mais on retient la présence d'un ou plusieurs signes suivants: contractions utérines, hyperthermie, hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm3, tachycardie maternelle et/ou fœtale, utérus douloureux à la palpation, liquide amniotique fétide (5).

L'incidence de la chorioamniotite est d'autant plus élevée que l'âge de la rupture est plus bas. Dans les ruptures avant terme, les taux rapportés sont compris entre 13 et 60%. A terme, la fréquence de la chorioamniotite est plus faible mais le risque augmenterait avec la durée de la phase de latence. Les taux rapportés varient de 1 à 7% (1).

Les complications maternelles graves, autrefois fréquentes, septicémie et choc septique notamment, ont également été rapportées dans les RPM avant terme mais elles sont devenues plus rares depuis l'antibiothérapie prophylactique: moins de 1% (6).

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

2.7.4. Les risques pour l'enfant

a. Mortalité périnatale

L'âge gestationnel de la RPM est bien corrélé à la mortalité périnatale (15), (16), (17). Actuellement, la RPM après 24SA a peu d'influence sur le taux de mortalité, à âge gestationnel égal. Plusieurs périodes vont être distinguées selon le moment de la rupture.

Avant 24SA, le fœtus est rarement viable et en cas de RPM, le pronostic fœtal est réservé. Les ruptures survenant avant 20SA sont de très mauvais pronostic avec un taux de mortalité variant de 60 à 93%, et l'évolution spontanée est très souvent celle de la MFIU. Le pronostic des RPM survenant entre 20 et 24SA est sombre, avec un taux de mortalité variant de 78 à 90% selon les séries. Le taux de mortalité diminue pour les ruptures survenant après 24SA et varie de 25 à 70% entre 24 et 26SA (6).

Le meilleur indicateur pronostique reste l'âge gestationnel à l'accouchement: la littérature rapporte des taux de mortalité allant de 88-100% si l'accouchement se produit entre 21 et 23 SA, 50-64% entre 23-25 SA, 10-12% entre 26-28SA (6). De nombreuses études rapportent que la mortalité périnatale et néonatale après une RPM n'est pas plus élevée que dans les autres causes de prématurité et ne retrouvent pas d'association entre la RPM avant terme et la mortalité néonatale chez des enfants prématurés (18), (19). Seules les RPM prolongées (>7j) avec oligoamnios semblent associées à un excès de mortalité significatif, comparées aux RPM non compliquées ou aux autres causes de prématurité (20).

b. La prématurité

La prématurité, par mise en route spontanée du travail, est la première complication des RPM avant terme. La probabilité d'accouchement dans la semaine qui suit la RPM est de 60% avant 29SA, 80% à 29-32SA et 90% à 33-36SA (6). L'accouchement survient dans le mois qui suit la rupture dans près de 80% des RPM du second trimestre de grossesse (chez les femmes pour lesquelles un traitement conservateur était envisagé). La RPM avant terme expose donc en priorité à la prématurité et ses conséquences.

Le degré de prématurité est conditionné par l'âge gestationnel auquel survient la RPM 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 24SA, la latence moyenne est de 14 jours pour Muris et al (21), de 21,5 jours (1 à 161 jours) pour Bengston et al (22), et de 39 jours +/-24 (3 à 89 jours) pour Xiao et al (23). Plus la rupture a lieu à un âge gestationnel avancé, plus le délai de latence est raccourci: la latence moyenne est supérieure à 20 jours pour les ruptures survenant aux alentours de 20SA et égale à 2,8 jours pour les ruptures survenant à 28SA (17).

c. Les infections néonatales

En cas de RPM, le risque d'infection néonatale est augmenté quel que soit l'âge gestationnel et représente, avec la prématurité, la principale complication néonatale de la RPM avant terme. Les infections précoces débutants dans les 72 premières heures de vie sont presque exclusivement toutes d'origine maternofœtale. Le risque augmenterait avec un âge gestationnel de naissance bas, l'augmentation de la durée de la phase de latence, le portage maternel de streptocoque B et la présence chez la mère d'une chorioamniotite. La survenue d'une chorioamniotite augmente la fréquence des détresses respiratoires, des pathologies pulmonaires infectieuses (pneumopathies, alvéolites), des entérocolites ulcéronécrosantes, des leucomalacies périventriculaires et des hémorragies intracrâniennes. Le rôle délétère des médiateurs de l'inflammation semble maintenant bien documenté. Le contexte infectieux implique une antibiothérapie néonatale plus fréquente, parfois associée à une surveillance en unité de soins intensifs. A l'extrême, un sepsis néonatal sévère peut être responsable d'une défaillance multi-viscérale létale. Les principaux germes rencontrés dans les infections néonatales précoces sont Streptocoque B (40-60%) et les entérobactéries dont *Escherichia Coli* (20-30%) (5). La fréquence des infections néonatales est estimée entre 4 et 29% chez les enfants nés prématurément après une RPM. Pour beaucoup d'auteurs, le risque d'infection néonatale est 2 à 3 fois plus élevé lors d'une RPM qu'en son absence: 39% contre 19% (<28 SA), 17% contre 6% (28-30SA), 5% contre 2% (31-33SA), 3% contre 2% (34-36SA), 1% contre 0,5% (≥ 37SA). La durée de la rupture intervient aussi dans le risque infectieux avec pour Korbaje de Araujo un risque d'infection multiplié par 2,7 (p=0,06) après une RPM de plus de 24 heures (24).

d. Le syndrome inflammatoire fœtal réactionnel

La RPM peut induire chez le fœtus une réaction inflammatoire cellulaire et humorale qui l'expose à des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires. Le syndrome « fetal inflammatory response syndrom » (FIRS) des auteurs anglo-saxons peut être responsable de complications néonatales graves surtout chez les grands prématurés.

Sur le plan neurologique, plusieurs études cliniques ont permis d'établir un lien entre l'incidence des hémorragies intraventriculaires, les lésions de la substance blanche et un contexte d'infection ou d'inflammation in utero. Cependant, le mécanisme de survenue des lésions n'est pas élucidé. Le FIRS ne paraît pas être susceptible à lui seul de créer des lésions puisque tous les enfants exposés in utero ne sont pas atteints. L'association à une hypoxie ante

ou per-partum paraît agir en synergie.
Sur le plan respiratoire, il est également bien démontré que le FIRS a un impact important sur la croissance et le développement du poumon. Il entraîne une augmentation de la maturation avec diminution du risque de maladie des membranes hyalines. Mais il a en revanche des effets délétères avec altération parfois majeure du développement alvéolaire et vasculaire pouvant persister plusieurs semaines. Il en résulte un risque augmenté de dysplasie bronchopulmonaire (DBP).

e. Les atteintes respiratoires

La date de 22-24SA paraît marquer un tournant décisif dans le pronostic des RPM. De 17 à 24SA, le poumon est en phase de croissance canaliculaire. 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 la naissance. Durant la vie fœtale, les alvéoles ne sont pas collabées et contiennent un liquide produit par les pneumocytes de type II qui est le liquide pulmonaire. Ce liquide est éliminé par voie trachéale vers la cavité amniotique puis est dégluti par le fœtus. Proche du terme théorique, la quantité de ce liquide pulmonaire correspond au volume de la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire. L'orifice glottique freine l'évacuation du liquide pulmonaire provoquant un gradient de pression entre la trachée et la cavité amniotique. Le fœtus présente des mouvements ventilatoires très précocement pendant la gestation, consistant en une contraction diaphragmatique et une ouverture glottique. La présence du liquide pulmonaire est indispensable à la croissance et au développement du poumon fœtal. C'est le degré d'expansion pulmonaire qui en est le déterminant majeur par modification de la contrainte pariétale sur le tissu pulmonaire: la réduction du volume pulmonaire interrompt sa croissance.
Les causes potentielles de détresses respiratoires après une RPM sont multiples et parfois intriquées. Trois mécanismes indépendants concourent à altérer la fonction pulmonaire: maladie des membranes hyalines du fait de la prématurité, mauvaise adaptation à la vie extra utérine par hypoplasie pulmonaire, et DBP du fait du FIRS.

- **L'hypoplasie pulmonaire**

La RPM est fréquemment responsable d'un oligoamnios voir d'un anamnios. L'oligoamnios est associé à une diminution de la pression intra-amniotique et à une augmentation de la pression intra-pulmonaire s'expliquant par le fait que la paroi utérine comprime directement le thorax en cas d'oligoamnios. De plus, en l'absence de liquide amniotique, la paroi utérine accentue la flexion du fœtus ce qui entraine une compression abdominale et une élévation du diaphragme. Il apparaît donc une augmentation du gradient pression intra-trachéale/pression intra-amniotique ce qui accélère la fuite glottique du liquide pulmonaire. L'ensemble de ces phénomènes concoure à réduire l'expansion du poumon fœtal, sa croissance et son développement. Ceci explique que la RPM est associé à un risque accru d'hypoplasie pulmonaire caractérisé par une une diminution du nombre d'alvéoles et de capillaires pulmonaires. Plus rare que les autres pathologies pulmonaires, l'hypoplasie pulmonaire est une complication grave de la RPM avant terme. L'âge gestationnel de la RPM, sa durée et le volume du liquide amniotique sont les principaux déterminants de l'hypoplasie pulmonaire. De 13 à 60% dans les RPM avant 26SA, elle est exceptionnelle après 28SA. L'hypoplasie pulmonaire représente surtout une cause importante de décès dans les RPM du second trimestre de la grossesse: 13 à 78% des décès néonataux sont attribués à l'hypoplasie pulmonaire. Elle est considérée comme une complication spécifique des RPM très précoces (≤ 26SA), prolongées, le plus souvent associées à un oligoamnios (1), (25).

- **Conséquences pulmonaires du syndrome inflammatoire fœtal réactionnel**

La RPM expose à un risque d'infection et peut elle même être secondaire à l'infection. Cette infection induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires responsable du FIRS. Il est bien démontré actuellement que le FIRS à un fort impact sur la croissance et le développement pulmonaire pré et post-natal. Il entraîne une accélération de la maturation pulmonaire et la synthèse du surfactant, réduisant ainsi le risque de maladie des membranes hyalines (MMH). Mais il a en revanche des effets délétères avec altération parfois majeure du développement alvéolaire et vasculaire (inhibition de l'alvéolisation et du développement microvasculaire) pouvant persister plusieurs semaines. Il en résulte un risque augmenté de DBP.

A coté du FIRS, la RPM augmente le risque de sepsis vrai entrainant une détresse respiratoire souvent sévère associée à une défaillance multiviscérale à la naissance où dans les heures qui suivent.

- **Conséquences respiratoires de la prématurité**

La RPM est une cause majeure de prématurité et malgré l'accélération de la maturation pulmonaire induite par la séquence inflammation/infection, le poumon des enfants nés prématurément est particulièrement vulnérable à de multiples agressions telles que l'hyperoxie, l'intubation, le barotraumatisme, la corticothérapie ou l'inflammation. De plus, indépendamment des facteurs décrits précédemment, la RPM augmente le risque de survenue de DBP par le biais de la prématurité qu'elle induit (25). La DBP chez les nouveau-nés prématurés extrêmes est une cause importante de mortalité et morbidité. Le diagnostic est clinique ; il repose sur l'existence d'une oxygénodépendance soit à 28 jours de vie, soit à 36SA selon la définition choisie. La classification actuelle de la BDP distingue les formes légères, définies par un arrêt de l'oxygénothérapie entre 28j et 36 semaines d'âge corrigé, les formes modérées par une FiO2 inférieure à 30% à 36SA, les formes sévères par une FiO2 supérieure à 30% à 36 semaines d'âge corrigé (26). Les facteurs favorisants peuvent être postnataux (infection néonatale, hauts besoins en oxygène et ventilation mécanique) mais également anténataux (chorioamniotite).

La fréquence du syndrome de détresse respiratoire (SDR) est estimée entre 30 et 60% chez des enfants prématurés nés après une RPM. Elle est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de naissance. La DBP survient chez 10 à 68% des enfants nés prématurément après une RPM. Les résultats rapportés dans la littérature sur l'association entre la RPM avant terme et les complications respiratoires sont discordants (6) de part la diversité des populations concernées, les stratégies d'ajustement (prise en compte ou non de l'âge gestationnel et de la corticothérapie anténatale) et les caractéristiques médicales des groupes comparés. Des variations peuvent aussi être attendues selon que la RPM survient ou non dans un contexte infectieux. De nouvelles investigations sont nécessaires afin d'évaluer avec précision les conséquences pulmonaires liées à une RPM.

f. Les atteintes neurologiques

Les lésions cérébrales et les troubles du développement neuro-comportemental restent des complications majeures chez les enfants prématurés et particulièrement en cas de RPM. Des hémorragies intraventriculaires peuvent être observées plus fréquemment chez les grands prématurés. Les hémorragies non parenchymateuses (grade I et II de Papile) sont classiquement de bon pronostic lorsqu'elles sont isolées, mais peuvent être à l'origine de troubles cognitifs. Les hémorragies de grades III et IV avec atteinte parenchymateuse sont de

pronostic réservé. Les lésions de la substance blanche (dont la leucomalacie périventriculaire (LMPV)) sont la principale cause de déficience motrice chez l'enfant. La fréquence des hémorragies intra-ventriculaires (HIV) varie de 11 à 18 % selon les études. Cependant, des études récentes montrent que la fréquence des HIV n'est pas plus élevée après une RPM que dans les autres causes de la prématurité. La littérature ne permet donc pas de considérer la RPM avant terme comme un facteur de risque plus spécifique des HIV que les autres causes de prématurité (6). Le rôle de la RPM et de l'infection maternofœtale comme facteurs de risque majeurs dans le développement de la LMPV ou plus largement de lésion de la substance blanche immature chez les enfants prématurés a été confirmé par plusieurs études cliniques. La LMPV est une nécrose de la substance blanche localisée aux angles externes des ventricules latéraux. Les phénomènes inflammatoires sont susceptibles via différents mécanismes d'aboutir à la mort cellulaire neuronale et/ou gliale à un stade de développement de grande vulnérabilité pour le cerveau immature. En effet, des étapes cruciales aboutissant à la maturation des astrocytes et oligodendrocytes surviennent simultanément au pic de vulnérabilité de la substance blanche en cas de FIRS. La libération de cytokines est a la fois systémique, réalisant le syndrome inflammatoire fœtal, et locale par activation de macrophages cérébraux (14).

g. Les déformations du squelette fœtal et les anomalies du faciès

Les déformations et/ou contractures des membres (malposition des pieds, des genoux et des hanches) et les anomalies de la face (séquence de Potter: implantation basse des oreilles, hypertélorisme, microrétrognatisme, nez aplati) sont habituellement considérées comme une conséquence de la RPM avant terme, mais d'importantes variations de fréquence sont observées selon les études. Elles surviennent dans un contexte particulier associant RPM du second trimestre, prolongée et oligoamnios. Dans ce cas de figure, on estime la fréquence des déformations des membres entre 8 et 46% (6). Dans la série de Rotschild, rapportant 20,4% de déformations squelettiques, la constitution de ces déformations est associée à a sévérité de l'oligoamnios et à la durée de la latence, et non à l'âge gestationnel à la rupture (27).

h. Autres comorbidités

Aux risques de RPM s'ajoutent ceux de la grande prématurité. Les cas rapportés

d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) sont superposables dans la littérature, aux alentours de 4-5%. La rétinopathie de stade III ou IV a une fréquence variable dans la littérature, de 2 à 8% (28), (29).

i. Bilan des comorbidités liées à la RPM

La RPM augmente le risque d'infection néonatale quel que soit l'âge gestationnel à la naissance. La RPM avant terme expose à toutes les complications de la prématurité: mortalité périnatale et néonatale, morbidité néonatale (respiratoire et neurologique), déficiences neuro-motrices et retard intellectuel chez l'enfant. Plus l'âge gestationnel à la naissance est faible plus le risque de décès ou de complications néonatales est grand. En revanche, certaines de ces complications semblent plus spécifiques de la RPM que des autres causes de prématurité telles que l'hypoplasie pulmonaire ou les complications orthopédiques.

3. PRISE EN CHARGE DE RPM AVANT TERME

Chez toute patiente présentant une RPM avant terme, il faut tout d'abord s'assurer à l'admission de l'âge gestationnel exact, du type de présentation, du bien être fœtal, et de l'absence d'infection. Il faut également estimer si la patiente est en travail spontané ou non. Si l'accouchement paraît inévitable de part une mise en travail avéré (contractions régulières, dilatation du col supérieure ou égale à 3cm) ou si il existe une menace fœtal immédiate (procidence du cordon, métrorragies, infection maternelle, anomalies significatives du RCF), la prise en charge de l'enfant va essentiellement dépendre de l'âge gestationnel et de sa viabilité. En l'absence d'indication d'accouchement immédiat dans les ruptures avant terme, une attitude expectative est généralement conseillée, associant l'hospitalisation et le repos au lit à un traitement médical et une surveillance intensive.

3.1. Attitude obstétricale

La conduite à tenir va essentiellement dépendre de l'âge gestationnel au moment de la rupture. En l'absence de travail, les décisions doivent dépendre de la balance bénéfices/risques entre la poursuite de la grossesse pour gagner en âge gestationnel et la naissance anticipée de l'enfant

pour éviter une éventuelle complication. On peut considérer qu'avant 34SA, l'objectif principal de la prise en charge est la lutte contre la prématurité en cherchant à différer la naissance. Cette attitude expectative n'est envisageable qu'en l'absence d'altération du bien-être fœtal ou maternel.

3.1.1. Avant 22-23 SA

Les chances de survie de l'enfant en cas de naissance les jours suivants la RPM sont très faibles et donc en cas d'accouchement inévitable ou de complications, l'état maternel est prioritaire. Pour l'enfant, une attitude d'abandon thérapeutique et de soins d'accompagnement est préconisée. Si la grossesse se prolonge, le pronostic fœtal dépend de l'absence de complication, de l'absence d'infection et de la persistance de liquide amniotique. Deux attitudes sont possibles. La première, conservatrice, en espérant atteindre le stade de viabilité, mais avec les risques à la naissance d'hypoplasie pulmonaire et de décès, de complications neurologiques et de survie d'un enfant avec handicap psychomoteur plus ou moins sévère. La deuxième attitude est l'interruption volontaire de grossesse pour motif médical qui peut se discuter suite à une demande du couple dans les ruptures très précoces entre 14 et 22SA avec anamnios ou oligoamnios sévère, ou survenue d'une chorioamniotite clinique. Les décisions doivent être réfléchies collégialement et prises avec le couple après information complète.

3.1.2. A partir de 24-25 SA

Les chances de survie deviennent plus importantes et une attitude conservatrice est indiquée (1). Mais en cas de grande prématurité, il existe un risque de complications néonatales importantes et un risque de séquelles neurosensorielles ou de troubles cognitifs chez l'enfant non négligeable. En l'absence de travail et de menace fœtale, une attitude expectative est généralement conseillée au moins avant 32SA (30). La patiente doit être prise en charge dans une maternité de niveau adaptée au risque de prématurité avec une unité de réanimation néonatale afin d'optimiser les chances de l'enfant ou bénéficier d'un transfert in utero d'emblée sauf en cas d'accouchement d'imminent ou en cas de complication.

3.1.3. A partir de 30-32 SA

Les conséquences néonatales liées à la prématurité deviennent moindres, en particulier lorsque la maturité pulmonaire est acquise. Le risque de détresse respiratoire persiste mais les lésions neurologiques majeures deviennent rares. Une attitude expectative est encore préconisée jusqu'à 34SA pour la plupart des auteurs (1), cependant son bénéfice n'est pas complètement démontré. L'accouchement anticipé éviterait quelques complications maternelles, mais il n'y a pas de preuve pour dire s'il est bénéfique ou nuisible pour l'enfant. À ce jour, il est donc difficile de donner des recommandations précises, et il n'est pas sûr que l'attitude expectative jusque-là préconisée reste la meilleure stratégie dans tous les cas, le nombre de jours gagnés n'apportant pas forcément un bénéfice certain à ce stade de prématurité (31), alors que la survenue d'une infection/inflammation ou plus rarement d'un décollement placentaire est toujours possible. À l'inverse, la prématurité même à ce stade peut avoir des conséquences.

3.1.4. A partir de 34 SA

Les résultats néonataux sont très proches de ceux observés à terme. La moitié des RPM avant terme surviennent entre 34 et 37SA, période où la littérature faisait habituellement état d'un risque infectieux supérieur au risque de prématurité. Cependant, on peut se poser le problème de la naissance à titre systématique avant 37SA en l'absence de signes d'infection car la prématurité même tardive peut avoir des conséquences. Des études récentes attirent l'attention sur le risque accru de pathologies respiratoires, de déficit moteur (0,5%) ou de retard d'acquisition (5%) pour les enfants prématurés nés entre 34 et 36SA (6). La proposition d'une naissance systématique entre 34 et 37SA a donc perdu de sa pertinence et il semble préférable d'adopter une attitude expectative en l'absence de signes infectieux surtout en cas de condition de déclenchement défavorable.

3.2. Antibioprophylaxie

Son bénéfice est actuellement démontré dans la RPM pour prévenir ou traiter les infections intra-utérines et son administration systématique chez les patientes présentant une RPM avant

terme ne se discute plus. Ces objectifs sont doubles: retarder la mise en route du travail et prévenir les complications néonatales. Une revue de la Cochrane publiée en 2010 a montré que le recours aux antibiotiques réduisait le nombre de chorioamniotites, d'infections néonatales, de lésions cérébrales objectivées à l'échographie transfontanellaire ainsi que l'usage du surfactant et de l'oxygénothérapie (32). En revanche le choix de l'antibiotique et la durée optimale du traitement continuent de faire débat. Les bêtalactamines sont en France les plus utilisées. Elles présentent une bonne diffusion dans le compartiment fœtal et sont efficaces sur le Streptocoque B. La revue de la Cochrane confirme la nécessité de proscrire l'utilisation de l'association amoxicilline-acide clavulanique car elle augmente le risque d'entérocolite nécrosante chez le nouveau-né et la pénicilline A reste la classe antibiotique de choix pour lutter contre les infections materno-fœtales à Streptocoque B. La fréquence des *Escherichia coli* (*E Coli*) résistants à la pénicilline (plus de 80% dans une série rétrospective au CHU de Clermont-Ferrand) justifie l'utilisation d'un second antibiotique, le plus souvent une céphalosporine ou un macrolide. La durée de l'antibioprophylaxie n'est pas clairement établie, mais il apparaît qu'une administration supérieure à sept jours ne se justifie pas car elle serait à l'origine de l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Les traitements courts de 48 heures n'ont eux non plus pas fait preuve de leur efficacité. D'après les recommandations HAS de 2001, l'amoxicilline doit être utilisée en première intention (en cas d'allergie, céphalosporine préférable à l'érythromycine), puis le traitement est interrompu ou adapté aux résultats.

3.3. Corticothérapie anténatale

Pour les naissances avant 32SA, il a été largement démontré que l'administration anténatale de corticoïdes diminue le risque de détresse respiratoire, d'HIV et la mortalité chez le nouveau-né. Les corticoïdes accélèrent le développement des tissus pulmonaires, mais cette propriété n'est pas retrouvée en dessous de 24SA et il n'existe actuellement aucune donnée permettant de penser qu'ils diminuent le risque d'hypoplasie pulmonaire. Cependant, il est actuellement acquis que dans les RPM avant 32SA ils apportent un bénéfice prouvé pour l'enfant sans augmenter le risque d'infection chez la mère et le nouveau-né (1). Aussi, actuellement pour tous les auteurs la corticothérapie à visée de maturation pulmonaire fœtale est indiquée en association à une antibiothérapie en cas de RPM entre 24 et 32SA, en l'absence de signe

d'infection ou de souffrance fœtale nécessitant une extraction immédiate. Elle doit être débutée d'emblée. Pour certains auteurs, cette attitude peut être étendue jusqu'à 34SA, mais le rapport bénéfices/risques (en particulier infectieux) n'est pas clairement évalué. En pratique, une seule cure est à ce jour recommandée et en France, le protocole le plus répandu consiste en deux injections intramusculaires de 12mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle. Une deuxième cure ne doit être envisagée qu'à titre exceptionnel, sachant que son bénéfice n'est pas prouvé.

3.4. Tocolyse

Dans les RPM avant 34SA, la place de la tocolyse malgré une large utilisation reste discutée. Son intérêt théorique est la prolongation de la grossesse pour gagner en maturité fœtale, mais en pratique son bénéfice n'est pas clairement démontré. Elle peut avoir chez la mère des effets adverses et pourrait masquer les contractions pouvant être la conséquence d'un syndrome inflammatoire in utero préjudiciable pour l'enfant. Actuellement, il semble logique de proposer une tocolyse de courte durée en cas de RPM avant 32SA en l'absence de contre-indication, limitée à 48 heures, permettant la corticothérapie et un éventuel transfert in utero. Au-delà, la poursuite n'est probablement pas bénéfique. Il n'y a pas d'argument pour dire si celle-ci doit être prescrite systématiquement ou réservée aux patientes présentant des contractions.

3.5. Recommandations de « l'American College of Obstetricians and Gynecologists » (ACOG) (30)

Avant 24SA, seule une antibiothérapie peut être proposée, mais à ce stade son bénéfice n'est pas démontré. Dans les ruptures avant 22SA avec anamnios ou oligoamnios sévère, en raison du mauvais pronostic une interruption de grossesse pour motif médical peut se discuter.
De 24 à 34SA, une attitude expectative est généralement préconisée. À l'admission, le toucher vaginal doit être évité ; un prélèvement vaginal à visée bactériologie, une échographie et un monitorage fœtal doivent être faits d'emblée. Une antibiothérapie (ampicilline et/ou érythromycine) doit être immédiatement démarrée afin de prévenir les infections néonatales à Streptocoque B et de prolonger la phase de latence. Avant 32SA, une corticothérapie

préventive (bêtamétasone 12 mg/j, 2 jours) est recommandée en l'absence de signes infectieux ; une tocolyse courte peut être proposée le temps de permettre la corticothérapie et un éventuel transfert in utero.
De 34 à 37SA, une antibiothérapie dans le but de prévenir une infection à Streptocoque B est indiquée. Sur le plan obstétrical, une attitude de déclenchement du travail d'emblée est à ce jour plutôt conseillée, mais une attitude expectative sous surveillance étroite peut se discuter.
Enfin, tout enfant né avant 37SA dans un contexte de RPM doit être considéré à la naissance comme étant à risque infectieux, même en l'absence chez la mère de chorioamnitoite et de portage de Streptocoque B.

3.6. Protocole de prise en charge des RPM au CHU de Nice

La conduite à tenir diffère selon l'âge gestationnel auquel survient la rupture.

3.6.1. A l'admission

- Toucher vaginal en condition d'asepsie stricte ;
- Si besoin confirmation du diagnostic de rupture: Amnisure ® ou Amnicator ® ;
- Examen au spéculum en condition d'asepsie stricte et pratiquer un prélèvements vaginal, de liquide amniotique et de l'endocol pour recherche bactériologique ;
- Recherche des signes cliniques d'une chorioamniotite ;
- Si cerclage: ablation systématique et examen bactériologique du fil ;
- Echographie fœtale systématique: mesure du col, de la grande citerne, biométries et estimation du poids fœtal ;
- Examens biologiques: NFS, plaquettes, CRP, bilan de coagulation, ECBU, groupage sanguin.

3.6.2. Prise en charge en fonction du terme

a. de 24SA à 25SA+ 6j

Dans cette « zone grise » des critères médicaux supplémentaires doivent être pris en compte: le poids fœtal estimé (un poids inférieur à 600g aggrave le pronostic), le sexe fœtal (les filles

ont une avance de maturation sur les garçons), l'appréciation de la bonne vitalité fœtale, l'existence ou l'absence d'une chorioamniotite, la possibilité ou l'impossibilité d'une préparation à la naissance très précoce (transfert en niveau III et corticothérapie complète). Surtout, à ces termes extrêmes, l'avis des parents est essentiel. Il faut, à chaque fois que possible les informer des risques et écouter leur point de vue. La première injection de corticoïde doit être habituellement administrée, au plus tôt, à 25SA+5j pour préparer une naissance éventuelle à 26SA.

Débuter la corticothérapie plus précocement n'est indiqué que si la naissance avant 26SA est très probable et si une réanimation intensive est décidée malgré la précocité du terme. Dans ce cas, le reste de la prise en charge est la même qu' à des termes plus tardifs.

b. de 26SA à 32SA+6j

- Corticothérapie prophylactique ;
- Antibiothérapie prophylactique systématique (Amoxicilline) de courte durée ;
- Tocolyse en cas d'activité utérine, sans signes infectieux et au maximum 48h pour permettre l'efficacité de la corticothérapie;
- Transfert in utero ;
- Hospitalisation dont le maintien est à discuter.

c. de 33SA à 36SA+6j

- Hospitalisation dont le maintien est à discuter ;
- Deux attitudes possibles à discuter en concertation obstétrico-pédiatrique ;
  - Déclenchement ;
  - Expectative sous antibiothérapie prophylactique avec surveillance ;
- Pas de tocolyse.

3.6.3. Antibioprophylaxie

- Amoxicilline (Clamoxyl®) 3g/j) ou Clindamycine (Dalacine®) 600mg x3/j en cas d'allergie à la pénicilline ;
- Durée: 7 jours ;
- Adapter secondairement selon les résultats bactériologiques.

3.6.4. Surveillance

- Température 2 fois/j ;
- Pouls maternel au moins 2 fois/j ;
- Mouvements fœtaux ;
- Enregistrement du rythme cardiaque fœtal 2 fois/j, de durée adaptée à la situation clinique ;
- Biologie toutes les 72h: NFS, plaquettes, CRP, bactériologie des prélèvements vaginal, de liquide amniotique et urinaire ;
- Echographie : surveillance de quantité de liquide amniotique, des dopplers ombilicaux et évaluation du bien-être fœtal tous les 10j ;
- Prophylaxie des complications du décubitus : contention veineuse, anticoagulants en fonction des risques, lever autorisé.

3.6.5. La chorioamniotite

- Les signes de chorioamniotite :

  - Clinique: température >37°8, tachycardie maternelle, douleurs utérines, leucorrhées suspectes ;

  - Enregistrement du rythme cardiaque fœtal: tachycardie fœtale >160 bpm associée, à des ralentissements variables (= signe de gravité) ;

  - Biologique: leucocytose supérieure à 15000/mm^3, CRP >50mg/L, présence de bactéries pathogènes sur prélèvement cervico-vaginal .
- En cas de suspicion de chorioamniotite, nécessité d'une naissance rapide de l'enfant ;
- Après la naissance: si suspicion de chorioamniotite, prélèvement gastrique néonatal, examen bactériologique et anatomopathologique du placenta et des membranes.

MATERIEL & METHODE

1. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective dont la première partie consiste en l'analyse des cas d'une population de nouveau-nés nés prématurés de moins de 33SA et issus de grossesses compliquées par une RPM, en comparaison à une population d'enfant nés prématurément après une menace d'accouchement prématurée (MAP) à la maternité du CHU Hôpital Archet 2 à Nice entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2010.

La deuxième partie de l'étude consiste à comparer la population des enfants nés prématurément après RPM au CHU de Nice à une population de nouveau-nés prématurés de moins de 33SA et après RPM à l'Assistance Public des Hôpitaux de Marseille (APHM), hôpital Conception, sur la même période.

Il s'agit ainsi d'une étude descriptive observationnelle des facteurs anténataux et post-nataux associés à la RPM, et du devenir des nouveau-nés concernés.

2. POPULATION ÉTUDIÉE

Une population de patients nés prématurément de moins de 33SA après une RPM, définie par une rupture de la poche des eaux supérieure à 24 heures, a été comparé à une cohorte de patients nés prématurément de moins de 33SA après une MAP puis mise en travail spontané afin d'évaluer leur différence de devenir néonatal en terme de morbi-mortalité au CHU de Nice. Les patients à inclure ont été sélectionnés à partir des dossiers médicaux archivés en utilisant les codages PMSI correspondants aux diagnostics de prématurité et/ou RPM.

L'étude a ensuite consisté à comparer la populations de prématurés après RPM de Nice à celle de Marseille afin d'évaluer si la différence de protocole de RPM en terme d'expectative amenait à une différence de devenir néonatal.

2.1. Critères d'inclusion

- Ont été inclus dans le groupe RPM:

Tout les nouveaux-nés d'âge gestationnel inférieur à 33SA et dont la mère avait présenté une RPM de plus de 24 heures. L'âge gestationnel 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 ont été incluses, qu'elles soient spontanées ou issues de techniques d'Assistance Médicale à la Procréation.

- Ont été inclus dans le groupe MAP:

Tout les nouveaux-nés d'âge gestationnel inférieur à 33SA et dont la mère a présenté une MAP, définie par la présence de contractions utérines plus ou moins douloureuses, régulières et se répétant à des intervalles inférieurs à 10 minutes et associées à des modifications cervicale.

2.2. Critères d'exclusion

- Ont été exclus du groupe RPM:

Les grossesses multiples en raison des potentielles difficultés à discerner le fœtus sur lequel porte la RPM et du fait de la présence d'autres facteurs pronostiques confondants ; les nouveaux-nés porteurs d'un syndrome polymalformatif ou d'une anomalie chromosomique ; les cas de fissures hautes conservant un index amniotique normal ; les patientes accouchant moins de 24h après le diagnostic de RPM.

- Ont été exclus du groupe MAP:

Les nouveau-nés porteurs d'un syndromes polymalformatifs ou d'une anomalie chromosomique, les cas de prématurité induite pour cause maternelle ou fœtale en dehors d'une mise en travail spontané.

3. HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE

La première hypothèse de notre étude est de démontrer que la survenue d'une RPM dans le cadre d'une naissance prématurée ne serait pas un facteur aggravant en terme de conséquences périnatales et néonatales.
La deuxième hypothèse est de démontrer qu'une attitude expectative avec pour objectif de dépasser la période de grande prématurité (32SA) ne serait pas plus à risque de morbi-mortalité néonatale qu'une attitude interventionniste.

Ainsi notre étude a consisté à comparer une population de nouveau-nés prématurés après RPM, où le protocole en place au moment de l'étude privilégiait une attitude expectative de l'accouchement jusqu'à 32SA en l'absence de complications fœtales ou maternelles, à une population de nouveau-nés prématurés après une MAP au CHU de Nice.
Dans un second temps, nous avons comparé la population d'enfants nés à Nice après RPM à une population de nouveaux-nés prématurés à l'Hôpital Conception où, au moment de l'étude, l'expectative était recommandée jusqu'à atteindre 28SA et passé ce terme, l'accouchement anticipé était souvent décidé.

4. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal repose sur un score de morbi-mortalité composite qui est établi par la présence au moins un des critères suivants:

- Décès ;
- Dysplasie bronchopulmonaire modérée ou sévère (DBP) (oxygénodépendance au delà de 36SA) ;
- HIV stade III/IV ;
- LMPV ;
- ECUN supérieure ou égal à un stade 2 ;
- Infection maternofœtale (IMF);

5. VARIABLES RECUEILLIES

5.1. Les données maternelles

- Les données recueillies concernant la mère étaient principalement en rapport avec le suivi infectieux:

- La présence d'un syndrome inflammatoire biologique définit par l'existence d'une hyperleucocytose ≥15000 GB/mm3 et/ou une CRP ≥50 mg/L au moment de l'accouchement ;
- Les résultats des prélèvements infectieux: prélèvement vaginal, l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) et les germes retrouvés ;
- La prescription d'une antibioprophylaxie, le type de molécule utilisée, la durée de traitement et la nécessité d'une antibioprophylaxie prolongée.

- Pour les mères ayant connu une RPM, le terme au moment de la RPM et la durée de la latence entre rupture et accouchement ;
- La réalisation d'une corticothérapie anténatale, complète ou non ;
- La réalisation d'un examen anatomopathologique du placenta à l'accouchement et la présence d'une chorioamniotite histologique.

5.2. Les données périnatales

Elles concernent principalement :

- Les modalités de l'accouchement

- Pour les RPM: la voie d'accouchement et l'indication d'une césarienne à froid pour RPM (oligoamnios, RPM prolongée, anomalie du rythme cardiaque fœtal, etc) ;
- Pour les MAP: la voie d'accouchement et l'indication de la voie d'accouchement choisi (césarienne pour grossesse gémellaire, siège, etc) ;
- Pour les 2 groupes: le fait d être né « outborn » ou « inborn ».

- Les caractéristiques du nouveau-né à la naissance: l'âge gestationnel, le poids, le sexe ;

- Les données relatives à l'adaptation néonatale: score d'apgar à 1 et à 5 min ;
- La présence ou non d'une restriction de croissance intra utérine (RCIU) inférieure au 10ème percentile.

5.3. Données néonatales et post-natales

Pour chacun des nouveau-nés ont été rapportées les données relatives aux différents types de morbidités et à la mortalité.

5.3.1. La morbidité respiratoire

Ont été rapportées la présence ou l'absence :
-D'une maladie des membranes hyalines (MMH) ;
-D'une DBP légère (oxygénodépendance persistante à 28 jours de vie) ;
-D'une DBP modérée à sévère (poursuite d'une oxygénothérapie au-delà de 36 semaines d'âge corrigé).

5.3.2. La morbidité neurologique

Les données des échographies transfontanellaires réalisées le premier mois de vie puis répétées en cas d'anomalies ont rapporté la présence ou absence d'HIV (classification de Papile) (annexe 1) et/ou de LMPV.

5.3.3. La morbidité infectieuse

Nous avons rapporté la présence ou l'absence d'une infection materno-fœtale et le germe identifié le cas échéant.

5.3.4. La morbidité digestive

Nous avons rapporté la présence d'une entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) et son stade selon la classification de Bell (annexe 2) et la nécessité d'un traitement chirurgical.

5.3.5. La morbidité cardiaque

La présence d'un canal artériel perméable et la nécessite de sa fermeture par chirurgie étaient rapportées.

5.3.6. Les données concernant la mortalité

Les cas de décès survenue au cours de l'hospitalisation ont été rapportés ainsi que la cause du décès.

6. ANALYSE STATISTIQUE

Les moyennes et les médianes sont données respectivement avec un écart type (SD) et des quantiles (Q). Les comparaisons de pourcentages sont réalisées à l'aide d'un test du Khi2 et du test exact de Fischer si les effectifs étaient réduits. La comparaison des moyennes a été réalisée à l'aide des tests de Wilcoxon (après avoir vérifié l'absence de normalité à l'aide du test de Shapiro-Wilk). Le seuil de significativité p était fixé à 0,05.
Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel SAS v9.0 du service des urgences pédiatriques de Nice CHU-Lenval.

RESULTATS

1. RPM VERSUS MAP AU CHU DE NICE

1.1. Description des populations

Nous avons dénombrés durant la période de l'étude, et après prise en compte des critères d'exclusion, 63 cas d'enfants prématurés de moins de 33SA nés après une RPM et 87 cas d'enfants nés prématurés de moins de 33SA nés après une MAP soit un total de 150 enfants. Parmi les MAP, on dénombrait 26 grossesses gémellaires et une grossesse triple.

1.1.1. Données maternelles (tableau I)

a. Population RPM Nice

- Les données maternelles en rapport avec la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique dans la population RPM retrouvent:

- 8 patientes (28%) avec un taux de GB supérieur ou égal à 15000 ;
- 9 patientes (14%) avec un dosage de la CRP supérieur ou égal à 50 mg/l ;
- 5 patientes (8%) présentant un syndrome inflammatoire biologique (CRP ≥50 mg/l et GB ≥15000/mm3) ;
- 28 patientes (46%) ont eu un examen anatomopathologique du placenta après l'accouchement et 11 patientes ont une chorioamniotite histologique (soit 39% des 28 patientes ayant eu un examen anatomopathologique du placenta). Parmi ces 11 patientes, 6 ont eu un examen bactériologique du placenta et 3 placentas révélaient une culture positive, à *Listeria Monocytogene, Streptococcus Mitis et E Coli*. Parmi les 5 patientes présentant un syndrome inflammatoire biologique, 4 ont eu un examen anatomopathologique du placenta retrouvant une chorioamniotite histologique ;
- 22 patientes ont eu un examen bactériologique du placenta, dont 9 avec une culture positive. Le germe le plus fréquemment retrouvé était *E-Coli* (4), les autres germes retrouvés étaient : *Streptococcus Mitis, Streptocoque B, Haemophilus Influenza, Corynébacterie, et Listeria Monocytogene ;*

- 48 patientes ont eu un examen bactériologique du liquide amniotique, mais seulement 4 patientes présentaient une culture positive au même germe que celui retrouvée dans l'examen bactériologique du placenta et du liquide amniotique (3 *E Coli et* 1 *Haemophilus Influenzae*) ;
- Sur les 5 patientes présentant un syndrome inflammatoire biologique, 4 ont eu un examen anatomopathologique du placenta et 4 ont une chorioamniotite histologique ;
- 51 patients ont eu un PV à proximité de l'accouchement, dont 22 PV avec une culture positive. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont *E Coli* (6), le streptocoque B (5) et *Klebsiella Pneumoniae* (2). Trois PV positifs s'accompagnaient d'un syndrome inflammatoire biologique, et les germe retrouvés sont le Streptocoque B pour 3 et *E Coli.* Parmi les 11 patientes présentant un chorioamniotite histologique, 5 ont un PV positif, 3 à Streptocoque B et *E Coli*, 1 Streptocoque B seul, 1 *Klebsiella Pneumoniae* et 1 Staphylocoque doré ;
- 5 patientes (13%) ont un ECBU positif. Les germes retrouvés sont *E Coli* (3), *Klebsiella Pneumoniae* (1), et Streptocoque B (1). 2 ECBU positifs sont associés à une chorioamniotite histologique et les germes retrouvés sont *E Coli* et streptocoque B ;
- 22 patientes (26%) ont bénéficié d'une antibioprophylaxie, et 91% d'entre elles ont reçu de l'amoxicilline. Sept patientes ont reçu une antibiothérapie prolongée de plus de 5 jours.

- Les données concernant la corticothérapie montrent que 55 patients (87%) ont eu au moins une cure complète et seulement 3 patientes (4,5%) n'en ont pas reçu.

- Le terme moyen de la RPM est de 28,4SA avec une médiane à 28,14SA et la durée moyenne de la latence est de 12,12 jours avec une médiane de 6 jours.

b. Population MAP

- Les données maternelles en rapport avec la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique dans la population MAP retrouvent:

- 14 patientes (16%) avec un taux de GB supérieur ou égal à 15000 ;
- 7 patientes (8%) avec un dosage de la CRP supérieur ou égal à 50 mg/l ;
- 4 patientes présentent un syndrome inflammatoire biologique (CRP ≥50 mg/l et GB ≥15000/mm3) ;
- 28 patientes (42%) ont eu un examen anatomopathologique du placenta après

l'accouchement et 5 patientes ont une chorioamniotite histologique (soit 17% des 28 patientes ayant eu un examen anatomopathologique du placenta). Toutes les patientes présentant une chorioamniotite ont eu un examen bactériologique du placenta mais on retrouvait seulement une culture positive du placenta, à *E Coli*. Au total, 31 patientes de la population MAP ont eu un examen bactériologique du placenta, 7 ont eu une culture positive. Les germes les plus fréquemment rencontrés étaient l'*E Coli* (2) et *Lactobacillus Sp* (3) ;

- Sur les 4 patientes présentant un syndrome inflammatoire biologique, 2 ont eu un examen anatomopathologique du placenta: on notait une seule chorioamniotite histologique ;
- 55 patientes ont eu un PV à proximité de l'accouchement dont 18 PV (33%) avec une culture positive. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont le streptocoque B (6 patientes), les enterobactéries (5 patientes), *E Coli* (3 patientes). Un seul PV positif s'accompagne d'un syndrome inflammatoire biologique, et le germe retrouvé est le Streptocoque B ;
- 6 patients sur 49 ont un ECBU positif (12%). Les germes retrouvés sont : *E Coli* (1), *Klebsiella Pneumoniae* (1), Staphyloccocus Doré (1) et *Saprophiticus* (2), et streptocoque B (1). Seulement 1 ECBU, positif à *Klebsiella Pneumoniae*, est associé à une chorioamniotite histologique ;
- 60 patientes (98%) ont bénéficié d'une antibioprophylaxie, et 91% d'entre elles ont reçu de l'amoxicilline.

- Les données concernant la corticothérapie montrent que 52 patientes (60%) ont eu au moins une cure complète et 22 patientes (25%) n'en ont pas reçu.

c. RPM Nice versus MAP

- Les médianes des taux de GB et du dosage de la CRP n'est pas significativement plus élevé dans le groupe RPM que dans le groupe MAP. Le taux de syndrome inflammatoire biologique est légèrement plus élevé dans le groupe RPM que dans le groupe MAP (8% versus 4,6%) mais ce résultat n'est pas significatif.

- Le taux de PV réalisé ne diffère pas entre les deux groupes, ainsi que le nombre de PV positif (43% versus 33%). Le taux d'ECBU positif entre les deux groupes n'est pas statistiquement différent.

- Le taux d'examen anatomopathologique réalisé dans chaque groupe est similaire, par contre, le taux de chorioamniotite histologique est plus élevé dans le groupe RPM que dans le groupe MAP (39% versus 17%). Cependant, ce résultat n'est qu'à la limite de la significativité (p=0,064).

- Le groupe RPM a significativement plus reçu de corticothérapie que le groupe MAP avec 25% des patientes MAP n'ayant eu aucune corticothérapie alors que seulement 4,7% des patientes du groupe RPM n'en ont pas reçu (p=0,02).

- Le taux d'antibioprophylaxie est significativement plus élevé dans le groupe RPM (98% versus 26,5%, p<0,01).

Tableau I: Données maternelles dans la population RPM et MAP

	RPM (n=63)	MAP (n= 87)	p RPM vs MAP
GB (/mm3)			0,23
- moyenne (écart type)	13074 (4283)	12583 (3673)	
- médiane (Q1 ; Q3)	12700 (12600 ; 16100)	11900 (10200 ; 14500)	
GB > 15 000/mm3	18 (28%)	14 (16%)	0,14
CRP (mg/l)			0,36
- moyenne (écart type)	24,25 (42,19)	18,28 (35,4)	
- médiane (Q1 ; Q3)	8,4 (3,8 ; 21,9)	6,3 (3,3 ; 18,7)	
CRP > 50 mg/l	9(14%)	7 (8%)	0,14
Syndrome inflammatoire biologique	5 (8%)	4 (4,6%)	0,49
PV réalisé	51/60 (85%)	55/71 (77%)	0,27
PV positif	22/51 (43%)	18/55 (33%)	0,37
ECBU positif	5/47 (10,5%)	6/49 (12%)	0,13
ATB prophylaxie	60/62 (98%)	22/83 (26,5%)	<0,001
ATB prophylaxie prolongée	7/62 (11,5%)		
Anapath placenta réalisé	28/59 (45,7%)	28/67 (42%)	0,65
Chorioamniotite histologique	11/28 (39%)	5/28 (17%)	0,064
Chorioamniotite			
- avec PV +	5/11	0/5	
- avec syndrome inflammatoire biologique	4/11	1/5	
- avec PV+ et syndrome inflammatoire biologique	3/11	0/5	
CTC anténatale			0,02
- aucune	3 (4,7%)	22 (25%)	
- incomplète (1 dose)	5 (7,9%)	13 (14,9%)	
- 1 cure	32 (50%)	32 (36%)	
- 2 cures	23 (36%)	20 (22%)	

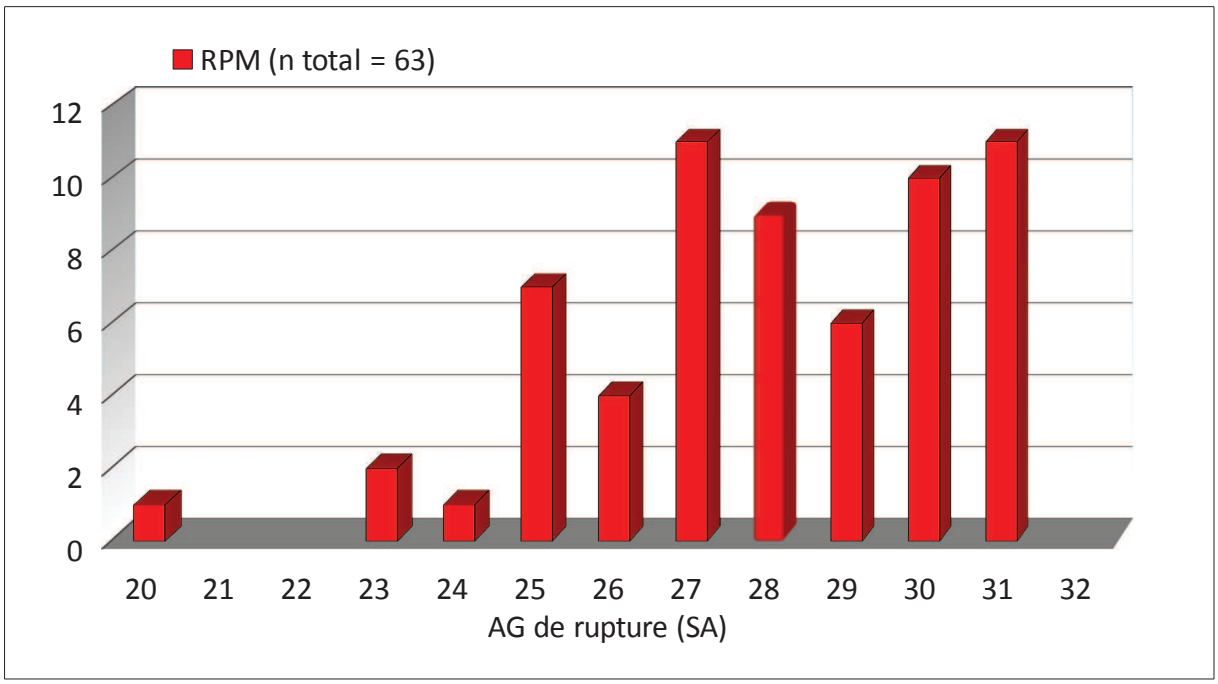
1.1.2. Données périnatales (tableau II)

a. Population RPM

L'âge gestationnel moyen de naissance de la population RPM est de 30SA avec des extrêmes de 25,3SA à 32,6SA et une médiane de 31SA. Le poids de naissance moyen est de 1364g avec des extrêmes de 660g à 2050g et un poids médian de 1410g. Le mode d'accouchement le plus retrouvé est la césarienne à 57% et une césarienne à froid, donc en dehors d'une mise en travail spontanée, est réalisée dans 41% des cas et correspond donc à 72% de toutes les césariennes réalisées. Les principales indications de césarienne à froid sont les complications fœtales comme les ARCF, les RCIU avec cassure ou stagnation de la courbe de croissance, et les complications maternelles (anomalies d'insertion placentaire, hématome rétroplacentaire, toxémie, infection maternelle à herpès virus ou VIH, utérus cicatriciel). Le sexe ratio fille/garçon est légèrement en faveur des naissances masculines avec 31 filles pour 32 garçons et la majorité des enfants sont nés « inborn » avec un taux de 95%. Le score d'apgar moyen est de 7,43 à 1 min et de 9,27 à 5 min de vie. Sept enfants soit environ 11% présentent une RCIU inférieure au 10ème percentile.

L'âge gestationnel moyen de la RPM est de 28SA avec des extrêmes allant de 20 à 31,7SA et une médiane de 28,14SA. La répartition de la population en fonction de l'âge gestationnel de RPM est représenté dans la figure 6 où l'on constate que plus de la moitié des RPM surviennent après 27SA. La durée moyenne de la latence dans notre étude est de 12,2j avec une médiane de 6j et des extrêmes allant de 1 à 85j.

Figure 6: Répartition de la population en fonction de l'âge gestationnel de rupture



La représentation de la durée moyenne de la latence de la RPM en fonction de l'âge gestationnel de naissance est représentée dans la figure 7 où l'on constate que la durée de la latence semble augmenter avec l'âge gestationnel de naissance.

La proportion des enfants nés moins de 48h après une RPM représente 20% de la population RPM avec un âge gestationnel moyen de 29SA. La proportion des enfants ayant eu une latence prolongée (>7j) est légèrement moins importante que celle des enfants ayant eu une naissance dans la semaine suivant la RPM (respectivement 44,5% versus 55,5%) mais sans différence significative (tableau III).

Lorsque l'on s'intéresse à la durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de RPM (figure 8), on constate que la durée de latence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de la RPM avec des durées de latence plus élevée pour les plus faibles âges gestationnels de RPM.

Figure 7: Durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de naissance

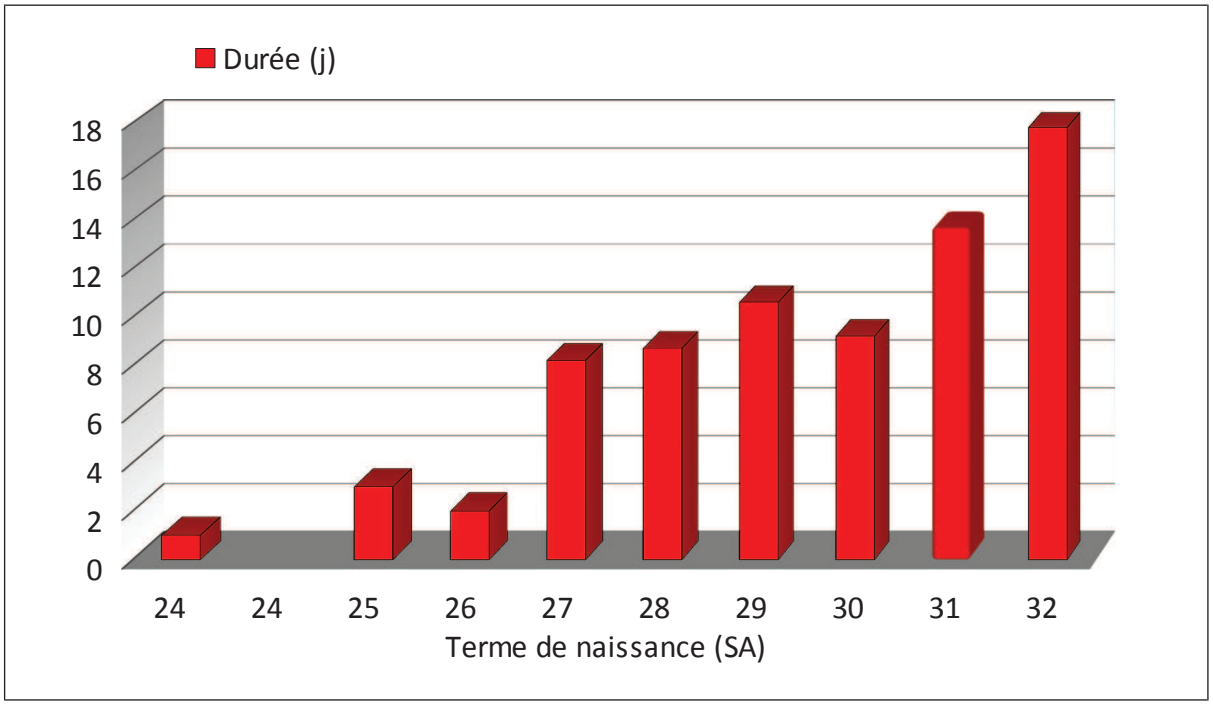
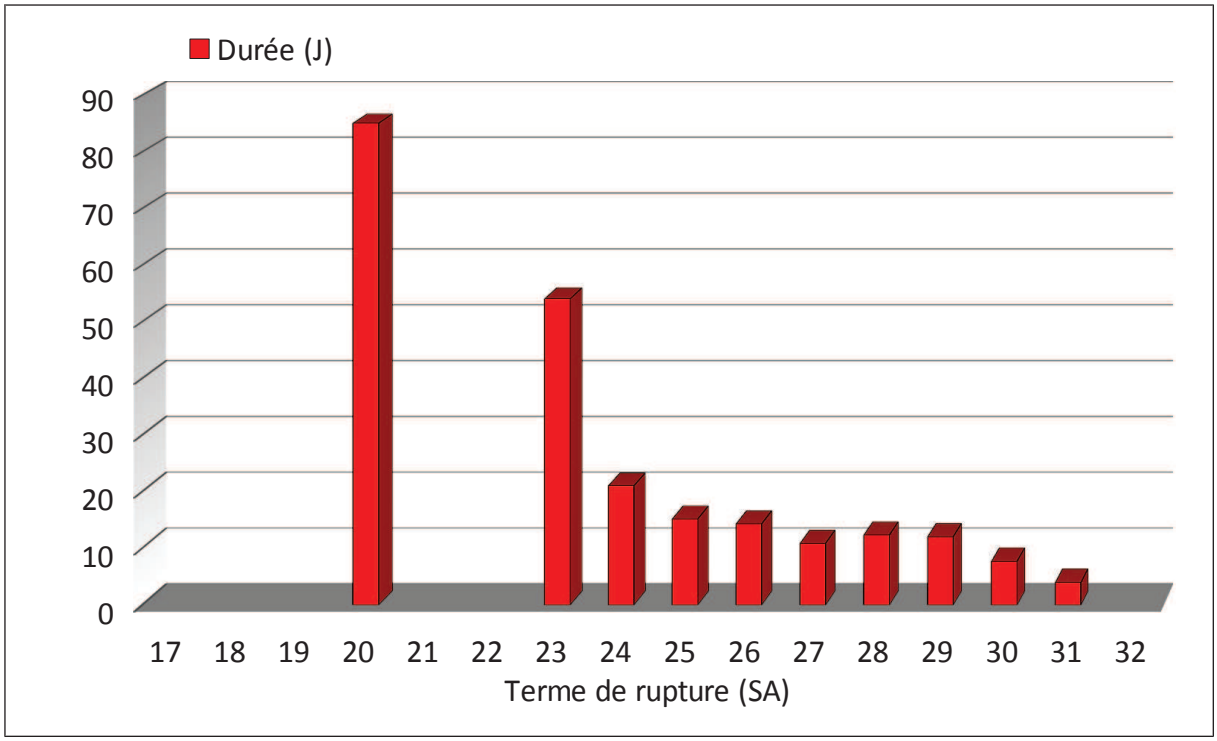


Figure 8: Durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de rupture



b. Population MAP

Les données périnatales pour les MAP retrouvent une âge gestationnel de naissance moyen de 29,7j avec des extrêmes de 24,7j à 32,8j et une médiane de 30SA. Le poids de naissance moyen est de 1335g avec des extrêmes de 660g à 2250g et un poids médian de 1350g. Le mode d'accouchement le plus retrouvé est la césarienne à 54% et les principales causes de césariennes retrouvées sont le mode de présentation fœtal (siège, transverse), les grossesses multiples, les complications maternelles (toxémie, anomalie de l'insertion placentaire, hématome rétroplacentaire) et les complications fœtales avec des ARCF en cours de travail. Le sexe ratio fille/garçon est en faveur des naissances masculines avec 39 filles pour 48 garçons et la majorité des enfants sont nés « inborn » avec un taux de 77%. Le score d'apgar moyen est de 7,83 à 1 min et de 8,52 à 5 min de vie. Neuf enfants soit environ 10% présentent une RCIU inférieure au 10ème percentile.

c. RPM versus MAP

Les deux populations sont comparables en terme d'âge gestationnel moyen de naissance et de poids moyen de naissance. Leur répartition par âge gestationnel de naissance (figure 9) ne montre pas de différence significative également. Cette répartition montre que le taux de naissance augmente avec l'âge gestationnel, et ce de manière significative au sein de chaque population (p=0,003 et p=0,001).

Leur adaptation néonatale mesurée par le score d'apgar est similaire à 1 et à 5 min de vie. Les deux populations sont nées majoritairement par césarienne, avec un taux comparable entre les deux groupes. On dénombre légèrement plus de garçons dans les deux groupes. Le nombre d'enfant ayant une RCIU est également comparable entre les deux groupes. La seule différence statistiquement significative en terme de donnée périnatale entre ces deux population est la proportion d'enfants nés « inborn » qui est plus élevée dans le groupe RPM que dans le groupe MAP (respectivement 97% et 77%, p=0,03).

Figure 9: Répartition des âges gestationnels de naissance

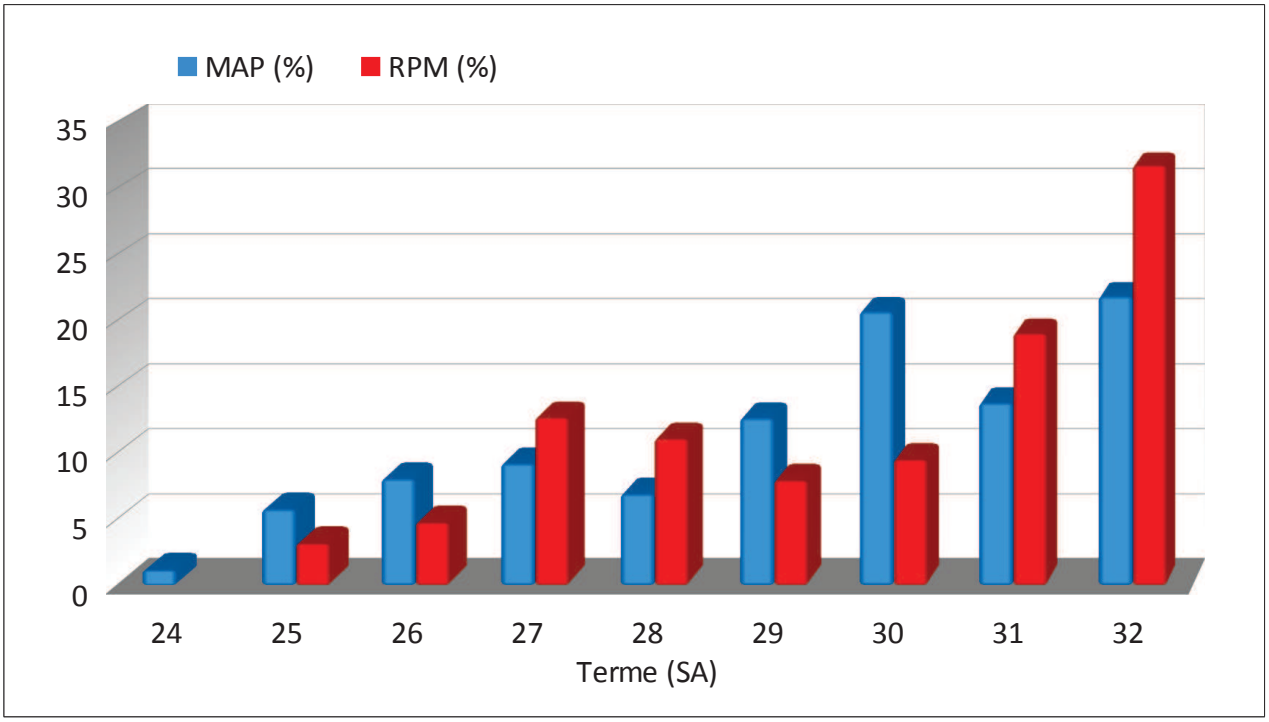


Tableau II: Données périnatales des populations RPM et MAP

	RPM (n=63)	MAP (n=87)	P MAP vs RPM
Terme naissance (SA)			0,44
- moyenne (écart type)	30 (2,09)	29,7 (2,27)	
- médiane (Q1 ; Q3)	31 (28 ; 32)	30 (28,14 ; 31,71)	
Poids de naissance (g)			0,27
- moyenne (écart type)	1364 (375,8)	1335 (330)	
- médiane (Q1 ; Q3)	1410 (990 ; 1670)	1350 (1090 ; 1580)	
Score d'apgar moyen (écart type)			
- 1 min	7,43 (2,93)	7,8 (3,07)	0,34
- 5 min	9,27 (1,19)	8,85 (2,02)	0,5
Césarienne	36 (57%)	47(54%)	0,7
Césarienne à froid pour RPM	26 (41%)		
Sexe ratio (fille/garçon)	0,9	0,8	0,6
Inborn	58 (95%)	67 (77%)	0,03
RCIU (<10ème percentile)	7 (11,1%)	9 (10,4%)	0,88
AG de RPM (SA)			
- moyenne (écart type)	28,4 (5,9)		
- médiane (Q1 ; Q3)	28,14 (27 ; 30,5)		
Durée de latence			
- moyenne (écart type)	12,12 (14,6)		
- médiane (Q1 ; Q3)	6 (3 ; 17)		

Tableau III: Répartition de la population en fonction d'une latence courte ou prolongée

	RPM <48h (n = 13)	RPM ≤ 7j (n = 35)	RPM >7j (n = 28)	p latence <7j versus >7j
AG moyen (SA)	29 (20%)	29,4 (55,5%)	32 (44,5%)	0,37
Durée moyenne de RPM (j)	1,7	3	22	

1.1.3. Données néonatales et post-natales (tableau IV)

a. Population RPM

Du point de vue respiratoire, les nouveau-nés prématurés après une RPM ont majoritairement présentés une MMH avec un taux de 70%. A 28 jours de vie, 12% des enfants présentaient une DBP légère. A 36SA d'âge corrigé, 3,4% présentaient une DBP modérée ou sévère.

La persistance du canal artériel était rapportée pour 10 enfants (15,8%) et ces enfants avaient un âge gestationnel moyen de naissance de 28,4SA. Deux enfants, soit 20% d'entre eux, n'ont pas répondu au traitement médical et ont du avoir une fermeture chirurgicale du canal.

Une ECUN n'a été rapportée que pour un seul enfant, de stade 1, et n'a pas nécessité de prise en charge chirurgicale.

79% des enfants étaient indemnes de lésion neurologique aux différentes échographies transfontanellaires (ETF) réalisées au cours de leur hospitalisation. Parmi les 20% qui présentaient des lésions, on retrouve 14% de lésions à type d'HIV stade I, aucune de stade II et III et 6% de stade IV.

2 enfants de la population RPM (3,4%) présentaient des lésions de LMPV.

Une infection maternofœtale avérée a été retrouvée chez 6 enfants et les germes retrouvés sont le Streptocoque B, *Haemophilus Influenzae, E Coli* .

En terme de décès, 4 enfants (6,5%) sont décédés au cours de leur hospitalisation. Trois d'entre eux sont décédés en contexte de sepsis néonatale sur une infection maternofœtale, 2 étaient nés à 26SA et le 3ème à 31,5SA. Le 4ème, né à 25SA, est décédé suite à une détresse neurologique due à une hémorragie intraparenchymateuse massive. Ces 4 enfants présentaient des lésions neurologiques de stade IV à l'ETF.

b. Population MAP

Du point de vue respiratoire, les nouveau-nés prématurés après une MAP ont majoritairement présentés une MMH avec un taux de 80%. A 28 jours de vie, 21% des enfants étaient toujours oxygénodépendants et donc présentaient une DBP légère et 12% une DBP modérée ou sévère.

La persistance du canal artériel était rapportée pour 28 enfants (32%) et ces enfants avaient un âge gestationnel moyen de 27SA. 11 enfants soit 45% d'entre eux n'ont pas répondus au traitement médical de fermeture du canal artériel par ibuprofène et ont du avoir une fermeture chirurgicale.

6 enfants (7,1%) ont présentés une ECUN, majoritairement de stade 1 (83%) et aucun d'entre eux n'a nécessité de prise en charge chirurgicale.
72 enfants (83%) étaient indemnes de lésion neurologique aux différentes ETF réalisées au cours de leur hospitalisation. Parmi les 16% qui présentaient des lésions, on retrouve 11% de lésions à type de HIV stade I, aucune de stade II, 4% de stade III et 1% de stade IV.
3 enfants de la population MAP (3,6%) présentaient des lésions de LMPV.
Une infection maternofœtale avérée n'a été retrouvée que chez un enfant de cette population.
En terme de décès, 3 enfants (3,4%) sont décédés au cours de leur hospitalisation. Un enfant né à 26SA est décédé après hémorragie pulmonaire compliquant un canal artériel perméable malin, dans un contexte d'allo-immunisation rhésus. Les deux autres enfants décédés étaient issus d'une grossesse gémellaire, nés à 25,7SA et sont décédés respectivement d'hypoxie réfractaire et d'une hémorragie intraparenchymateuse avec détresse neurologique.

c. RPM versus MAP

- En terme de morbidité pulmonaire, les deux populations présentent un taux similaire de MMH. La population MAP semble présenter un taux plus important de DBP légère (21% versus 12%) et modérée ou sévère (12% versus 3,4%) mais cette différence n'est pas statistiquement significative.
- La population MAP présente de manière significative une persistance du canal artériel plus élevée que dans le groupe RPM (32% versus 15%, p=0,02).
- La différence d'incidence d'une ECUN n'était pas significative entre les deux groupes.
- L'incidence des complications neurologiques à type d'HIV ou de LMPV était similaire dans les deux groupes.
- Le groupe RPM a présenté environ 8 fois plus d'IMF que le groupe MAP, et ce de manière significative (p=0,02).
- La mortalité n'était pas significativement plus élevée dans le groupe RPM que dans le groupe MAP (p=0,45), malgré un taux de décès plus élevé dans le groupe RPM (6,5% versus 3,4%).

Tableau IV: Données néonatales et post-natales des populations RPM et MAP

	RPM (n=63)	MAP (n=87)	p RPM vs MAP
MMH	44 (70%)	70 (80%)	0,13
DBP 28j	7/59 (12%)	18/84 (21%)	0,13
DBP 36SA	2/59 (3,4%)	10/83 (12%)	0,12
Canal artériel perméable	10 (15,8%)	28 (32%)	0,02
AG moyen (SA)	28,43	27	
Chirurgie	2 (20%)	11 (45%)	0,25
ECUN	1/62 (1,6%)	6/84 (7,1%)	0,24
HIV			0,14
- non	50 (79%)	72/86 (83%)	
- stade I	9 (14%)	10/86 (11%)	
- stade II	0	0	
- stade III	0	3/86 (3,9%)	
- stade IV	4 (6,3%)	1/86 (1,1%)	
LMPV	2/59 (3,4%)	3/83 (3,6%)	1
IMF	6/62 (9,6%)	1/86 (1,16%)	0,02
Décès	4/62 (6,5%)	3/86 (3,4%)	0,45

1.2. Etude du score composite de morbi-mortalité

Notre critère de jugement principal dans cette étude repose sur le calcul d'un score composite de morbi-mortalité qui, rappelons-le, est constitué par la présence d'au moins un des critères suivants:

- Décès ;
- DBP modérée ou sévère (oxygénodépendance >36SA d'âge corrigé) ;
- HIV stade III/IV ;
- LMPV ;
- ECUN supérieure ou égal à un stade 2 ;
- Infection maternofœtale (IMF).

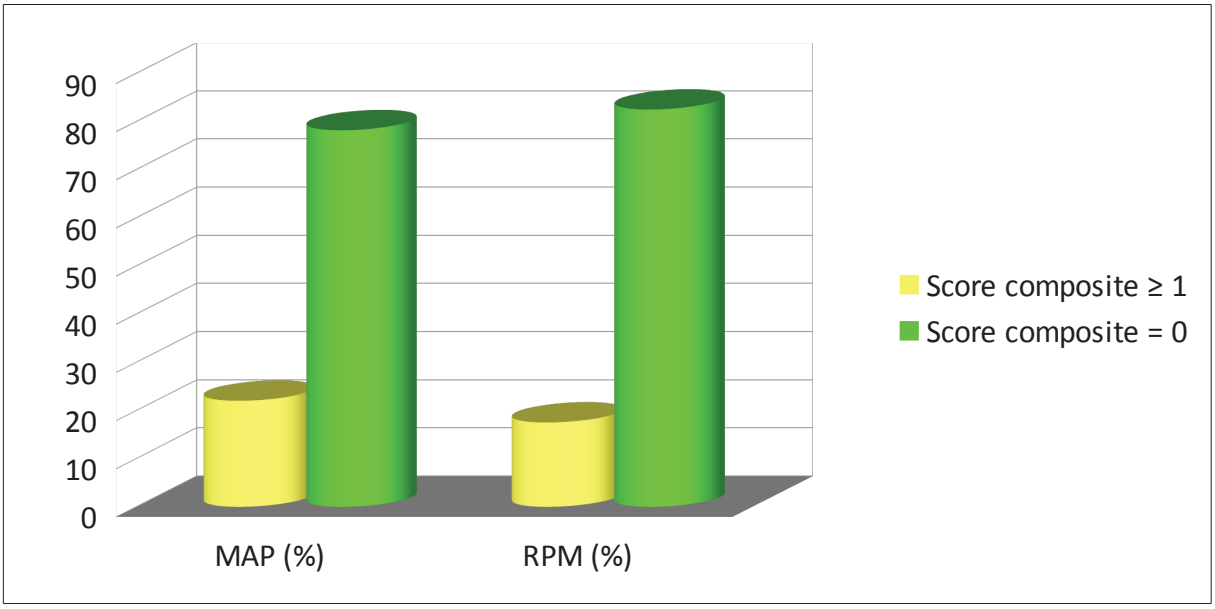
1.2.1. Score composite RPM versus MAP (figure 10)

Dans la population MAP, 19 patients présentent un score de morbi-mortalité supérieur ou égal à 1 soit 21,8% et ainsi, 68 patients soit environ 78% de cette population ne présente pas de critère de morbidité sévère.

Dans la population RPM, ce score est supérieur ou égal à 1 chez 11 patients soit 17,5%, et 52 patients soit 82,5% de cette population ne présente pas de critère de morbidité sévère.

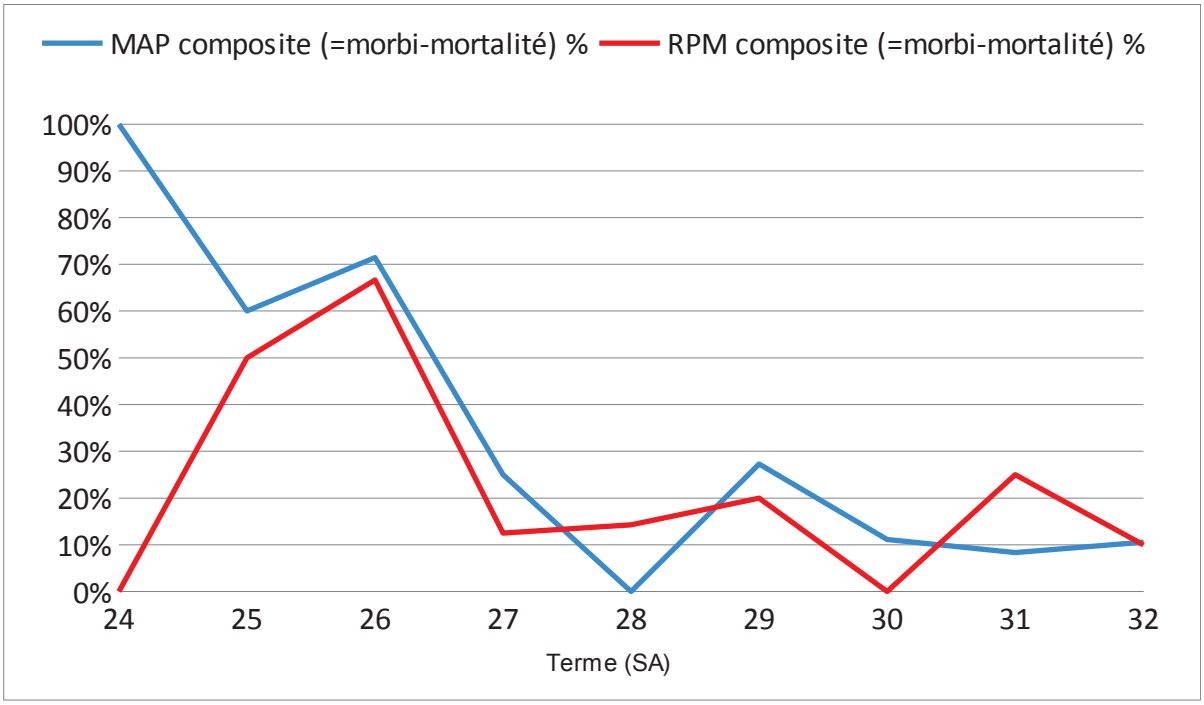
La différence du taux de morbidité composite entre les deux groupes RPM et MAP n'est pas statistiquement significative.

Figure 10: Score composite de morbi-mortalité MAP versus RPM



La comparaison des scores de morbi-mortalité composite en fonction de l'âge gestationnel de naissance (Figure 11) montre une répartition similaire entre les groupes MAP et RPM avec des taux de morbi-mortalité élevés avoisinant les 60-70% pour les enfants nés avant 27SA puis une morbi-mortalité plus faible à partir de 27SA. Cependant, cette différence de morbi-mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance est significative au sein du groupe MAP (0,0025) alors qu'elle ne l'est pas pour le groupe RPM (p=0,23). La différence de taux de morbi-mortalité entre les deux population par âge gestationnel de naissance donné n'est pas significative.

Figure 11: Score composite de morbi-mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance



1.2.2. Mortalité RPM versus MAP (figure 12)

La comparaison des taux de mortalité seule au sein des deux groupes et par âge gestationnel de naissance montre une répartition similaire entre les deux groupes, avec des pics de mortalité pour les naissances survenues à 25 et 26SA. Dans le groupe RPM, le taux de mortalité à 25SA est d'environ 50% et de 66% à 26SA ; cette augmentation du taux de mortalité est significative (p=0,003). Dans le groupe MAP, on retrouve des taux de mortalité d'environ 40% à 25SA, 14% à 27SA et cette augmentation du taux de mortalité pour ces âges gestationnels de naissance est également significative (p=0,0016).

La comparaison des taux de mortalités par âge gestationnel de naissance entre les groupes MAP et RPM est comparable.

1.2.3. Score composite en fonction de la durée de latence de la RPM (figure 13)

Au sein de la population RPM, on s'est intéressé à l'impact d'une latence prolongée, définie par une durée de RPM supérieure à 7 jours, sur le devenir néonatal en terme de morbi-mortalité. Comme nous l'avons décrit précédemment (tableau III), la répartition des latences courtes et prolongée était équivalente avec environ 55% des enfants nés après une latence courte et 45% après une latence prolongée.

La répartition des scores de morbidité composite au sein de cette population en fonction de l'âge gestationnel de naissance et de la nature courte ou prolongée de la latence est représentée figure 13.

Au sein du groupe latence courte (≤ 7 jours), on retrouve des pics du taux de morbi-mortalité à 25 et 26SA mais également à 29 et 30SA et les différences de score observées entre les différents âges gestationnels de naissance n'est pas statistiquement significative. Pour les latences prolongées (>7 jours), on retrouve un pic du score de morbi-mortalité à 28SA et 31SA, mais de manière non significative également.

La différence du taux de morbi-mortalité entre les groupes latence courte et latence prolongée n'est pas non plus significative.

En terme de mortalité seule, aucun décès n'a été rapporté dans le groupe latence prolongée, les 4 décès rapportés dans le groupe RPM étant survenus après une latence inférieure à 7 jours.

Figure 12: Mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance

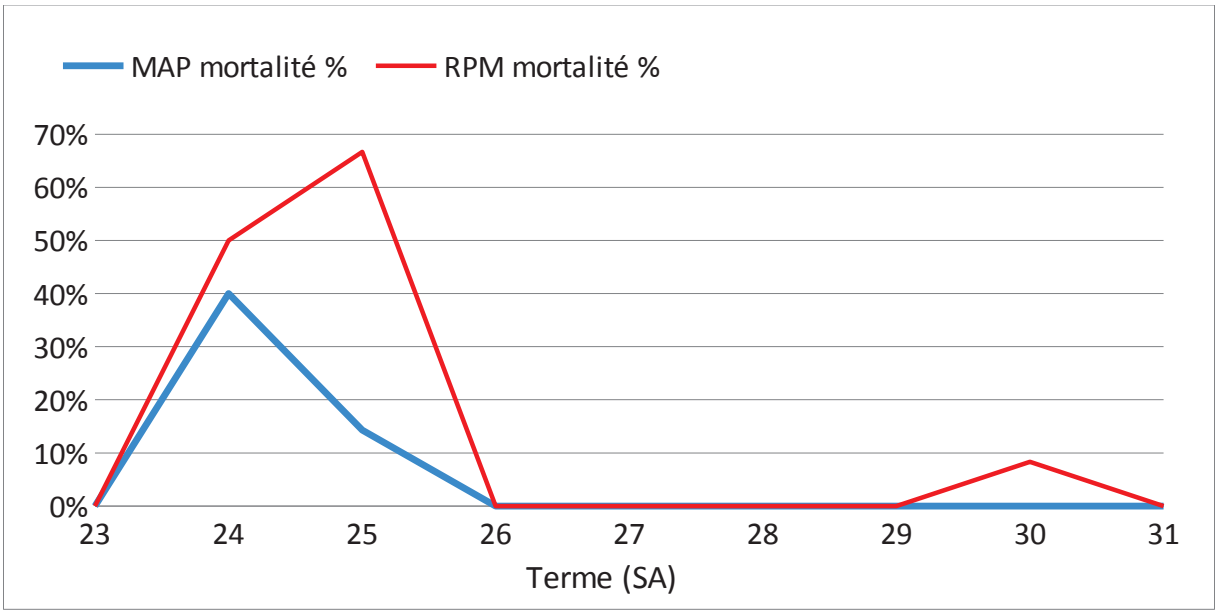
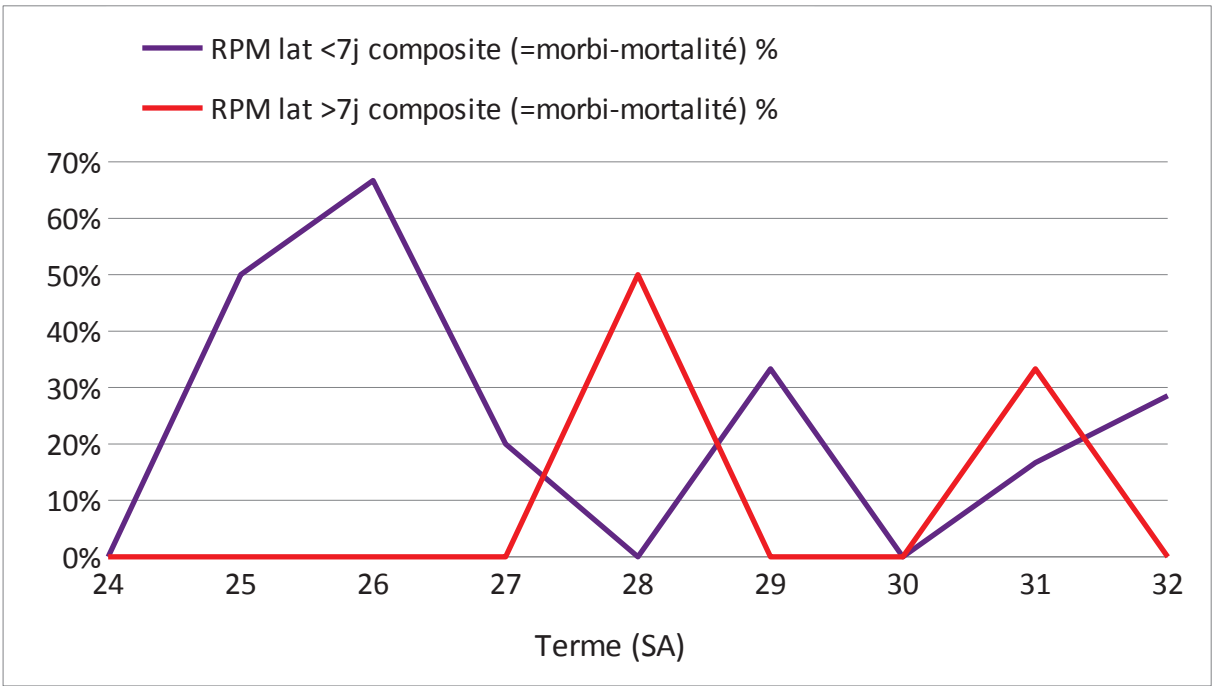


Figure 13: Score de morbi-mortalité en fonction d'une latence courte ou prolongée de RPM

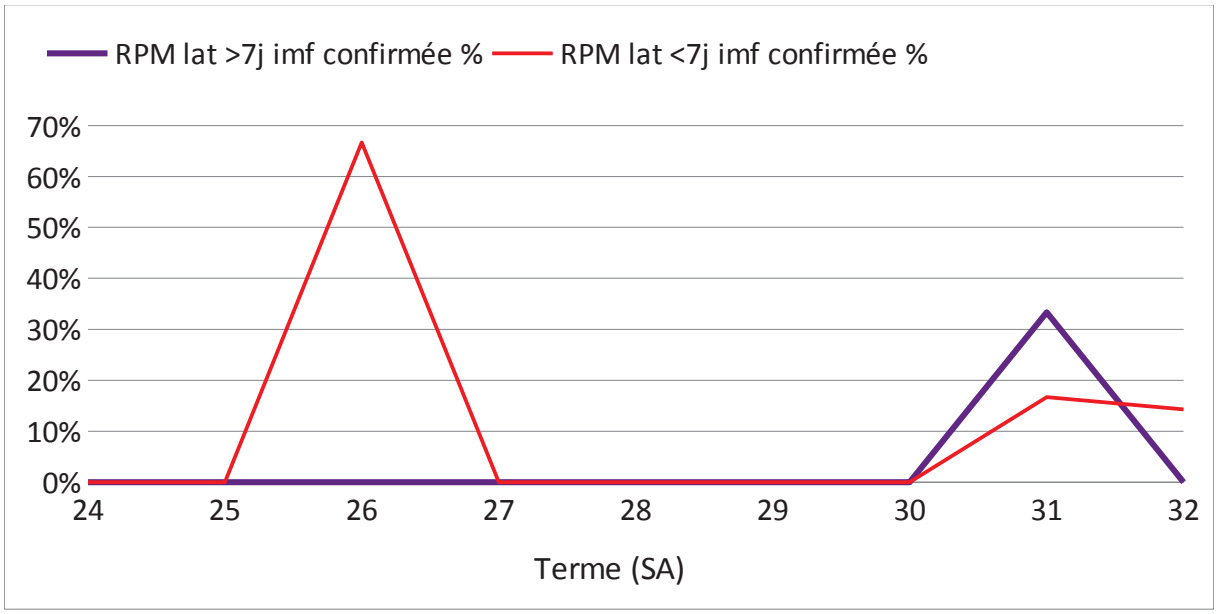


1.2.4. Survenue d'une infection IMF en fonction de la durée de la latence (figure 14)

Un autre point d'intérêt a été de chercher l'impact de la nature courte ou prolongée de la rupture sur la survenue d'une IMF (figure 14). Dans le groupe latence courte, 4 cas d'IMF ont été rapportés et on ne retrouve pas d'influence de l'âge gestationnel de naissance sur la survenue d'une IMF, la différence des taux d'IMF entre les différents âges gestationnels dans ce groupe n'étant pas significative. Dans le groupe latence prolongée, 2 cas d'IMF sont rapportés sans influence significative de l'âge gestationnel de naissance.

Enfin, la comparaison entre les groupes latence courte et prolongée ne retrouve pas de différence en terme de survenue d'une IMF.

Figure 14: IMF en fonction d'une durée de latence courte ou prolongée



2. COMPARAISON DES POPULATIONS RPM DU CHU DE NICE ET DE L'APHM HÔPITAL LA CONCEPTION

2.1. Description des populations

Nous avons, dans cette deuxième partie, comparé la population d'enfants nés prématurément de moins de 33SA nés après une RPM au CHU de Nice à celle d'enfants répondant aux mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, nés à l'Hôpital Conception à Marseille sur une même période (janvier 2009 à Décembre 2010). Nous avons ainsi comparé les données maternelles, périnatales et néonatales de ces deux populations. Au total, 91 enfants nés prématurément après une RPM à l'Hôpital de La Conception (RPM Marseille) ont été comparé aux 63 enfants nés après RPM au CHU de Nice (RPM Nice).

2.1.1. Comparaison des données maternelles (Tableau V)

- Dans la population RPM Marseille, on dénombre 6 patientes (7%) présentant un syndrome inflammatoire biologique incluant une CRP supérieure à 50mg/l et un taux de globules blancs supérieur à 15000/mm3. Les médianes constatées des taux de globules blancs et de CRP entre les deux populations n'est pas significativement différent. Les deux populations présentent un taux similaire de syndrome inflammatoire biologique (respectivement 7% et 8%).
- 68% des patientes RPM Marseille ont bénéficié d'un examen anatomopathologique du placenta, ce qui est légèrement supérieur au taux constaté à Nice mais de manière non significative. 33% des examens anatomopathologiques réalisés sur la population RPM Marseille ont conclu à une chorioamniotite histologique ce qui est comparable au taux retrouvé dans la population RPM Nice (39%). Au sein de la population RPM Marseille, un chorioamniotite histologique a été retrouvé chez l'ensemble des patientes ayant présenté un syndrome inflammatoire biologique (30% des cas de chorioamniotite histologique).
- 89 patientes (97%) de la population RPM Marseille ont eu un PV réalisé à proximité de l'accouchement et pour 12 d'entre elles (13%), la culture est revenue positive. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient le Streptocoque B (5 patientes) et l'*E*

Coli (4 patientes). Les taux de PV réalisé au sein des deux groupes sont comparables. Cependant, le taux de PV positif est significativement plus élevé dans la population RPM Nice que dans la population RPM Marseille (respectivement 43% versus 13%, p=0,0016).

- Le taux d'ECBU positif au sein des deux populations est similaire, aux alentours de 10%.
- Les deux populations présentent un taux élevé et comparable d'antibioprophylaxie, aux alentours de 98%. Une antibioprophylaxie prolongée (supérieure à 7 jours) n'a pas plus été réalisée dans l'un ou l'autre des deux groupes, avec un taux de 8% pour le groupe RPM Marseille et 11,5% pour le groupe RPM Nice, cette différence n'étant pas significative.
- On retrouve au sein de la population RPM Marseille un taux de corticothérapie anténatale significativement plus élevé, avec un taux de couverture par au moins une cure complète de corticoïdes de 82% contre 50% dans la population RPM Nice. Seulement 7,6% de la population RPM Marseille n'a reçu aucune corticothérapie anténatale ou une cure incomplète (1 dose) contre 12,7% dans la population RPM Nice (p<0,001).

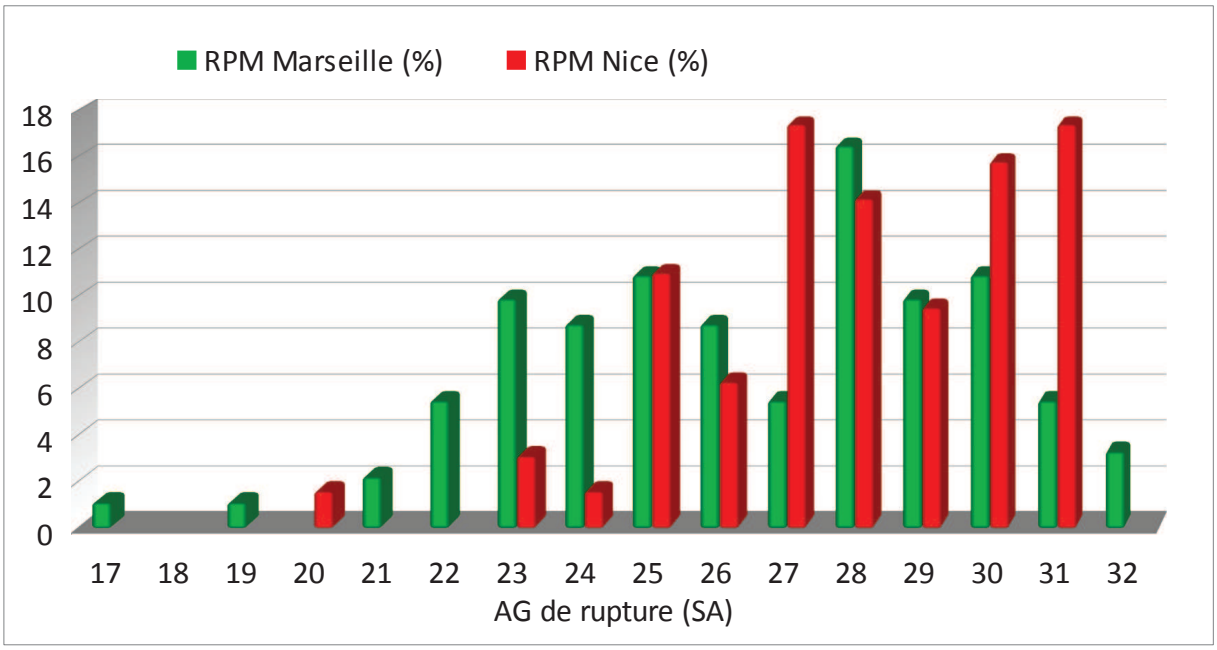
Tableau V: Comparaison des données maternelles RPM Marseille et RPM Nice

	RPM Marseille (n=91)	RPM Nice (n=63)	p RPM Marseille vs RPM Nice
GB (/mm3)			0,88
- moyen (écart type)	13830 (5,89)	13074 (4283)	
- médiane (Q1 ; Q3)	13000 (10 000 ; 17000)	12700 (12600 ; 16100)	
GB > 15 000/mm3	27 (29%)	18 (28%)	0,88
CRP (mg/l)			0,69
- moyen (écart type)	23,33 (34,06)	24,25 (42,19)	
- médiane (Q1 ; Q3)	10 (5 ; 25)	8,4 (3,8 ; 21,9)	
CRP > 50 mg /l	14 (15%)	9(14%)	0,85
Syndrome inflammatoire biologique	6 (7%)	5 (8%)	0,75
PV réalisé	89/91 (97%)	51/60 (85%)	0,13
PV positif	12/89 (13%)	22/51 (43%)	0,0016
ECBU positif	9 (10%)	5/47 (10,5%)	0,19
ATB prophylaxie	90/91 (98%)	60/62 (98%)	0,4
ATB prophylaxie prolongée	7/89 (8%)	7/62 (11,5%)	0,45
Anapath placenta réalisé	61/90 (68%)	28/59 (46%)	0,075
Chorioamniotite histologique	20/61 (33%)	11/28 (39%)	0,55
Chorioamniotite			
- avec PV +	5/20	5/11	
- avec syndrome inflammatoire biologique	6/20	4/11	
- avec PV+ et syndrome inflammatoire biologique	1/20	3/11	
CTC anténatale			<0,001
- aucune	0	3 (4,7%)	
- incomplète (1 dose)	7 (7,6%)	5 (7,9%)	
- 1 cure	75 (82%)	32 (50%)	

2.1.2. Comparaison des données périnatales (Tableau VI)

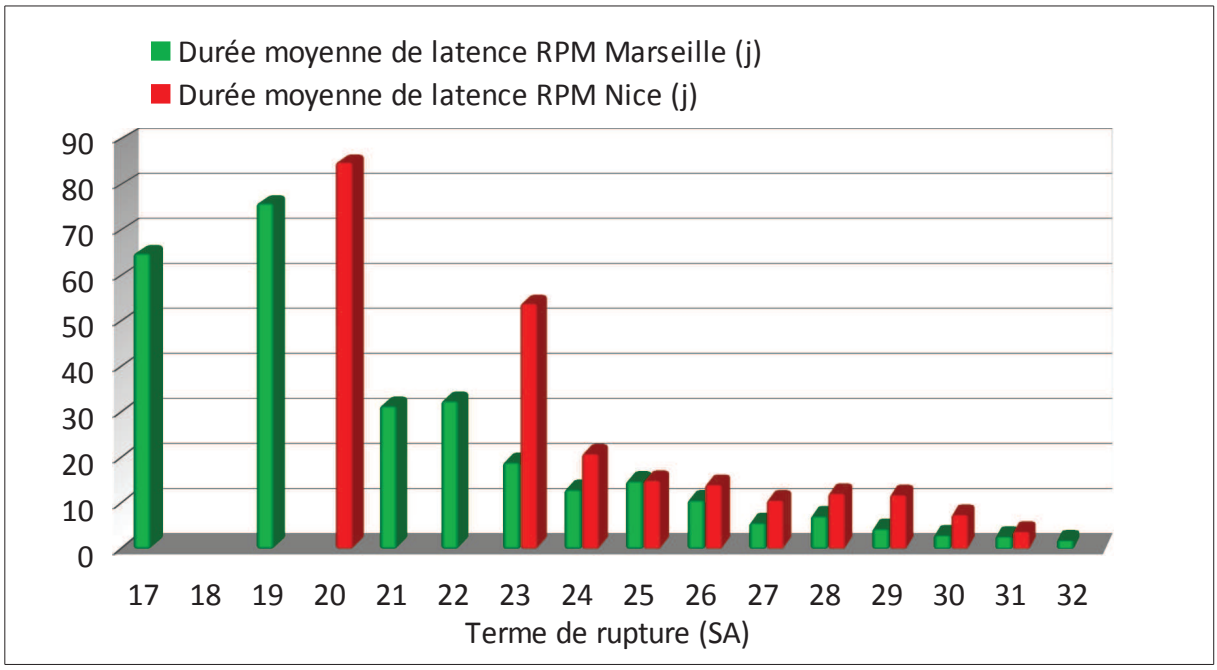
- Le terme moyen de la RPM au sein de la population RPM Marseille est de 26,8SA avec des extrêmes allant de 17,71SA à 32,5SA et une médiane de 27,3SA. 18 enfants (19,7%) ont une RPM avant 24SA. Il existe une différence significative entre les deux populations avec une RPM survenue plus tardivement au cours de la grossesse dans la population RPM Nice (p=0,005), qui présente un âge gestationnel moyen de RPM de 28,4SA (extrêmes allant de 20 à 31,7SA, médiane de 28,14SA). La proportion d'enfants dont la RPM est survenue avant 24SA est statistiquement plus élevée au sein de la population RPM Marseille qu'au sein de la population RPM Nice (respectivement 19,7% versus 4,8%, p=0,008).
- La Figure 15 illustre la répartition des deux populations en fonction de leurs âges gestationnels de RPM. Cette répartition est différente entre les deux populations. La majorité des RPM est survenue à partir de 27SA pour la population RPM Nice (p=0,002), alors qu'au sein de la population RPM Marseille une majorité de RPM est survenue pour des âges gestationnels plus faible et une proportion non négligeable de RPM est survenue avant 24SA (p=0,0018). Cette différence de répartition d'âge gestationnel de rupture entre les deux populations est statistiquement significative (p=0,019).

Figure 15: Répartition des populations en fonction de l'âge gestationnel de RPM



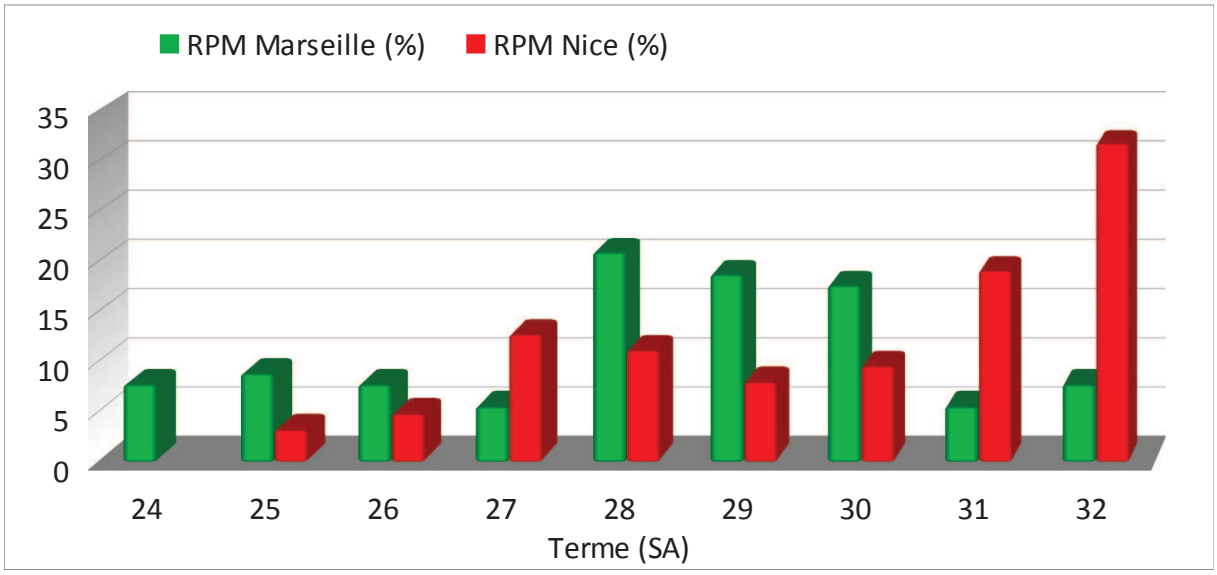
- La durée de RPM, par contre, ne diffère pas entre les deux populations, avec une médiane de latence de 6j et une moyenne d'environ 12 jours.
- On retrouve une proportion équivalente de rupture courte et prolongée entre les deux populations (Tableau VII) avec 49% de latence prolongée dans la population RPM Marseille et 55% dans la population RPM Nice.
- La figure 16 représente la répartition de la durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de RPM. Pour les deux populations, cette durée semble inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de RPM.

Figure 16: Durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de rupture



- Au sein de la population RPM Marseille, l'âge gestationnel de naissance moyen est de 28,65SA avec des extrêmes allant de 24SA à 32,5SA et une médiane de 28,83SA. Ainsi, les enfants de population RPM Marseille ont un degré de prématurité significativement plus important que ceux de la population RPM Nice dont l'âge gestationnel de naissance moyen est de 30SA (p=0,003).
- La comparaison de la répartition des âges gestationnels de naissance entre les deux populations est représentée figure 17. Au sein de la population RPM Nice, comme précédemment décrit dans la première partie des résultats, on retrouve de manière significative (p=0,0001) une majorité d'enfants nés de 29 à 32SA. La répartition des âges gestationnels de naissance au sein de la population RPM Marseille est différente puisqu'on retrouve une majorité d'enfants nés entre 28 et 30SA puis des taux faibles de naissance après 30SA (p=0,0019). La différence de répartition des âges gestationnels de naissance entre ces deux populations est statistiquement différente (p<0,0001).

Figure 17: Répartition des âges gestationnels de naissance des populations RPM Marseille et RPM Nice



- Dans les deux groupes, une majorité d'enfants est née par césarienne, avec des taux comparables (69% dans la population RPM Marseille versus 57% dans la population RPM Nice). Le taux de césariennes réalisées avant la mise en travail spontanée et dont l'indication était la présence d'une RPM est également similaire entre les deux groupes (44% pour la population RPM Marseille versus 41% pour la population RPM Nice).
- Le sexe ratio entre les deux populations est comparable avec légèrement plus de naissance masculine que féminine.
- Les poids de naissance de la population RPM Marseille ne diffèrent pas de manière significative avec ceux de la population RPM Nice, avec un poids de naissance moyen pour la population RPM Marseille de 1232g et des extrêmes allant de 565g à 2560g.
- Le taux d'enfants présentant une RCIU est significativement différent entre les deux populations puisqu'au aucun cas de RCIU n'a été rapporté au sein de la population RPM Marseille alors qu'un taux de 11% est rapporté pour la population RPM Nice ($p=0,0016$).
- L'adaptation néonatale des enfants prématurés de la population RPM Marseille, évaluée par le score d'apgar, retrouvait un score d'apgar moyen à 1 minute de vie de 6,59 et de 8,14 à 5 minutes de vie. Ces scores sont significativement plus faible que ceux retrouvés dans la population RPM Nice où le score d'apgar moyen à 1 minute de vie était de 7,43 et 9,27 à 5 minutes de vie (apgar à 1min: $p=0,0017$ et apgar à 5 min: $p<0,001$).
- Une majorité d'enfants est née « inborn » avec un taux supérieur à 90%, de manière similaire entre les deux groupes.

Tableau VI: Comparaison des données périnatales des populations RPM Marseille et RMP Nice

	RPM Marseille (n=91)	RPM Nice(n=63)	p RPM Marseille vs RPM Nice
AG de rupture (SA)			0,005
- moyenne (écart type)	26,8 (3,18)	28,4 (5,94)	
- médiane (Q1 ; Q3)	27,3(24,4 ; 29,28)	28,14 (27 ; 30,5)	
RPM<24SA (n)	18 (19,7%)	3 (4,7%)	0,008
Durée de la RPM (j)			0,97
- moyenne (écart type)	12,33 (14,6)	12,12 (14,6)	
- médiane (Q1 ; Q3)	6 (3 ; 18)	6 (3 ; 17)	
Césarienne	63 (69%)	36 (57%)	0,12
Césarienne à froid pour RPM	40 (44%)	26 (41%)	0,7
Terme naissance (SA)			0,003
- moyen (écart type)	28,65 (2,25)	30 (2,09)	
- médiane (Q1 ; Q3)	28,83 (27 ; 30)	31 (28 ; 32)	
Sexe ratio (fille/garçon)	0,89	0,9	0,8
Poids de naissance (g)			0,8
- moyen (écart type)	1232 (384)	1364 (375,8)	
- médiane (Q1 ; Q3)	1250 (960 ; 1460)	1410 (990 ; 1670)	
RCIU (<10ème percentile)	0	7 (11,1%)	0,0016
Score d'apgar moyen (écart type)			
- 1 min	6,59 (2,58)	7,43 (2,93)	0,017
- 5 min	8,14 (1,75)	9,27 (1,19)	<0,0001
Inborn	85 (93%)	58 (95%)	0,7

Tableau VII: Répartition en fonction d'une latence courte ou prolongée

	RPM Marseille n (%)	RPM Nice n (%)	p RPM Marseille vs RPM Nice
Latence courte (≤7j)	49 (53,85%)	35 (55,5%)	0,83
Latence prolongée (>7j)	42 (46,15%)	28 (44,4%)	0,83

2.1.3. Comparaisons des données néonatales et post-natales (Tableau VIII)

- En terme de morbidité respiratoire, lorsque l'on compare la population RMP Marseille à la population RPM Nice, on peut constater que:
  - les deux populations ont un taux similaire de MMH (respectivement 62 versus 70%);
  - la population RPM Marseille a présenté un taux DBP légère plus élevée que la population RPM Nice (respectivement 62% versus 12%) de manière statistiquement significative (p=0,068) ;
  - la population RPM Marseille a également présenté un taux de DBP modérée à sévère plus élevée que la population RPM Nice (19% versus 3,4%), avec une différence significative (p=0,074).
- En terme de morbidité cardiologique, la proportion d'enfants pour lesquels a été noté une persistance du canal artériel est similaire (respectivement 21% versus 15,8%) et la nécessité d'une fermeture chirurgicale du canal a été nécessaire dans 7% des cas au sein de la population RPM Marseille, soit moins souvent que dans la population RPM Nice où le taux de chirurgie s'élève à 20% mais de manière non significative. L'âge gestationnel de naissance moyen des enfants ayant présenté un canal artériel persistant est de 26SA pour la population RPM Marseille et de 28SA pour la population RPM Nice.
- Le taux d'ECUN rapporté au sein de la population RPM Marseille est significativement plus élevé que celui de la population RPM Nice (respectivement 11% versus 1,6%, p=0,028).
- En terme de morbidité neurologique:
  - une proportion similaire d'enfants est indemne de lésions à type de HIV (83% des enfants RPM Marseille et 79% des enfants RPM Nice), et des taux faibles de lésions sévère d'HIV stade III ou IV sont retrouvés de manière comparable (respectivement 2% et 6% pour les HIV stades IV) ;
  - un taux légèrement supérieur de LMPV est retrouvé pour la population RPM Marseille (respectivement 7% versus 3,5%) mais de manière non significative.
- Le taux d'IMF avérée au sein de la population RPM Marseille est significativement plus élevé que celui rapporté au sein de la population RPM Nice (respectivement 22% versus 9,5%, p=0,045). Au sein des deux populations, une IMF associée à un contexte de chorioamniotite histologique est retrouvée dans environ 50% des cas.

- Le taux de mortalité constaté au sein des deux populations est comparable (p=0,22) malgré un taux de décès plus élevé au sein de la population RPM Marseille (respectivement 13,7 versus 6,5%).

Tableau VIII: Comparaison des données néonatales et post-natales

	RPM Marseille (n=91)	RPM Nice (n=63)	p Marseille vs RPM
MMH	57 (62%)	44 (70%)	0,35
DBP 28j (modérée)	57/83 (62%)	7/59 (12%)	0,0068
DBP 36SA (sévère)	15/79 (19%)	2/59 (3,4%)	0,0074
Canal artériel pérméable	19 (21%)	10 (15,8%)	0,41
AG moyen (SA)	26,28	28,43	
chirurgie	3/39 (7%)	2 (20%)	0,27
ECUN	10/90 (11%)	1/62 (1,6%)	0,028
HIV			0,117
- non	75 (83%)	50 (79%)	
- stade 1	7 (8%)	9 (14%)	
- stade 2	4 (4%)	0	
- stade 3	2 (2%)	0	
- stade 4	2 (2%)	4 (6%)	
LMPV	6/82 (7%)	2/59 (3,5%)	0,47
IMF	20/90 (22%)	6/62 (9,5%)	0,045
IMF + chorioamniotite	9/20 (45%)	3/6 (50%)	
Décès	7/51 (13,7%)	4/62 (6,5%)	0,22

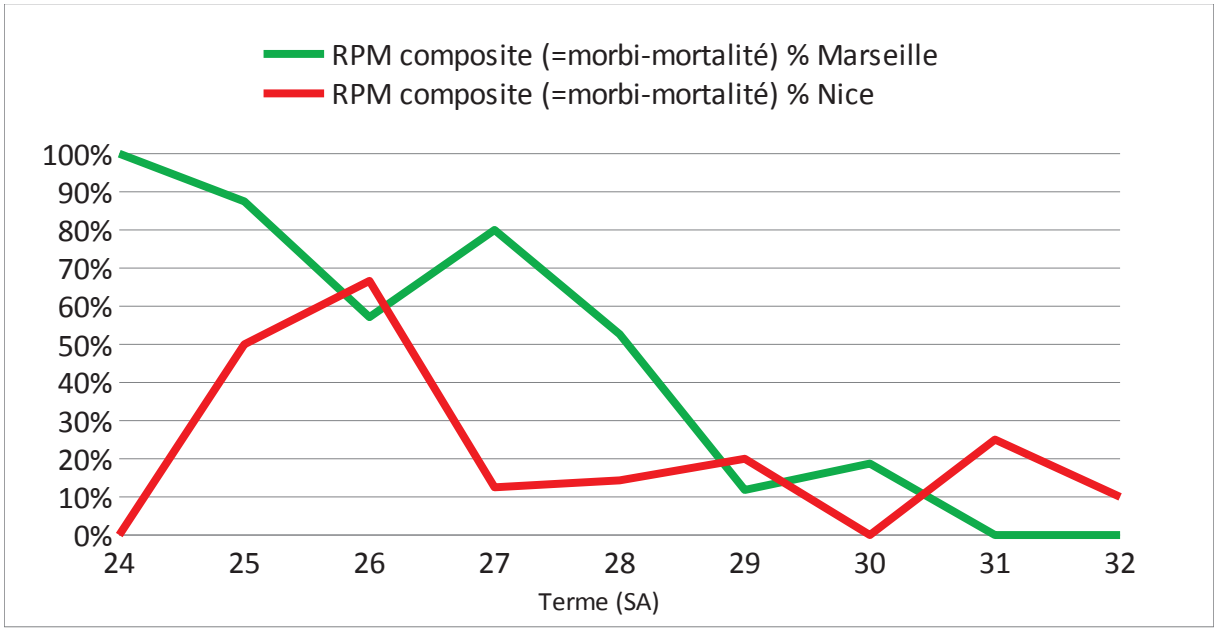
2.2. Etude du score de morbi-mortalité

2.2.1. Comparaison des populations en fonction du score de morbi-mortalité

Dans la population RPM Marseille, le score composite de morbi-mortalité est retrouvé supérieur ou égal à 1 dans 40,6% des cas et dans 17,46% des cas dans la population RPM Nice. Cette différence de proportion de score de morbi-mortalité plus élevée pour la population RPM Marseille est statistiquement significative (p=0,0022).

La figure 18 illustre l'ajustement de ce score de morbi-mortalité à l'âge gestationnel de naissance. Pour la population RPM Marseille, il existe une association significative entre l'âge gestationnel de naissance et une proportion élevée d'enfants présentant un score de morbi-mortalité supérieur ou égal à 1, qui est inversement proportionnel à l'âge gestationnel de naissance (p<0,0001). Cette même association semble être retrouvée au sein de la population RPM Nice mais elle n'est pas statistiquement significative (p=0,236). La comparaison entre les deux populations ne retrouve une différence significative que pour les naissances survenues à 27SA avec un taux de score de morbi-mortalité supérieur ou égal à 1 chez 80% des enfants RPM Marseille et de 12,5% des enfants RPM Nice (p=0,032). Il n'existe pas de différence significative entre les taux de score de morbi-mortalité ajustés aux autres âges gestationnels des deux populations.

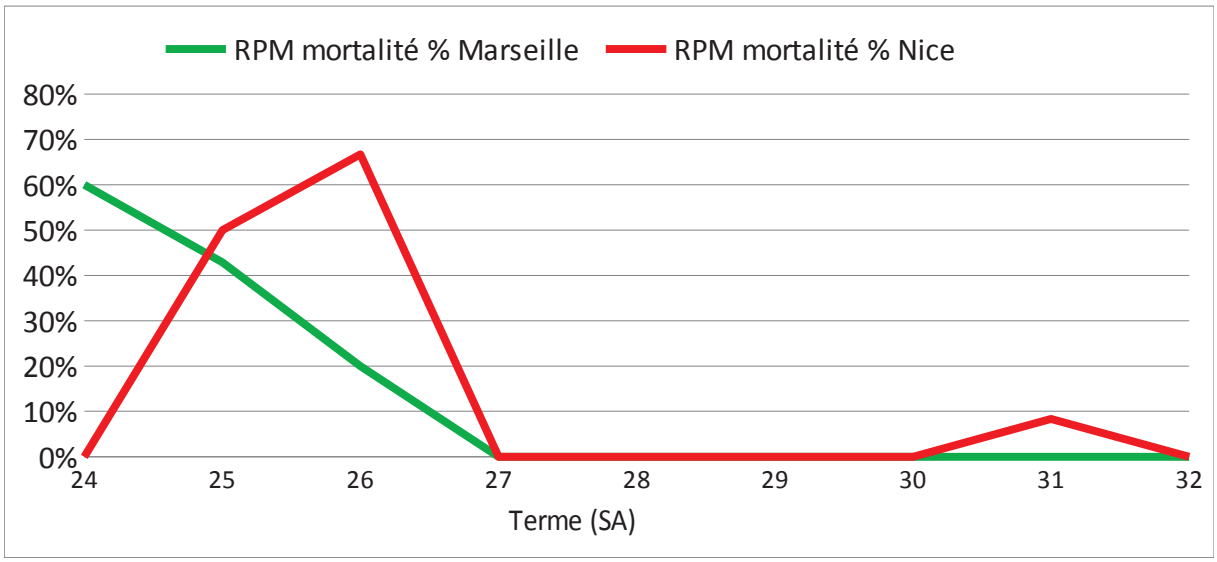
Figure 18: Score composite de morbi-mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance



2.2.2. Comparaison des taux de mortalité (Figure 19)

Lorsque l'on considère le taux de mortalité ajusté à l'âge gestationnel de naissance, on constate qu'il existe une relation significative entre le terme de naissance et le taux de mortalité avec une relation inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de naissance au sein des deux populations (p=0,018 pour les RPM Marseille et p=0,003 pour les RPM Nice). La comparaison entre les deux populations de la répartition de ces taux de mortalité ajustés à l'âge gestationnel de naissance n'est pas statistiquement différente.

Figure 19: Répartition des taux de mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance

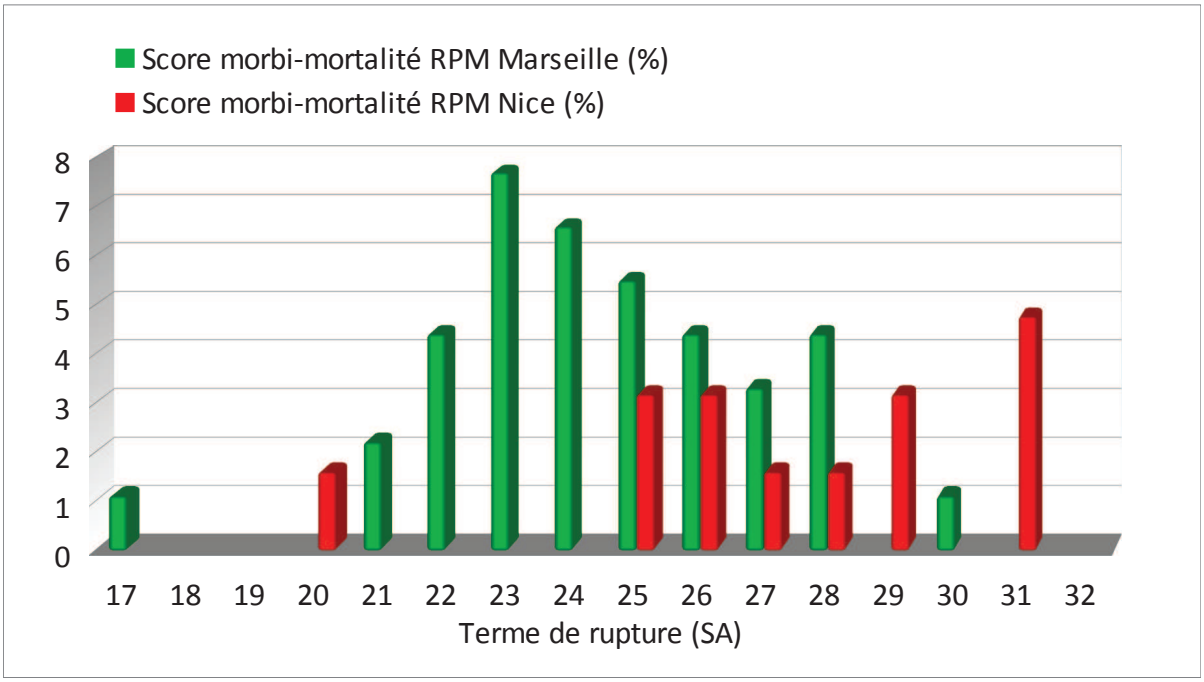


2.2.3. Influence de l'âge gestationnel de RPM sur le score de morbi-mortalité (figure 20)

Lorsque l'on considère le taux de score de morbi-mortalité supérieur ou égal à 1 au sein de chaque population en fonction de l'âge gestationnel de rupture, on constate que:

- Au sein de la population RPM Marseille, ce taux est inversement proportionnel avec l'âge gestationnel de RPM de manière statistiquement significative (p=0,007).
- Au sein de la population RPM Nice, ce taux n'est pas influencé par l'âge gestationnel de rupture (p=0,47).
- Les différences de taux de morbi-mortalité entre les deux populations ajustés à chaque âge gestationnel de rupture ne diffère pas de manière significative (p de 0,06 à 1).

Figure 20: Score de morbi-mortalité en fonction de l'âge gestationnel de rupture



2.2.4. Influence de l'âge gestationnel de rupture sur la mortalité (figure 21)

La mortalité est significativement liée à l'âge gestationnel de RPM pour la population RPM Marseille p=0,009 et mais ne l'est pas pour la population RPM Nice (p=0,28) et la comparaison des taux de mortalité par âge gestationnel de rupture entre les deux populations ne diffère pas non plus de manière significative.

2.2.5. Influence de l'âge gestationnel de rupture sur la survenue d'une IMF (figure 22)

L'étude du taux d'IMF survenue au sein de chaque population ajustée à l'âge gestationnel de rupture, montre qu'il existe une relation significative au sein de la population RPM Marseille entre ces deux paramètres avec un taux d'IMF inversement proportionnel avec l'âge gestationnel de RPM (p=0,02). Au sein de la population RPM Nice, le taux d'IMF n'est pas influencé par l'âge gestationnel de rupture (p=0,47).

La différence de taux d'IMF par âge gestationnel de rupture entre les deux populations n'est pas significativement différente (p de 0,09 à 1).

Figure 21: Mortalité en fonction de l'âge gestationnel de rupture

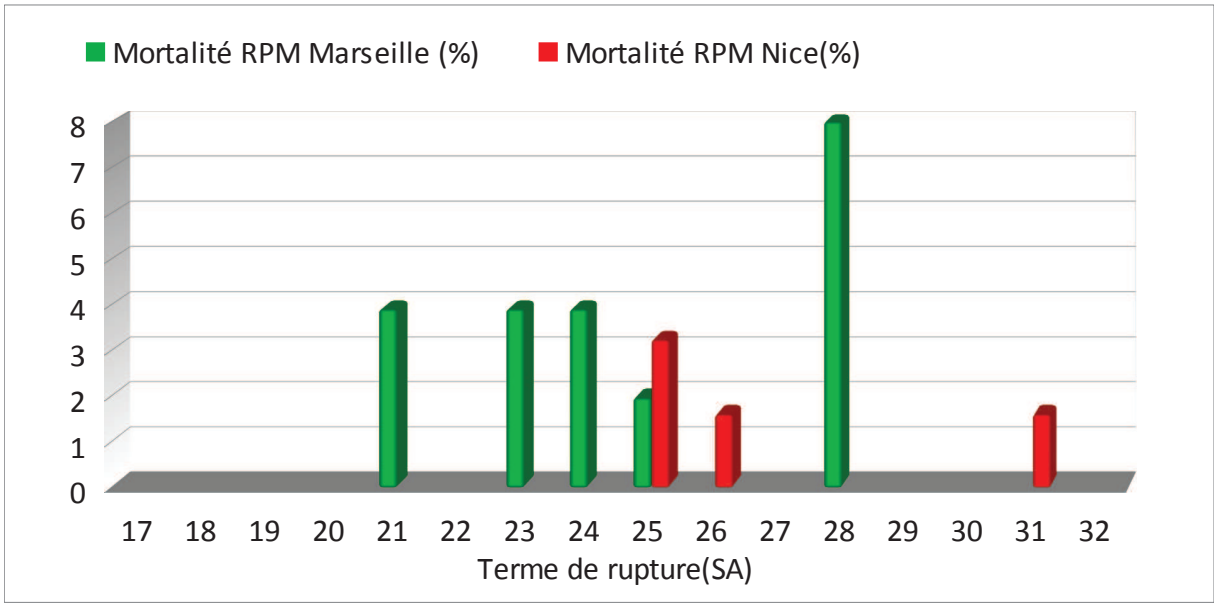
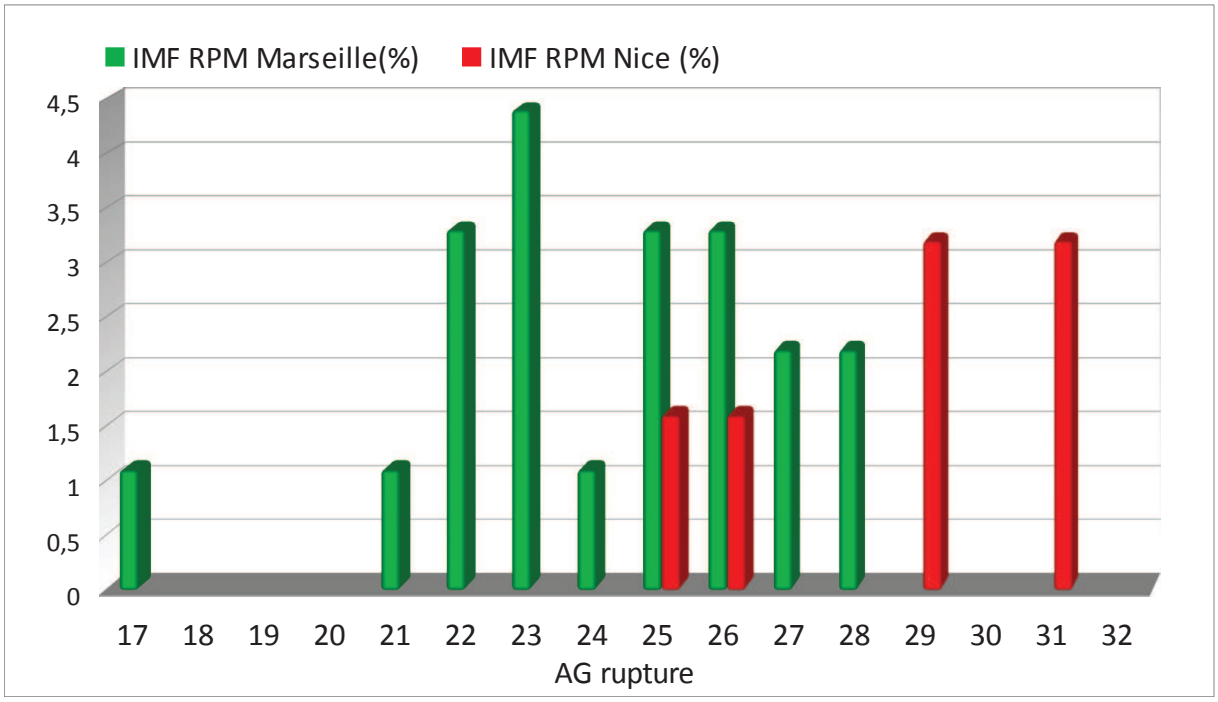


Figure 22: Taux d'IMF en fonction de l'âge gestationnel de rupture



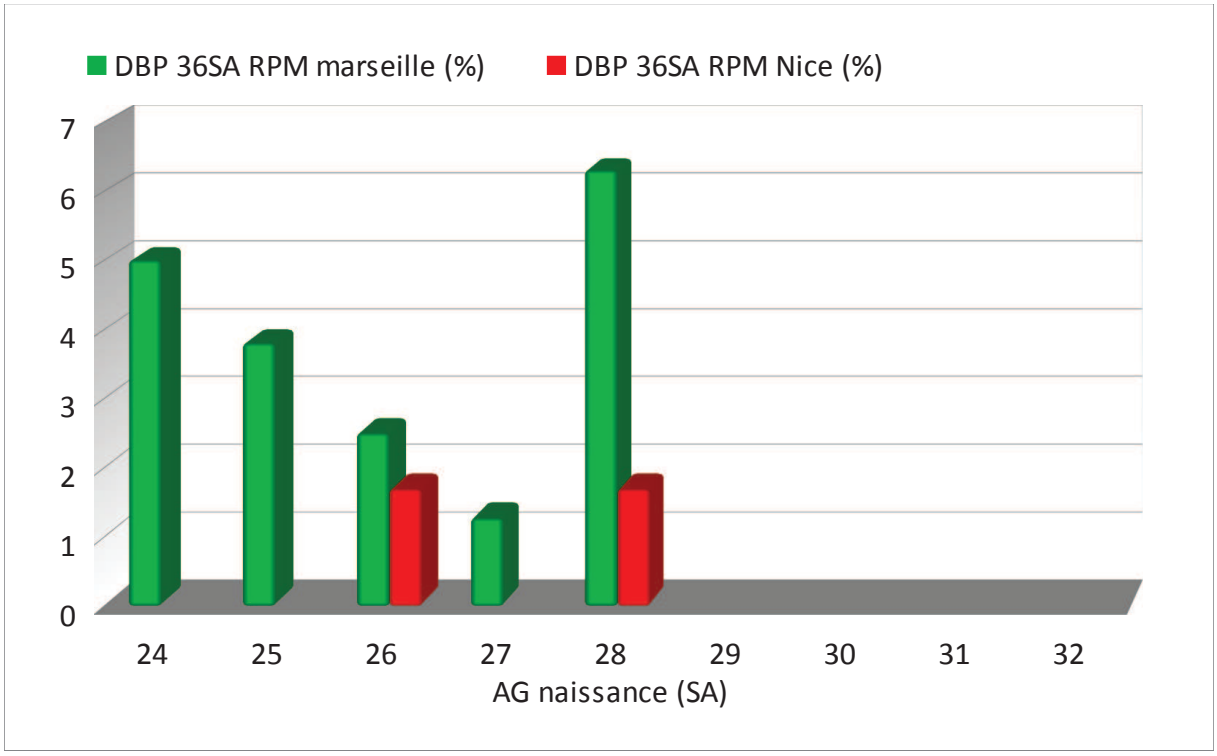
2.2.6. Influence de l'âge gestationnel de naissance sur la survenue d'une DBP modérée à sévère (figure 23)

Le taux de DBP modérée à sévère au sein de la population RPM Marseille est, de manière très significative (p=0,0001), influencé par l'âge gestationnel de naissance. Il existe une relation inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de naissance et l'ensemble des cas de BDP modérée à sévère est survenu chez les enfants nés avant 29SA.

On ne retrouve pas cette même relation au sein de la population RPM Nice où il n'existe pas de différence significative dans la répartition des taux de DBP modérée à sévère en fonction de l'âge gestationnel de naissance (p=0,43).

Lorsque l'on compare les deux populations, il n'existe pas non plus de différence significative des taux de DBP modérée à sévère par âge gestationnel de naissance (p de 0,23 à 1).

Figure 23: Taux de DBP 36SA en fonction de l'âge gestationnel de naissance



DISCUSSION

Dans les RPM avant terme, particulièrement avant 34SA, les progrès considérables réalisés en néonatologie ont permis une transformation radicale du pronostic du nouveau-né prématuré. Cependant, si le bénéfice de l'antibioprophylaxie et de la corticothérapie anténatale ne se discute plus, le choix de la conduite à tenir optimale, particulièrement entre attitude expectative ou interventionniste, n'est pas consensuel et la question du terme à partir duquel l'expectative doit être abandonnée en cas de RPM avant terme reste donc posée.

Ce travail a permis de faire un état des lieux et une comparaison, dans notre centre et entre deux centres différents, des pratiques et des résultats obtenus en période néonatale et post-natales.

Il s'agit d'une étude descriptive objective de nos expériences 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.

1. COMPARAISON DES RÉSULTATS DE LA POPULATION RPM NICE À LA POPULATION MAP NICE

La RPM avant terme expose en priorité à la prématurité et ses conséquences mais il n'est pas clairement établi dans quelle mesure le pronostic associé à la prématurité serait alourdi par des complications spécifiques à la RPM.

Nous avons choisi de comparer les résultats obtenus après une RPM à une population « contrôle » de nouveau-nés prématurés après une MAP qui présente une prématurité dite « spontanée ». Afin de n'inclure dans ce groupe que les cas de prématurité « simple », nous avons exclu tous les cas où une complication maternelle ou fœtale se surajoutait à la MAP afin d'éliminer de potentiels facteurs aggravants du devenir néonatal.

L'objectif était d'évaluer dans quelle mesure la survenue d'une RPM influençait le devenir néonatal en comparant les résultats à ceux observés pour une cause spontanée d'accouchement prématuré.

1.1. Comparaison des données maternelles

Le principal risque pouvant alourdir le pronostic associé à la prématurité en cas de RPM est infectieux, le fœtus étant exposé à des médiateurs pro-inflammatoire et à des bactéries à fort pouvoir pathogène, dont l'accès est facilité par la rupture de la barrière entre le fœtus et l'organisme maternel. Nos résultats rapportent un état inflammatoire biologique maternel, mesuré par le dosage de la CRP et des globules blancs, peu important au sein des deux groupes mais plus élevé au sein du groupe RPM (8% versus 4,6%). Cette différence n'est cependant pas significative mais permet de souligner qu'un état inflammatoire maternel est aussi présent dans les cas de MAP de manière non négligeable.

La RPM expose à un risque accru de chorioamniotite qui est susceptible d'aggraver le pronostic néonatal notamment avant 32SA. Dans notre étude, la population RPM présente un taux plus élevé de chorioamniotite histologique (39% versus 17%), mais ce résultat n'atteint pas la significativité (p=0,064). 40% environ d'examen anatomopathologique de placenta a été réalisé au sein de chaque groupe, sous évaluant peut-être le taux de chorioamniotite. Nos résultats sont proches de ceux rapportés dans la littérature où l'on retrouve des taux de 21% à 38% de chorioamniotite après un travail prématuré spontané et de 13% à 60% dans les RPM avant terme (33), (1).

Nous avons également cherché à voir si les cas de chorioamniotites histologiques étaient associés à une culture positive du placenta. Mais la concordance s'est avérée être mauvaise puisqu'un seul cas de chorioamniotite dans le groupe MAP et 3 cas de chorioamniotites dans le groupe RPM étaient associés à une culture placentaire positive.

En cas de RPM, la prescription d'une antibiothérapie fait partie des recommandations proposées par les sociétés savantes. Ainsi, le recours à une antibioprophylaxie nettement plus élevé dans le groupe RPM que dans le groupe MAP (98 % versus 26,5%) s'explique d'une part par la période de latence souvent plus longue dans les cas RPM qui permet de mettre en place une antibioprophylaxie, et d'autre part par la différence de nos protocoles entre RPM et MAP, où l'antibioprophylaxie est systématique pour les RPM, alors qu'elle est dépendante du contexte pour les MAP.

La prescription d'une corticothérapie anténatale fait également partie des recommandations en cas de RPM avant 34SA. Le groupe RPM a significativement plus reçu de corticothérapie anténatale. En effet, le protocole RPM préconise une tocolyse pour permettre la réalisation complète d'une corticothérapie. Dans les cas de MAP, la tocolyse a pu être contre-indiquée en

cas de de critère infectieux maternel, ou encore, la rapidité de survenue de la mise en travail suivie de l'accouchement n'ont pas permis, dans certains cas, la réalisation d'une corticothérapie complète. Un taux global de 86 % de corticothérapie anténatale dans le groupe RPM est retrouvé, ce qui concorde avec les taux rapportés dans la littérature (23), (28).

1.2. Comparaison des données périnatales

1.2.1. Comparaison RPM versus MAP

Comme nous l'avons décrit dans la partie résultat, les populations RPM et MAP sont comparables en terme d'âge gestationnel de naissance (environ 30SA), de poids de naissance (environ 1350g), de proportion d'enfants ayant une RCIU, d'adaptation à la vie extra-utérine et de sexe ratio.

On retrouve un taux de césarienne comparable au sein des deux groupes (environ 50%) alors que l'on aurait pu s'attendre à un taux plus élevé dans le groupe RPM que dans le groupe MAP. Certaines études rapportent un taux de césarienne près de 5 fois supérieur à celui rapporté dans la prématurité sans RPM notamment de part la réalisation de césariennes prophylactiques dans les cas de RPM (8). Ce résultat pourrait être le reflet de nos pratiques qui privilégient l'expectative jusqu'à un terme rendant possible à l'enfant prématuré de supporter une mise en travail spontané et un accouchement par voie basse, diminuant ainsi le nombre de césarienne prophylactique.

La population RPM comprend significativement plus de naissance « inborn » que la population MAP, probablement par le fait du caractère instable d'une MAP qui contre-indique le transfert intra-utérin. Dans les cas des RPM, la période de latence a pu permettre un transfert maternofœtal dans la majorité des cas.

1.2.2. Comparaisons des données périnatales au sein de la population RPM

Les RPM survenant à des termes précoces sont peu fréquentes, avec des taux de RPM avant 28SA concernant 0,1 à 0,7% de l'ensemble des accouchements (1). Dans notre étude, la RPM est survenue après 27SA dans plus de 50% des cas et seulement 3 enfants ont eu une RPM à moins de 24SA.

La durée de la phase de latence est très variable selon les auteurs, généralement courte et

inférieure à une semaine pour 50 à 70% des patientes. Nous rapportons une durée moyenne de latence plus longue, évaluée à 12,2j. Ceci est peut-être lié à l'attitude expectative, privilégiée dans notre centre jusqu'à avoir atteint 32SA, et donc une part moindre d'accouchements provoqués qui raccourcissent les durées de latence.

La durée de latence dans notre étude est corrélée à l'âge gestationnel à la RPM, plus la RPM est précoce, plus la latence est longue (p <0,001). Cette relation est également retrouvée dans la littérature (2).

La proportion de RPM prolongées (>7j) n'est pas significativement supérieure à la proportion de RPM courtes, rendant ainsi possible la comparaison entre ces deux groupes.

L'âge gestationnel de naissance moyen de notre population RPM est de 30SA (+/-2,09SA) et l'âge gestationnel de naissance médian de 31SA (28-32j). Ces résultats sont concordants avec notre volonté de privilégier l'expectative jusqu'à 32SA.

1.3. Comparaisons des données néonatales

1.3.1. Morbidité respiratoire

Des études épidémiologiques ont montré une incidence de la MMH dans les RPM avant terme moins élevée que dans les autres causes de prématurité (34). L'hypothèse avancée est celle d'une accélération de la maturation pulmonaire et d'une synthèse du surfactant liées à la présence d'un FIRS. Mais ces résultats sont aujourd'hui controversés et l'hypothèse d'une accélération de la maturation pulmonaire par les médiateurs de l'inflammation est remise en cause. Des études récentes ont montré un lien évident entre chorioamniotite, MMH et dysplasie bronchopulmonaire (25), (35), (36). Dans notre étude, la RPM ne semble ne pas être un facteur aggravant de morbidité pulmonaire. En effet, le groupe RPM présente des taux de MMH, de DBP Légère et surtout de DBP modérée à sévère plus bas que ceux constatés dans le groupe MAP, mais ces résultats n'atteignent pas la significativité. La présence d'une chorioamniotite maternelle a affecté de manière similaire les deux groupes, qui présentent par ailleurs un âge gestationnel de naissance moyen comparable. Ces deux facteurs représentent les principaux déterminants influant sur le devenir respiratoire, il n'est pas ainsi pas étonnant de ne pas constater de différence majeure de morbidité dans ce domaine.

1.3.2. Morbidité cardiologique

La persistance du canal artériel est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de naissance et notamment plus fréquente pour les naissances de moins de 29SA (37). La population MAP présente de manière significative une persistance du canal artériel plus élevée que dans le groupe RPM. Cependant les deux populations présentent une proportion similaire de naissance de moins de 29SA (environ 30%). L'absence de corticothérapie anténatale est un facteur de risque de persistance du canal artériel couramment admis dans la littérature (36). Le groupe MAP ayant moins bénéficié d'une corticothérapie anténatale, ceci peut expliquer une fréquence plus élevée de persistance du canal artériel. La RPM ne semble donc pas être un facteur aggravant de morbidité cardiologique dans notre étude. Il n'est, par ailleurs, pas décrit comme tel dans la littérature.

1.3.3. Morbidité digestive

Les taux d'ECUN rapportés dans la littératures dans une population d'enfants nés prématurément sont de 4-5% ce qui est superposable aux taux que nous rapportons dans nos deux populations (7,1% pour le groupe MAP et 1,6% pour le groupe RPM) (28), (29). La fréquence de survenue d'une ECUN n'était pas significativement différente entre les deux groupes, et la RPM ne semble ainsi pas augmenter ce risque dans notre étude. On sait aujourd'hui que l'utilisation d'amoxicilline-acide clavulanique en antibioprophylaxie maternelle entraine un surrisque d'ECUN chez le nouveau-né (32). Cependant, ce facteur n'a pas pu influencer nos résultats, les deux groupes ayant été traité par de l'amoxicilline dans la majorité des cas lorsqu'une antibioprophylaxie maternelle était nécessaire.

1.3.4. Morbidité neurologique

Les études récentes montrent que la fréquence des HIV n’est pas plus élevée après une RPM que dans les autres causes de la prématurité. La littérature ne permet donc pas de considérer la RPM avant terme comme un facteur de risque plus spécifique des HIV que les autres causes de prématurité (6). Ces données corroborent nos résultats qui retrouvent une proportion

similaire d'HIV de grade III ou IV entre les deux groupes. Les taux d'HIV de grade III ou IV rapportés dans les séries s'échelonnent de 0 à 11%, ce qui concorde avec nos résultats (environ 5%).

Le rôle de la RPM comme facteur de risque de développement de LMPV ou plus largement de lésions de la substance blanche immature chez les enfants prématurés a été confirmé par plusieurs études cliniques. Cependant, ce risque paraît être plus important en cas de RPM précoces, notamment avant 24 SA (38), (39). Pour les ruptures plus tardives, le risque est difficile à évaluer. Il paraît cependant augmenté par rapport à celui des enfants de même âge gestationnel nés sans RPM. Ceci n'est pas retrouvé dans notre étude où la proportion de LMPV est similaire dans les deux groupes, à un taux d'environ 3,5%.

1.3.5. Morbidité infectieuse

Les données de la littérature rapportent un risque d'infection néonatale 2 à 3 fois plus élevé lors d'une RPM qu'en son absence (39% contre 19% (< 28 SA), 17% contre 6% (28-30 SA), 5% contre 2% (31-33 SA), et 3% contre 2% (34-36 SA)), (6). Ce résultat est également retrouvé dans notre étude où le groupe RPM a présenté significativement plus d'IMF (9,6%) que le groupe MAP (1,16%), (p=0,02). Le taux d'IMF observé au sein de notre population RPM concorde ainsi avec les données de la littérature mais reste globalement faible témoignant d'un risque infectieux modéré en cas d'attitude expectative.

1.3.6. Mortalité

De nombreuses études rapportent aujourd'hui que la mortalité périnatale et néonatale après une RPM n'est pas plus élevée que dans les autres causes de prématurité et ne retrouvent pas d'association entre RPM avant terme et mortalité néonatale (18), (19). Dans notre étude, la mortalité n'était pas non plus significativement plus élevée dans le groupe RPM que dans le groupe MAP, malgré un taux de décès plus élevé dans le groupe RPM (6,5% versus 3,4%).

La mortalité néonatale chez les enfants nés prématurément après une RPM est évaluée entre 21 et 28% selon les séries (6). Nous rapportons un taux de mortalité au sein du groupe RPM bien moins élevé (6,5%) mais la comparaison aux séries existantes est difficile, du fait de la variabilité des groupes étudiés en terme d'âge gestationnel de naissance, de latence ou de terme de rupture.

1.4. Comparaison du score composite de morbi-mortalité

1.4.1. Score composite RPM versus MAP

Nos résultats indiquent que le devenir néonatal, évalué par un score composite de morbi-mortalité, ne diffère pas significativement entre les deux populations étudiées. La RPM, dans cette étude, ne constitue donc pas un facteur aggravant de morbi-mortalité néonatale.
Par contre, ce score semble être très lié au terme de l'accouchement pour les deux groupes où, plus l'âge gestationnel de naissance est faible, plus le risque de complications néonatales est grand. Ainsi, comme rapporté dans de nombreuses études, la morbidité est principalement sous-tendue par la prématurité. Cependant, cette relation au sein du groupe RPM n'atteint pas la significativité, peut-être du fait d'une faible proportion des termes extrêmes.
La mortalité dans notre étude semble connaître la même évolution, les taux de mortalité diminuant avec l'augmentation du terme de naissance, de manière similaire entre les deux groupes. De plus, le taux de mortalité considéré pour chaque âge gestationnel de naissance n'est pas statistiquement augmentée en cas de RPM. Ce résultat concorde avec les données de la littérature qui considère que le risque de décès périnatal n'est pas plus élevé en cas de RPM que dans les autres cas de prématurité spontanée et que l'âge gestationnel à la naissance représente le principal déterminant de la mortalité (6). L'étude EPIPAGE décrit une diminution du risque de décès de 4 à 10% pour un gain de 1 semaine d'âge gestationnel de naissance compris entre 24 et 32SA (40).

1.4.2. Comparaison du score composite en fonction de la durée de latence

L'impact de l'intervalle de latence sur le pronostic néonatal est discutable parce qu'il est d'autant plus long que la RPM a eu lieu à un âge gestationnel précoce. Un autre biais de confusion difficile à évaluer est la part de raccourcissement de l'intervalle lié à un accouchement provoqué.
Ainsi, dans notre étude, nous ne rapportons pas de différence significative en terme de morbi-mortalité entre latence courte ou prolongée. Mais, pour les raisons sus-citées, il est difficile de conclure que la durée de latence de la RPM n'influence pas la morbidité et la mortalité néonatale.

1.4.3. Survenue d'une IMF en fonction de la durée de la latence

La fréquence des infections néonatales est rapportée dans la littérature comme inversement proportionnelle à l'âge gestationnel mais la durée de la RPM intervient aussi dans le risque infectieux. Pour certains auteurs, le risque d'infection est multiplié par 2,7 après une RPM de plus de 24H (24). Dans notre étude, l'âge gestationnel de naissance et la nature prolongée de la RPM ne semblent pas influencer la survenue d'une IMF. La prévalence faible de l'IMF au sein des groupes latence courte et prolongée (respectivement 4 et 2 cas d'IMF) peut avoir entrainée un manque de puissance dans notre étude pour affirmer une absence de différence entre les groupes étudiés. Cependant, le très faible effectif de patient ayant présenté une IMF en cas de latence prolongée peut nous conforter dans l'idée qu'une attitude expectative n'augmente pas de manière importante le risque d'IMF.

2. COMPARAISON DES POPULATIONS RPM DU CHU DE NICE ET RPM DE L'HÔPITAL CONCEPTION, MARSEILLE

Dans cette partie de l'étude, nous avons comparé deux populations de RPM prises en charge dans deux centres distincts. L'objectif était d'évaluer si la différence de pratique entre ces deux centres en terme d'attitude expectative entraînait une différence de devenir néonatal et post-natal. En effet, comme décrit précédemment, l'attitude expectative au CHU de Nice avait pour objectif d'atteindre 32SA, alors qu'à l'Hôpital Conception l'expectative avait pour objectif d'atteindre 28SA et, passé ce terme, un accouchement anticipé était souvent décidé.

2.1. Comparaison des données maternelle

La chorioamniotite, processus inflammatoire survenant dans le chorion, l'amnios le le cordon ombilical, aggrave le pronostic fœtal en augmentant le risque de paralysie cérébrale chez l'enfant. Les taux de chorioamniotites histologiques constatés dans deux centres sont comparables (33% pour les RPM Marseille et 39%pour les RPM Nice) et correspondent aux taux rapportés dans la littératures (13% à 60%), (33). La présence d'un syndrome inflammatoire biologique semble dans notre étude avoir une mauvaise valeur prédictive de chorioamniotite puisqu'un syndrome inflammatoire n'a été retrouvé que dans 30% des cas de

chorioamniotite dans le groupe RMP Marseille et dans 45% des cas dans le groupe RPM Nice. La littérature rapporte un intérêt limité du dosage de la CRP et des globules blancs en raison de leurs mauvaises performances diagnostiques. Les différentes études s'intéressant à la valeur prédictive du taux de CRP sur la survenue ou non d'une chorioamniotite ont montré des résultats contradictoires et une majorité ont conclu que le dosage ne permet pas de porter un diagnostic précoce.

La présence d'une inflammation dans le liquide amniotique en cas de RPM peut être mesurée par la concentration en MMP-8, métalloprotéase dont la concentration s'élève en cas d'inflammation chez 42 à 47% des patientes présentant une RPM. Cette inflammation intra-amniotique est associée à une culture positive du liquide amniotique dans 50% des cas, une diminution de la durée de latence et à un moins bon pronostic néonatal. Le dosage le plus intéressant est à ce jour celui de l'interleukine 6 (IL6) qui est élevée en cas de chorioamniotite. Les travaux de Kayem et al ont mis en évidence une association entre un taux d'IL6 élevé dans le liquide amniotique et une infection néonatale avec une sensibilité de 79%, une spécificité de 56%, une valeur prédictive négative de 92% (41).

En cas de RPM, la prescription d'une antibiothérapie par amoxicilline associée ou non à l'erythromycine fait partie des recommandations des sociétés savantes. La prescription d'une cure de corticoïdes est également recommandée avant 34SA.

Les taux d'antibioprophylaxie réalisée au sein de chaque centre sont élevés (98%) et comparables et il n'a pas été réalisé plus d'antibioprophylaxie prolongée dans l'un des deux groupes, témoignant ainsi d'une prise en charge du risque infectieux comparable.

La population RPM Marseille présente une meilleure couverture par corticothérapie anténatale de manière significative. La totalité des enfants de ce groupe a reçu une maturation pulmonaire par une corticothérapie anténatale, alors que 4,7% du groupe RPM Nice n'a reçu aucune préparation. Cependant si l'on considère au sein de chaque population le taux de nouveau-nés prématurés ayant reçu au moins une cure complète (au moins deux injections à 24h d'intervalle mais aussi ceux ayant reçu une deuxième cure de corticoïdes), on constate alors des taux de couverture par corticothérapie élevées dans les deux groupes: 92% pour le groupe RPM Marseille et 86% pour le groupe RPM Nice. Les taux de corticothérapie anténatale dans notre étude sont supérieurs à ceux rapportés dans la littérature: 60% dans la série de Grisaru-Granovski et al, 75% dans la série de Xiao (23), (28).

Par ailleurs, le groupe RPM Nice a significativement reçu plus de deuxième cure de corticothérapie mais cela tient probablement au fait que le protocole du CHU de Nice

préconise une deuxième cure de manière à priori plus rapprochée, soit autour de 10 jours de la première cure, en cas de naissance imminente, au lieu de 15 jours minimum dans le protocole de l'Hôpital Conception.

2.2. Comparaison des données périnatales

Le terme moyen de RPM au sein de la population RPM Marseille est significativement plus bas que celui de la population RPM Nice avec des RPM survenues en moyenne deux semaines plus tôt au cours de la grossesse dans le groupe RPM Marseille. Cette différence reste difficile à expliquer. Nous n'avons, dans cette étude, pas pris en compte les potentiels abandons foetaux qui ont pu être proposés en cas de rupture très précoce au cours de la grossesse et qui sont souvent discutés en Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Ainsi, des différences de prise en charge anténatale peuvent expliquer une répartition différente de nos populations en terme d'âge moyen de RPM, avec une proportion de RPM précoces (<24SA) statistiquement plus élevée dans le groupe RPM Marseille que dans le groupe RPM Nice (respectivement 19,7 % versus 4,8%, p=0,008).

La durée de la période de latence décrit dans la littérature est variable, et les études rapportent qu' elle est généralement courte et inférieure à une semaine pour 50 à 70% des patientes. Dans l'étude Dominos, parmi 598 patientes présentant une RPM entre 24 et 33+6 SA, 58% d'entre elles avaient accouché dans les 72 premières heures. Schucker et Mercer ont constaté que 57% des patientes avaient accouché dans la première semaine suivant la RPM et Mercer et Arheart, dans une revue de 13 études randomisées, concluaient que 75% des patientes accouchaient dans la semaine qui suivait la RPM (31), (42), (43).

La durée moyenne de latence dans notre étude est ainsi supérieure à celles rapportées dans la littérature, avec une moyenne d'environ 12 jours dans les deux groupes étudiés.

La proportion de latence prolongée (>7j) est également comparable dans les deux groupes n'introduisant ainsi pas de biais sur l'évaluation du devenir néonatal, lié à une latence plus prolongée dans l'un ou l'autre des groupes.

Les enfants du groupe RPM Marseille ont un degré de prématurité significativement plus important que ceux de la population RPM, avec un terme de naissance moyen de 28,65SA alors que celui du groupe RMP Nice est d'en moyenne 30SA. Ce résultat semble être le reflet des différences d'attitude expectative entre les deux centres. En effet, au sein de la population RPM Nice, la plus grosse proportion de naissance à lieu entre 29 et 32SA alors qu'au sein de

la population RPM Marseille une majorité de naissance est notée entre 28 et 30SA, suivi d'une nette diminution après 30SA.

La naissance par césarienne est le mode d'accouchement le plus retrouvé au sein des deux populations et il n'a pas plus été pratiqué de césarienne prophylactique pour RPM dans l'un des deux groupes. On aurait pu s'attendre à un taux de césariennes prophylactiques plus élevé dans le groupe RPM Marseille car une fois le terme de 28SA atteint, une naissance anticipée par césarienne était en règle décidée, ne pouvant faire supporter le poids du travail et d'un accouchement par voie basse à un nouveau-né grand prématuré. Cependant, même s'il n'atteint pas la significativité, le taux global de césarienne est plus élevé au sein du groupe RPM Marseille que dans le groupe RPM Nice (69% versus 57%).
Le sexe masculin en cas de naissance prématurée est un facteur pronostique reconnu de plus mauvais devenir néonatal. Ce facteur n'a pas pu influencer nos résultats, les deux groupes présentant un sexe ratio comparable.
Ils présentent également des poids de naissance comparables alors que l'âge gestationnel de naissance est plus élevé dans le groupe RPM Nice. Cependant, ce dernier présente un taux de RCIU significativement plus élevé pouvant expliquer cette absence de différence de poids de naissance entre les deux groupes.
De part son terme de naissance moyen plus bas et donc une immaturité plus importante, la population RPM Marseille a présenté globalement une moins bonne adaptation néonatale ($p<0,0001$ à 5 min de vie), celle-ci étant directement corrélée à l'âge gestationnel de naissance. Mais, elle est aussi dépendante de l'environnement auquel est soumis le fœtus, et une exposition plus longue à l'inflammation ou au risque infectieux induit par la RPM en cas d'attitude expectative pourrait influencer le devenir néonatal immédiat. Ceci ne semble pas être le cas dans notre étude où l'expectative jusqu'à un terme plus avancé n'a pas aggravé l'adaptation à la vie extra-utérine du groupe RPM Nice.

2.3. Comparaison des données néonatales et post-natales

La plupart des études montrent qu'en cas de RPM avant terme, le pronostic néonatal est associé à l'âge gestationnel de RPM et au terme de naissance. Nos deux groupes présentent une différence d'âge gestationnel de deux SA environ, pour le terme de RPM et pour le terme de naissance, avec ainsi une population plus immature au sein du groupe RPM Marseille et

qui a connu une RPM plus précoce. Nous avons ainsi chercher à évaluer si ces deux semaines supplémentaires rapportées au sein du groupe RPM Nice, pendant lesquelles le fœtus est exposé à l'inflammation ou au risque infectieux, ont pu influencer la morbidité néonatale et post-natale.

2.3.1. Morbidité respiratoire

La chorioamniotite histologique semble avoir un effet bénéfique sur l'incidence de la MMH chez le prématuré par stimulation adrénergique, augmentant la sécrétion de cortisol et accélérant la maturation pulmonaire. Par contre, les enfants nés dans un contexte de chorioamniotite présentent plus de DBP, sans doute à cause de la présence d'un FIRS (25).
Comme décrit précédemment, on ne notait pas d'incidence plus élevée de chorioamniotite dans l'un ou l'autre des deux groupes. Les deux populations présentent un taux similaire et élevé de MMH (62% pour le groupe RPM Marseille et 70% pour le groupe RPM Nice), comparables à ceux rapportés dans la littérature où la fréquence du syndrome de détresse respiratoire est estimée entre 30 et 60% chez des enfants prématurés nés après une RPM (6). Les taux de DBP rapportés dans la littérature varient de 10 à 68% chez les enfants nés prématurément après une RPM, ce qui est supérieur aux taux que nous rapportons dans la population RPM Nice où seulement 3,4% des enfants souffrent de DBP modérée à sévère.
De plus, le groupe RPM Marseille a présenté significativement plus de DBP légère mais aussi de DBP modérée à sévère plus élevés (p=0,0068 et p=0,0074).
Cette morbidité respiratoire plus élevée au sein du groupe RPM Marseille semble être principalement liée son terme de naissance plus faible puisque le contexte infectieux et inflammatoire est comparable entre les deux populations. Ceci est confirmé par notre analyse ajustant le risque de DBP sévère à l'âge gestationnel de naissance, qui retrouve une relation inversement proportionnelle entre ces deux éléments au sein du groupe RPM Marseille (p=0,0001). Cette relation n'est pas constatée de manière significative dans le groupe RPM Nice, mais la prévalence dans ce groupe de la DBP modérée à sévère est peut-être trop faible (seulement 2 enfants présentent une DBP modérée à sévère) entrainant donc un manque de puissance pour l'analyse statistique.
Cependant, ces résultats permettent de renforcer l'hypothèse qu'une attitude expectative maintenue au delà de 28SA diminuerait la morbidité respiratoire, celle-ci étant principalement influencée par l'âge gestationnel de naissance.

2.3.2. Morbidité cardiaque

La fréquence des complications cardiaques à type de persistance du canal artériel est, dans la littérature, associée à l'âge gestationnel de naissance et ne semble pas être aggravée par la présence d'une RPM. Dans notre étude, une proportion comparable d'enfants nés prématurément a présenté une persistance du canal artériel. La différence s'est retrouvée dans la fréquence de recours à un traitement chirurgical, où dans le groupe RPM Nice, le taux de chirurgie est environ 3 fois plus élevé, mais de manière non significative. Ceci pourrait être due à une différence de pratique entre les deux centres, l'indication de fermeture chirurgicale d'un canal artériel persistant chez un nouveau-né prématuré étant posée de manière peut-être plus large au CHU de Nice qu'à l'Hôpital Conception.

2.3.3. Morbidité digestive

On rapporte un taux d'ECUN de grade III ou IV environ 7 fois supérieurs dans le groupe RPM Marseille à celui du groupe RPM Nice (p=0,028). Deux hypothèses peuvent expliquer cette sur-morbidité digestive dans le groupe RPM Marseille:

- l'alimentation entérale des nouveau-nés prématurés se fait par don direct de lait de mère cru pour l'intégralité des enfants nés prématurément au CHU de Nice et ce, quel que soit leur âge gestationnel de naissance ou le statut sérologique pour le cytomégalovirus (CMV) de la mère. Cette pratique n'est pas appliquée à l'Hôpital Conception où l'autorisation du don direct va dépendre de l'âge gestationnel, du poids de l'enfant et du statut sérologique à CMV de la mère. Les enfants de petit poids de naissance et de moins de 30SA reçoivent ainsi en majorité du lait de femme pasteurisé. Le lait de femme crue pourrait ainsi diminuer l'incidence des ECUN chez les enfants prématurés, ce qui fait actuellement l'objet d'une étude prospective dans notre service de réanimation néonatale au CHU de Nice.
- l'autre explication possible pourrait être le moindre recours à la chirurgie de fermeture du canal artériel et donc, une période plus longue durant laquelle le nouveau-né est exposé aux effets secondaires liés à la persistance du canal artériel, notamment une hypoperfusion mésentérique qui est une des causes de survenu d'une ECUN.

Par ailleurs, ces résultats montrent également qu'il ne semble pas y avoir de morbidité digestive surajoutée en cas d'attitude expectative jusqu'à 32SA .

2.3.4. Morbidité neurologique

La morbidité neurologique est un élément fondamental du pronostic, en particulier dans l'information délivrée aux parents. Les études récentes montrent que la fréquence des HIV n'est pas plus élevée après une RPM que dans les autres causes de prématurité et ne permet donc pas de considérer la RPM avant terme comme un facteur de risque plus spécifique de survenue d'une HIV. Ainsi, le risque principal influant sur la survenue d'une HIV est la prématurité. L'étude EPIPAGE a montré qu'un gain de 1SA permet de diminuer de manière substantielle le risque d'infirmité motrice cérébrale, qui est élevé avant 28SA mais persiste jusqu'à au moins 32SA (40). La fréquence des complications neurologiques varie de 11 à 18 % selon les études, mais des fréquences plus élevées ont été rapportées lors de RPM du second trimestre: de 30 à 50% (6).

Au sein des deux populations, la proportion de lésions sévères à type d'HIV stade III ou IV sont faibles et comparables et, tous stades confondus, ne dépassent pas 20%. Un taux légèrement supérieur de LMPV est retrouvé pour la population RPM Marseille (7% versus 3,5%) mais de manière non significative.

Ces résultats confortent l'hypothèse que l'attitude expectative observée dans le groupe RPM Nice n'a pas aggravé le devenir neurologique à court et à moyen terme. Cependant, un suivi des données sur le long terme serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse.

2.3.5. Morbidité infectieuse

Les taux d'infection néonatale dépendent étroitement des critères permettant de définir l'infection. En effet, la prise en compte de seuls prélèvements centraux positifs chez le nouveau-né est la plus stricte mais exclut beaucoup d'enfants infectés dont l'hémoculture est négative. Ainsi, la proportion d'IMF avérée au sein de la population RPM Marseille, significativement plus élevée que celle du groupe RPM Nice (respectivement 22% versus 9,5%, p=0,045), est peut-être discutable. Toutefois, il est établi que le risque d'IMF augmente avec le bas âge gestationnel de naissance, de part une immaturité du système immunitaire et donc une plus grande susceptibilité aux infections (6) La population RPM Marseille présente une prématurité plus importante d'environ 2SA, expliquant peut-être cette augmentation du risque d'IMF. Les conditions d'instauration d'une antibiothérapie ainsi que les protocoles de

durée et de choix d'antibiothérapie ne diffèrent pas entre les deux centres, n'ayant ainsi pas pu influencer nos résultats.

Il est classiquement admis que la prolongation de la période de latence augmente le risque d'infection, mais les données de la littérature sont contradictoires à ce sujet (2) et la durée de latence dans notre étude n'était pas significativement différente entre les groupes.

Au total, il est important de souligner que l'attitude expectative jusqu'à 32SA ne semble pas augmenter le risque d'IMF dans notre étude.

2.3.6. Mortalité

Le risque de décès périnatal ne semble pas plus élevé en cas de RPM que dans les autres cas de prématurité spontanée (6). On peut ainsi rapporter le risque de décès en cas de RPM aux résultats généraux de l'ensemble de la prématurité où l'on observe des taux de survie très liés au terme de l'accouchement, particulièrement avant 32SA. Dans l'étude EPIPAGE, le risque de décès diminue d'environ 4 à10% pour un gain de 1 semaine d'âge gestationnel de naissance (40). Ceci concorde avec les résultats que nous rapportons, où la mortalité rentre les deux groupes ne diffère pas de manière significative mais où l'on constate une mortalité d'environ 7% plus élevée au sein du groupe RPM Marseille (13,7% versus 6,5%) pour un âge gestationnel de naissance de 2 semaines plus faible.

La mortalité néonatale se situe entre 8 et 27% chez les enfants nés après une RPM avant terme, nos résultats se superposent ainsi à ceux rapportés dans la littérature (17).

Enfin, l'attitude expectative jusqu'à 32SA ne semble pas avoir augmenter le risque de décès périnatal.

2.3.7. Morbidité ophtalmologique

Il manque dans ce travail l'évaluation du devenir ophtalmologique des deux populations étudiées. En effet, nous nous sommes confrontés à un grand nombre de données manquantes sur le devenir ophtalmologique des enfants au CHU de Nice du fait d'un nombre important de transfert en hôpital périphérique dès que le terme ou l'état clinique le permettait, pour rapprochement familial. Cependant la littérature ne semble pas rapporter de risque spécifique lié à la RPM en terme de survenue d'une rétinopathie du prématuré.

2.4. Comparaison du score de morbi-mortalité

2.4.1. Comparaison des populations en fonction du score de morbi-mortalité

Nous avons choisi comme critère de jugement principal dans ce travail un score de morbi-mortalité composite pour évaluer de manière globale le devenir néonatal et post-natal des populations étudiées. Comme décrit précédemment, les principaux domaines où la morbidité est plus élevée au sein de la population RPM Marseille concernent la pathologie pulmonaire, digestive et infectieuse.

L'évaluation de ce score global à mis en évidence, de manière significative, un moins bon devenir néonatal et post-natal de la population RPM Marseille (score composite de morbi-mortalité supérieur ou égal à 1 dans 40,6% des cas dans le groupe RPM Marseille versus 17,46% des cas dans le groupe RPM Nice, p=0,0022).

L'ajustement de ce score de morbi-mortalité à l'âge gestationnel de naissance retrouve une association significative entre un âge gestationnel de naissance bas et une proportion élevée de score de morbi-mortalité supérieur ou égal à 1 au sein des deux populations. Mais cette association n'est pas statistiquement significative pour le groupe RPM Nice (p=0,23). Cette absence de significativité peut peut-être s'expliquer par la faible prévalence des termes extrêmes dans ce groupe. Cependant, la morbi-mortalité semble dans cette étude et comme décrit dans la littérature, nettement influencée par l'âge gestationnel de naissance.

De la même façon, on note une mortalité inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de naissance, cette fois-ci de manière significative au sein des deux groupes.

Ces résultats confortent notre hypothèse qu'une expectative avec pour objectif d'atteindre 32SA avant de décider d'une naissance anticipée n'aggrave pas la morbi-mortalité dans notre étude.

2.4.2. Influence de l'âge gestationnel de RPM sur le score de morbi-mortalité

Nous avons voulu par cette analyse vérifier si le score de morbi-mortalité était influencé par l'âge gestationnel de RPM. En effet, dans la littérature, l'âge gestationnel auquel survient la RPM semble corrélé à la morbi-mortalité périnatale avec une relation inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de RPM (15), (16).

Cette relation est retrouvée de manière significative au sein du groupe RPM Marseille mais

n'atteint pas la significativité au sein du groupe RPM Nice. Le devenir néonatal dans ce groupe ne semble ainsi pas avoir été influencé par l'age gestationnel de RPM, mais celle-ci est survenue à un terme plus avancé dans ce groupe, où le fœtus est moins vulnérable. Ce résultat renforce ainsi l'idée que l'âge gestationnel de RPM est un facteur prédictif de morbidité néonatale mais ceci principalement en cas de RPM très précoce.
Au sein de chacune des deux populations, la mortalité n'est pas significativement reliée à l'âge gestationnel de RPM. Cependant dans la littérature, celui-ci est bien corrélé à la mortalité périnatale (60-93% (<20SA); 54-82% (19-23SA); 20-41% (24-26SA)), (6). La prévalence de la mortalité au sein de ces deux groupes est possiblement trop faible pour que l'étude ait une puissance suffisante pour affirmer l'absence d'influence de l'âge gestationnel de RPM sur la mortalité.

2.4.3. Influence de l'âge gestationnel de RPM sur la survenue d'une IMF

Il est rapporté dans la littérature que la durée de RPM intervient dans le risque infectieux et Korbaje de Araujo a montré que le risque d'infection était multiplié par 2,7 (p=0,06) après une RPM avant terme de plus de 24h (24). Cependant, l'impact de l'intervalle de latence sur le devenir néonatal est discutable car il est d'autant plus long que la RPM a eu lieu à un âge gestationnel précoce. De plus, la part de raccourcissement de l'intervalle de latence liée à un accouchement provoqué introduit un autre potentiel biais de confusion. L'impact de l'âge gestationnel de RPM sur le pronostic néonatal est plus facile à analyser mais peu de données dans la littérature rapportent son impact sur la survenue d'une IMF. Cependant, l'infection et/ou l'inflammation semblent d'autant plus fréquentes que le terme de la RPM est précoce (5). Dans notre étude, il existe une relation significative au sein de la population RPM Marseille entre ces deux paramètres avec un taux d'IMF inversement proportionnel avec l'âge gestationnel de RPM. Par contre, cette relation n'atteint pas la significativité au sein de la population RPM Nice. On retrouve dans la littérature un pronostic particulièrement péjoratif et notamment un plus grand risque d'IMF, pour les RPM survenues avant 24SA, lié principalement à une plus grande susceptibilité au FIRS à ces termes extrêmes (25). Nous avions vu que le groupe RPM Marseille présentaient de manière significative une plus grande proportion de RPM très précoces (<24SA). Le faible effectif des RPM survenues à des termes extrêmes dans le groupe RPM Nice rend l'analyse statistique peu interprétable.

3. PERSPECTIVES ET EVOLUTION DES PRATIQUES

Les travaux s'intéressant à la production d'IL6 dans le liquide amniotique comme marqueur prédictif d'un syndrome inflammatoire infraclinique montrent que parmi les patientes se présentant pour une RPM avant terme, la moitié environ sont associées à un syndrome inflammatoire infraclinique dès la RPM. L'autre moitié n'a pas de syndrome inflammatoire détectable dans le liquide amniotique et son pronostic obstétrical et néonatal est meilleur (41). Le diagnostic précoce d'une chorioamniotite est un élément déterminant pour la décision de l'attitude obstétricale à adopter. En l'absence de signes cliniques d'infection, le dosage de l'IL6 semble être très prometteur pour diagnostiquer précocement une infection infraclinique, mais il fait encore parti du domaine de la recherche et n'est pas imposé en pratique courante. Cependant, il existe peu d'arguments dans la littérature qui permettent d'affirmer de manière formelle que cette inflammation infraclinique isolée, sans chorioamniotite clinique associée, aggrave le pronostic néonatal. De plus, aucune publication ne démontre que le fait de raccourcir cette exposition à une inflammation infraclinique diminue la morbidité néonatale. Ainsi, l'évaluation du bénéfice/risque face à l'inflammation infraclinique et/ou l'infection reste délicate pour guider la conduite pratique à adopter et nécessite d'autres études pour évaluer plus précisément l'impact de cet inflammation infraclinique sur le développement fœtal.

La plupart des études montrent que avant 32SA, le risque principal est la prématurité puisqu'un gain d'1 semaine d'âge gestationnel permet de diminuer de manière substantielle le risque de décès ou d'atteinte neurologique grave. Notre étude semble conforter cette hypothèse puisque l'attitude expectative jusqu'au terme de 32SA n'a aggravé ni la morbidité néonatale ni la mortalité et semble même diminuer le risque de morbidité respiratoire et infectieuse. La plupart des auteurs recommandent à ce jour une expectative pour les RPM survenues avant 32SA voir 34SA. Pour Blanchon et al., en cas de RPM avant 34SA, une poursuite de l'expectative est recommandée jusqu'à 36-37SA en cas de situation stable avec un retour à domicile possible (5).

La place de l'hospitalisation à domicile (HAD) en cas de RPM reste discutée et il n'existe à ce jour aucun consensus. En 2010, une méta-analyse réalisée par la Cochrane, mais qui n'incluait que deux études randomisées, suggérait qu'il y avait peu de différence en terme de complications maternelles et néonatales entre prise en charge en HAD ou en hospitalisation continue. Les RPM avant 37SA surviennent dans 3% des grossesses soit chez près de 25000

patientes en France. Ainsi la prise en charge en HAD représenterait un intérêt économique important, mais surtout permettrait, d'après certaines études, un allongement du temps de latence, avec un terme d'accouchement plus tardif et une diminution du temps de séjour en réanimation néonatale. Cependant, ces études sont rétrospectives et la question de l'HAD nécessite des études randomisées afin d'en évaluer le bénéfice materno-fœtal (44).

Signalons enfin des changements récents dans les protocoles de prise en charge des RPM au sein des deux centres, où une expectative est prolongée maintenant jusqu'à atteindre 30SA en cas d'oligoamnios ou 32SA en l'absence de complication à l'Hôpital Conception. Le CHU de Nice a d'une part abaissé son seuil de prise en charge des nouveau-nés prématurés à des termes plus précoces, soit à partir de 25SA et d'autre part, allongé son terme d'expectative à 35SA. La réalisation d'une étude prospective à partir de ces nouvelles attitudes expectatives permettrait d'évaluer avec un meilleur niveau de preuve scientifique l'intérêt de privilégier en priorité l'âge gestationnel de naissance dans la prise en charge de la RPM avant terme.

4. LIMITES DE L'ÉTUDE

Notre étude comporte un certain nombre de limites. Sur le plan méthodologique, le caractère rétrospectif et bicentrique constitue un biais de recrutement et de sélection évident.

Nous avons aussi été confrontés à un certain nombre de données manquantes, en particulier concernant les données maternelles des enfants nés « outborn » ou celles concernant le devenir post-natal des enfants transférés dans les services de néonatologie de périphérie de niveau II, pour rapprochement familial lorsque les conditions le permettaient. Une autre limite repose sur le fait que le recueil de données de suivi des enfants s'arrête dans notre étude à leur sortie d'hospitalisation. L'étude de certaines comorbidités est de ce fait limitée. C'est le cas surtout pour 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 et les troubles de l'attention. Cette analyse requiert une étude avec un recul suffisant.

Enfin, la comparaison de deux centres différents, malgré des pratiques très proches en terme de prise en charge néonatal, entraîne un potentiel risque de biais d'évaluation.

CONCLUSION

La RPM, de part sa fréquence et les complications maternelles et néonatales qu'elle engendre, reste un problème actuel dont la prise en charge n'est pas consensuelle. Il semble que dans les RPM avant terme, le risque principal soit lié à la prématurité et que la morbi-mortalité néonatale ne soit pas plus élevée que dans les autres causes de prématurité spontanée. Le risque infectieux semble par contre être augmenté par la présence d'une RPM. Le choix entre une politique interventionniste ou l'expectative en cas de RPM avant terme revient à chercher le meilleur compromis entre le risque lié à la prématurité et celui de l'infection maternofœtale. Avant 32SA, le gain d'âge gestationnel apporté par l'expectative diminue la morbidité respiratoire et infectieuse principalement dans notre étude et diminue également le score de morbi-mortalité composite. Ces résultats plaident en faveur d'une attitude expectative jusqu'à avoir dépassé la période de grande prématurité, ce qui est conforté par les plus récentes données de la littérature qui préconisent une expectative jusqu'à 36-37SA en l'absence de manifestations infectieuses ou de complications maternelles. Enfin, l'émergence de nouveaux marqueurs diagnostiques d'infection précoces, telle l'IL6, est prometteuse et ouvre peut-être de nouvelles perspectives en terme de performance et de précocité diagnostique et thérapeutique.

Index des Figures

Figure 1: Embryologie des membranes fœtales : a) de 6-7 J b) de 8-10 J.....7
Figure 2: A) Disque embryonnaire B) Plicature transversale. C) Plicature cranio-caudale (Embryologie Humaine Descriptive – WJ.Larsen – Edition De Boeck – 2003).....8
Figure 3a et 3b : Formation de la vésicule vitelline et de la cavité choriale.....9
Figure 4: Structure des membranes fœtales (4).....11
Figure 5: Mécanisme de rupture des membranes.....14
Figure 6: Répartition de la population en fonction de l'âge gestationnel de rupture.....51
Figure 7: Durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de naissance.....52
Figure 8: Durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de rupture.....52
Figure 9: Répartition des âges gestationnels de naissance.....54
Figure 10: Score composite de morbi-mortalité MAP versus RPM 59
Figure 11: Score composite de morbi-mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance 60
Figure 12: Mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance.....62
Figure 13: Score de morbi-mortalité en fonction d'une latence courte ou prolongée de RPM62
Figure 14: IMF en fonction d'une durée de latence courte ou prolongée.....63
Figure 15: Répartition des populations en fonction de l'âge gestationnel de RPM.....67
Figure 16: Durée moyenne de latence en fonction de l'âge gestationnel de rupture.....68
Figure 17: Répartition des âges gestationnels de naissance des populations RPM Marseille et RPM Nice.....69
Figure 18: Score composite de morbi-mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance 74
Figure 19: Répartition des taux de mortalité en fonction de l'âge gestationnel de naissance. .75
Figure 20: Score de morbi-mortalité en fonction de l'âge gestationnel de rupture.....76
Figure 21: Mortalité en fonction de l'âge gestationnel de rupture.....78
Figure 22: Taux d'IMF en fonction de l'âge gestationnel de rupture.....78
Figure 23: Taux de DBP 36SA en fonction de l'âge gestationnel de naissance.....79

Index des Tableaux

Tableau I: Données maternelles dans la population RPM et MAP.....49
Tableau II: Données périnatales des populations RPM et MAP.....55
Tableau III: Répartition de la population en fonction d'une latence courte ou prolongée.....55
Tableau IV: Données néonatales et post-natales des populations RPM et MAP.....58
Tableau V: Comparaison des données maternelles RPM Marseille et RPM Nice.....66
Tableau VI: Comparaison des données périnatales des populations RPM Marseille et RMP Nice.....71
Tableau VII: Répartition en fonction d'une latence courte ou prolongée.....71
Tableau VIII: Comparaison des données néonatales et post-natales.....73

Références bibliographiques

1. Audra P, Le Garrec M. Rupture prématurée des membranes à terme et avant terme. EMC - Obstétrique. janv 2010;5(4):1-19.

2. Pasquier J-C, Doret M. Les membranes fœtales : développement embryologique, structure et physiopathologie de la rupture prématurée avant terme. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. oct 2008;37(6):579-588.

3. Paumier A, Gras-Leguen C, Branger B, Boog G, Roze J-C, Philippe H-J, et al. [Premature rupture of membranes before 32 weeks of gestation: prenatal prognosis factors]. Gynécologie Obstétrique Fertil. août 2008;36(7-8):748-756.

4. Blanchon L, Accoceberry M, Belville C, Delabaere A, Prat C, Lemery D, et al. Rupture des membranes : physiopathologie, diagnostic, conséquences et prise en charge. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2013;42(2):105-116.

5. Ancel PY. [Epidemiology of premature rupture of the membranes. Risk factors and consequences in terms of health: maternal morbidity and mortality,neonatal and early childhood]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 1999;28(7):607-625.

6. Kayem G, Maillard F. [Preterm premature rupture of membranes: active or expectant management?]. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2009;37(4):334-341.

7. Méhats C, Schmitz T, Marcellin L, Breuiller-Fouché M. [Biochemistry of fetal membranes rupture]. Gynécologie Obstétrique Fertil. juin 2011;39(6):365-369.

8. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF 3rd. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. Placenta. mars 2009;30(3):207-215.

9. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. Placenta. déc 2006;27(11-12):1037-1051.

10. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Rev Obstet Gynecol. 2008;1(1):11-22.

11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 5 janv 2008;371(9606):75-84.

12. Asrat T, Nageotte MP, Garite TJ, Gocke SE, Dorchester W. Gram stain results from amniocentesis in patients with preterm premature rupture of membranes--comparison of maternal and fetal characteristics. Am J Obstet Gynecol. sept 1990;163(3):887-889.

13. Baud O, Fontaine RH, Olivier P, Maury L, El Moussawi F, Bauvin I, et al. [Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact]. Arch Pédiatrie Organe Off Sociéte Française Pédiatrie. sept 2007;14 Suppl 1:S49-53.

14. Morales WJ, Talley T. Premature rupture of membranes at <25 weeks: A management

dilemma. Am J Obstet Gynecol. févr 1993;168(2):503-507.

15. Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. Obstet Gynecol. déc 1998;92(6):895-901.

16. Nelson LH, Anderson RL, O'Shea TM, Swain M. Expectant management of preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. août 1994;171(2):350-356; discussion 356-358.

17. Spinillo A, Capuzzo E, Orcesi S, Stronati M, Di Mario M, Fazzi E. Antenatal and delivery risk factors simultaneously associated with neonatal death and cerebral palsy in preterm infants. Early Hum Dev. 25 avr 1997;48(1-2):81-91.

18. Holtrop PC, Ertzbischoff LM, Roberts CL, Batton DG, Lorenz RP. Survival and short-term outcome in newborns of 23 to 25 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. mai 1994;170(5 Pt 1):1266-1270.

19. Van Reempts P, Kegelaers B, Van Dam K, Van Overmeire B. Neonatal outcome after very prolonged and premature rupture of membranes. Am J Perinatol. juill 1993;10(4):288-291.

20. Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. avr 2007;131(2):163-168.

21. Bengtson JM, VanMarter LJ, Barss VA, Greene MF, Tuomala RE, Epstein MF. Pregnancy outcome after premature rupture of the membranes at or before 26 weeks' gestation. Obstet Gynecol. juin 1989;73(6):921-927.

22. Xiao ZH, André P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mai 2000;90(1):67-71.

23. De Araujo MC, Schultz R, Vaz FA, Massad E, Feferbaum R, Ramos JL. A case-control study of histological chorioamnionitis and neonatal infection. Early Hum Dev. 16 déc 1994;40(1):51-58.

24. Storme L, Rakza T, Houfflin-Debarge V, Dufour P, Bouissou A, Subtil D, et al. [Consequences of premature rupture of the membranes in the perinatal lung]. Arch Pédiatrie Organe Off Sociéte Française Pédiatrie. sept 2007;14 Suppl 1:S42-48.

25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. juin 2001;163(7):1723-1729.

26. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. janv 1990;162(1):46-52.

27. Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Kaplan M, Samueloff A. Expectant management of midtrimester premature rupture of membranes: a plea for limits. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. mai 2003;23(3):235-239.

28. Yang LC, Taylor DR, Kaufman HH, Hume R, Calhoun B. Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. J Am Osteopath Assoc. déc 2004;104(12):537-542.

29. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. avr 2007;109(4):1007-1019.

30. Pasquier J-C, Picaud J-C, Rabilloud M, Claris O, Ecochard R, Moret S, et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mars 2009;143(1):18-23.

31. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001058.

32. Arias F, Rodriquez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol. févr 1993;168(2):585-591.

33. Kurkinen-Räty M, Koivisto M, Jouppila P. Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. sept 1998;92(3):408-415.

34. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics. févr 1996;97(2):210-215.

35. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol. oct 1997;177(4):825-830.

36. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. Obstet Gynecol. mai 1998;91(5 Pt 1):725-729.

37. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. sept 2010;126(3):443-456.

38. Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, Mackendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. janv 2004;190(1):183-187.

39. Pristauz G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, Rotky-Fast C, Bader AA, Haas J, et al. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. juin 2008;101(3):264-268.

40. Kayem G, Goffinet F, Batteux F, Jarreau PH, Weill B, Cabrol D. 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. janv 2005;192(1):140-145.

41. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. Semin Perinatol. oct 1996;20(5):389-400.

42. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. Lancet. 11 nov 1995;346(8985):1271-1279.

43. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. Lancet. 11 nov 1995;346(8985):1271-1279.

44. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cité 19 oct 2013]. Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008053.pub2/abstract

Annexes

Annexe 1

Classification des hémorragies intraventriculaires selon Papile
(45)

Grade 1 : Hémorragie sous-épendymaire isolée.

Grade 2 : Hémorragie intraventriculaire modérée (< ½ du ventricule), dilatation ventriculaire absente ou minime

Grade 3 : Hémorragie intraventriculaire avec dilatation ventriculaire plus ou moins importante.

Grade 4 : Hémorragie intraventriculaire avec lésions parenchymateuses associées.

Annexe 2

Score de Bell modifié
(Adapté de : Kliegman RM. J Pediatr 1990; 117:836)

Stade I (suspicion)	Stade II (confirmée)	StadeIII (avancée)
distension radiologique	œdème de paroi anses tubulaires figées pneumatose, aérobilie	pneumopéritoine

Annexe 3

Protocole prise en charge des menaces d'accouchements prématurés au CHU de Nice

A/ DEFINITION :
Contractions utérines + ou – douloureuses, régulières et se répétant à des intervalles inférieurs à 10 minutes ET associées à des modifications cervicales jusqu'à 36+6 SA.

B/ FACTEURS DE RISQUE :

↳ Critères socio-économiques (âge maternel, tabac, toxicomanie, alcool, niveau socio-économique, maigreur pré-conceptionnelle : BMI< 20, stress, anxiété ….)

↳Antécédents gynécologiques et obstétricaux (malformations utérines, chirurgie du col, ATCD d'accouchement prématuré ou de fausses couches tardives…), ATCD Distylbène

↳La grossesse elle-même (grossesse multiple, béance cervicale, hématomes placentaires, troubles hémorragiques, pathologie maternelle…)

C/BILAN ET DIAGNOSTIC :

↳Clinique: Pouls, TA, T°, bandelette urinaire, poids maternel, examen au spéculum (sang ou pertes anormales), HU et TV non invasif.
↳Monitoring: pendant 30 mn avant la mise en route de la tocolyse (sauf extrême urgence).
↳Biologie: ECBU, PV, NFS, CRP, Iono (kaliémie, uniquement si l'on envisage un traitement betamimétiques).
↳Echographie obstéticale: cervicométrie, si possible
↳Recherche de facteurs de risque.
↳Promtest en cas de suspicion de rupture, si possible

D/ CRITERES D'HOSPITALISATION :

Col > 25 mm, OI fermé, absence de facteurs de risque, bandelette urinaire (-)
⇨ Pas d'hospitalisation

1-MAP modérée
Col entre 15 et 25 mm, OI ouvert, col en entonnoir, absence de facteurs de risque, peu ou pas de CU.
→ Maturation fœtale (cf : protocole corticothérapie)
→ Arrêt de travail
→ Repos (non strict)
→ Traitement tocolytique per os à discuter (pendant 48h) au cas par cas.
→ Surveillance sage femme à domicile hebdomadaire (± aide à domicile)
Si état d'anxiété ou non possibilité de suivi à domicile ⇨ Hospitalisation

2- MAP avérée
Sur des arguments cliniques et Echographie endovaginale, principalement

- Modifications cervicales (col très court < 25 mm, protrusion des membranes).
- Caractéristiques des CU (fréquence et douleur).
- Existence de facteurs de risque.

⇨**Hospitalisation**

→ Maturation fœtale (cf. protocole corticothérapie)

→ Tocolyse

→ Selon le terme et le type de maternité, prévoir le transfert in utero (cf. protocole « prise en charge d'un transfert in utero »):

- > 25 SA
- sous ATOSIBAN (recommandations CNGOF)
- une ETV de référence et le bilan biologique si possible
- dossier « bleu » de transfert avec fax et tel au médecin accepteur.

E/ <u>REMARQUES :</u>

⇨ La recherche de Fibronectine dans les secrétions cervico-vaginales est Peu utilisée mais d'une bonne sensibilité :

- Valeur Prédictive négative (VPN) > 90 % (pendant les 7 jours suivants)
- Valeur Prédictive positive (VPP) = 40 %
- Chez les patientes symptomatiques, si fibronectine – et col > 26 mm, la VPN de travail prématuré > 95 %

⇨ Aucun traitement tocolytique per os d'entretien, en relais systématique d'une tocolyse IV ou per os, n'est justifié. La durée totale de la tocolyse (quelle qu'elle soit) ne devra pas excéder 48 heures.

⇨ Contre –Indications à la tocolyse :

- Syndrome infectieux patent.
- Suspicion d'HRP.
- Anomalies du RCF.

⇨ **<u>Les grossesses gemelllaires hospitalisées seront mises d'emblée sous Tractocile®=Atosiban</u>**

⇨Les inhibiteurs calciques sont arrivés au premier rang des drogues tocolytiques associés aux inhibiteurs des ocytociques particulièrement indiqués en cas de transfert. Les autres tocolytiques (bêtamimétiques, sulfate de magnésium) sont progressivement abandonnés compte tenu de leurs effets secondaires

⇨Les cas particuliers des grossesses gémellaires et de la MAP avec rupture prématurée des membranes feront l'objet d'autres protocoles.

F/ <u>TOCOLYSE :cf protocole</u>

Résumé

INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) avant terme survient dans 3% des grossesses et est responsable d'environ un tiers des naissances prématurés. Elle semble associée à une morbidité périnatale plus importante que d'autres étiologies de la prématurité. L'objectif de notre travail est de faire un état des lieux du devenir néonatal à court et moyen terme des nouveau-nés prématurés après une RPM afin d'évaluer la part de morbidité spécifique de la RPM et de déterminer dans quelle mesure une attitude expectative influence cette morbidité.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive observationnelle des facteurs anténataux et post-nataux associés à une RPM et du devenir néonatal des nouveau-nés concernés. Une analyse de 63 cas de nouveau-nés nés prématurés de moins de 33SA issus de grossesses compliquées par une RPM a été comparée avec 87 cas d'enfants nés prématurément après une menace d'accouchement prématurée (MAP) au CHU Hôpital Archet 2 à Nice entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2010. Une comparaison bicentrique sur la même période a ensuite analysé le devenir de la population des enfants nés prématurément après RPM au CHU de Nice à 91 cas de nouveau-nés prématurés de moins de 33SA et après RPM à l' Hôpital Conception à Marseille.

RESULTATS

L'âge gestationnel des deux populations était d'environ 30SA (p=0,44). Une antibioprophylaxie maternelle était plus pratiquée au sein du groupe RPM Nice (<0,01) ainsi que la réalisation d'une corticothérapie anténatale (p=0,02). Le devenir néonatal était comparable en terme de morbidité respiratoire, de lésions neurologiques et de pathologies digestives. La seule différence significative concernait la survenue d'une infection maternofoeale (IMF) qui était plus élevée au sein de la population RPM Nice (p=0,02). Une proportion comparable de syndrome inflammatoire biologique maternel était retrouvé entre les deux populations (p=0,49) mais une choriomniotite histologique semblait survenir de manière plus importante dans la population RPM Nice (p=0,064). Par ailleurs, la mortalité au sein des deux groupes était comparable (p=0,45). L'étude d'un score composite de morbi-mortalité était comparable et ne retrouvait pas devenir néonatal plus péjoratif au sein du groupe RPM Nice (p=0,5). Ce score était influencé par l'âge gestationnel de naissance. Au sein de la population RPM Nice, une durée de latence prolongée n'influençait pas le score de morbi-mortalité ni la survenue d'une IMF.

La comparaison des groupes RPM Nice et RPM Marseille retrouvait un terme de RPM plus élevé dans le groupe RPM Nice (28,4SA versus 26,8%, p0,005) et une proportion de RPM très précoce (<24SA) plus faible (p=0,008). La durée de latence moyenne de la RPM était d'environ 12 jours au sein des deux groupes (p=0,97) avec une proportion de RPM prolongée comparable (p=0,83). Le groupe RPM Nice présentait un âge gestationnel de naissance plus élevé (30SA versus 28,6SA, p=0,003) en rapport une attitude moins interventionniste. La pratique d'une antibioprophylaxie maternelle était élevée dans les deux groupes (98%). La corticothérapie anténatale a par contre été moins pratiquée au sein du groupe RPM Nice (<0,001). En terme de devenir néonatal, seule la morbidité respiratoire et la proportion d'IMF étaient significativement moins élevées dans le groupe RPM Nice (respectivement p=0,0074 et p0,045). Le taux de syndrome inflammatoire biologique maternel et de chorioamniotite histologique étaient comparables entre les deux groupes. La mortalité était également comparable entre les deux groupes (p=0,22) et était influencée par l'âge gestationnel de naissance. Le score de morbi-mortalité était moins élevé dans le groupe RPM Nice (p=0,0022). La morbi-mortalité et la survenue d'une infection maternofoetale dans le groupe RPM Marseille étaient influencées par l'âge gestationnel de rupture de manière significative mais cette relation n'atteignait pas la significativité dans le groupe RPM Nice.

CONCLUSION

Cette étude a permis de dresser un état des lieux du devenir néonatal des nouveau-nés prématurés après une RPM. La morbi-mortalité semble comparable aux autres causes de la prématurité en dehors du devenir infectieux qui est aggravé par la survenue d'une RPM. Le devenir néonatal est fortement sous-tendue par l'âge gestationnel de naissance plaidant en faveur d'une attitude expectative jusqu'à avoir dépassé la période de grande prématurité.

Mots clés: rupture prématurée des membranes, prématurité, morbi-mortalité, devenir néonatal, expectative

Serment d'Hippocrate

« En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Résumé

INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) avant terme survient dans 3% des grossesses et est responsable d'environ un tiers des naissances prématurés. Elle semble associée à une morbidité périnatale plus importante que d'autres étiologies de la prématurité. L'objectif de notre travail est de faire un état des lieux du devenir néonatal à court et moyen terme des nouveau-nés prématurés après une RPM afin d'évaluer la part de morbidité spécifique de la RPM et de déterminer dans quelle mesure une attitude expectative influence cette morbidité.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive observationnelle des facteurs anténataux et post-nataux associés à une RPM et du devenir néonatal des nouveau-nés concernés. Une analyse de 63 cas de nouveau-nés nés prématurés de moins de 33SA issus de grossesses compliquées par une RPM a été comparée avec 87 cas d'enfants nés prématurément après une menace d'accouchement prématurée (MAP) au CHU Hôpital Archet 2 à Nice entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2010. Une comparaison bicentrique sur la même période a ensuite analysé le devenir de la population des enfants nés prématurément après RPM au CHU de Nice à 91 cas de nouveau-nés prématurés de moins de 33SA et après RPM à l' Hôpital Conception à Marseille.

RESULTATS

L'âge gestationnel des deux populations était d'environ 30SA (p=0,44). Une antibioprophylaxie maternelle était plus pratiquée au sein du groupe RPM Nice (<0,01) ainsi que la réalisation d'une corticothérapie anténatale (p=0,02). Le devenir néonatal était comparable en terme de morbidité respiratoire, de lésions neurologiques et de pathologies digestives. La seule différence significative concernait la survenue d'une infection maternofoeale (IMF) qui était plus élevée au sein de la population RPM Nice (p=0,02). Une proportion comparable de syndrome inflammatoire biologique maternel était retrouvé entre les deux populations (p=0,49) mais une choriomniotite histologique semblait survenir de manière plus importante dans la population RPM Nice(p=0,064). Par ailleurs, la mortalité au sein des deux groupes était comparable (p=0,45). L'étude d'un score composite de morbi-mortalité était comparable et ne retrouvait pas devenir néonatal plus péjoratif au sein du groupe RPM Nice (p=0,5). Ce score était influencé par l'âge gestationnel de naissance. Au sein de la population RPM Nice, une durée de latence prolongée n'influençait pas le score de morbi-mortalité ni la survenue d'une IMF.

La comparaison des groupes RPM Nice et RPM Marseille retrouvait un terme de RPM plus élevé dans le groupe RPM Nice (28,4SA versus 26,8%, p0,005) et une proportion de RPM très précoce (<24SA) plus faible (p=0,008). La durée de latence moyenne de la RPM était d'environ 12 jours au sein des deux groupes (p=0,97) avec une proportion de RPM prolongée comparable (p=0,83). Le groupe RPM Nice présentait un âge gestationnel de naissance plus élevé (30SA versus 28,6SA, p=0,003) en rapport une attitude moins interventionniste. La pratique d'une antibioprophylaxie maternelle était élevée dans les deux groupes (98%). La corticothérapie anténatale a par contre été moins pratiquée au sein du groupe RPM Nice (<0,001). En terme de devenir néonatal, seule la morbidité respiratoire et la proportion d'IMF étaient significativement moins élevées dans le groupe RPM Nice (respectivement p=0,0074 et p0,045). Le taux de syndrome inflammatoire biologique maternel et de chorioamniotite histologique étaient comparables entre les deux groupes. La mortalité était également comparable entre les deux groupes (p=0,22) et était influencée par l'âge gestationnel de naissance. Le score de morbi-mortalité était moins élevé dans le groupe RPM Nice (p=0,0022). La morbi-mortalité et la survenue d'une infection maternofoetale dans le groupe RPM Marseille étaient influencées par l'âge gestationnel de rupture de manière significative mais cette relation n'atteignait pas la significativité dans le groupe RPM Nice.

CONCLUSION

Cette étude a permis de dresser un état des lieux du devenir néonatal des nouveau-nés prématurés après une RPM. La morbi-mortalité semble comparable aux autres causes de la prématurité en dehors du devenir infectieux qui est aggravé par la survenue d'une RPM. Le devenir néonatal est fortement sous-tendue par l'âge gestationnel de naissance plaidant en faveur d'une attitude expectative jusqu'à avoir dépassé la période de grande prématurité.

Mots clés: rupture prématurée des membranes, prématurité, morbi-mortalité, devenir néonatal, expectative