



HAL
open science

Chorioamniotite aiguë : diagnostic anatomo-pathologique et corrélation anatomo-clinique

Joanna Merville

► **To cite this version:**

Joanna Merville. Chorioamniotite aiguë : diagnostic anatomo-pathologique et corrélation anatomo-clinique. Anatomie, Histologie, Anatomopathologie [q-bio.TO]. 2016. dumas-01323697

HAL Id: dumas-01323697

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01323697>

Submitted on 31 May 2016

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 PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2016

n°2016 - 7

**CHORIOAMNIOTITE AIGUË:
DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE
ET CORRÉLATION ANATOMO-CLINIQUE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 février 2016

Par

Joanna MERVILLE

Membres du Jury :

Président du Jury et Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Asseseurs : Monsieur le Professeur Jean GONDRY
Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN
Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX
Madame le Professeur Sandrine CASTELAIN

A mon Maître, Président du Jury et Directeur de Thèse,

Monsieur Le Professeur Henri SEVESTRE,

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de diriger cette thèse.

J'ai eu la chance de travailler sur ce sujet passionnant et je vous en suis très reconnaissante.

Je suis impressionnée par votre grande capacité à transmettre votre savoir tout en rendant cette discipline bien plus abordable qu'elle n'y paraît.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse tout au long de ces années passées dans votre service.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jean GONDRY,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

Chef du Service de gynécologie - obstétrique – orthogénie

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon sincère respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.

Ta rigueur et ta simplicité sont des qualités que j'admire beaucoup et que je souhaite partager tout au long de ma carrière.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre intérêt pour ce travail.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

A mon Maître,

Madame le Professeur Sandrine CASTELAIN,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Bactériologie, virologie-hygiène hospitalière)

Laboratoire de Virologie

Pôle biologie, pharmacie et santé des populations

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Mes Maître d'Internat,

Mesdames les **Docteur Laure ANDRE-LEDUN, Sophie CARTON, Rana ATIEH et Daniela DUMITRA**, et toute l'équipe du service d'anatomie pathologique de Saint-Quentin,

Ces deux semestres à vos côtés furent très enrichissants et m'ont permis de découvrir cette discipline passionnante à mon rythme. Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et votre simplicité.

Monsieur le **Docteur Jean-Fortuné IKOLI**,

Toujours disponible, votre gentillesse et votre bonne humeur ont été une aide très précieuse durant mon internat et je vous en remercie profondément.

Madame le **Docteur Isabelle FARRE**,

J'ai beaucoup appris à tes côtés. J'ai eu la chance de bénéficier de ton savoir. Je te remercie également pour ton écoute et ta compréhension aussi bien professionnellement que d'un point de vue personnel.

Madame le **Docteur Carole CORDONNIER**,

Je vous remercie pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement.

Madame le **Docteur Céline BERTOCCHI**, Messieurs les **Docteurs Thomas PETIT, Philippe CAMPARO, Pascal RICHARD, Francis NAGORNIEWICZ**, et toute l'équipe du Centre de Pathologie d'Amiens,

Ce semestre m'a permis d'approfondir mes connaissances et d'acquérir davantage de confiance en moi et je vous en remercie sincèrement.

Je dédie cette thèse,

A Nicolas et à ma famille,

A Claire, Valentine, Valérie et Alice

**A l'ensemble du Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens et
à mes co-internes**

Et un Grand Merci à Salah pour son aide précieuse

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

CAH : Chorioamniotite Aiguë Histologique

RPM : Rupture Prématuration des Membranes

SA : Semaine d'Aménorrhée

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PCR : Polymerase Chain Reaction

SGB : Streptocoque du Groupe B

INF- α : Interféron alpha

SRIF : Syndrome inflammatoire fœtal réactionnel

MEC : Matrice Extracellulaire

IGFBP-1 : Insulin-like Growth Factor Binding-Protein 1

PAMG-1 : Placental Alpha microglobulin-1

APGAR : Apparence-Pouls-Grimace-Activité-Respiration

CRP : C-Reactive Protein

GB : Globules Blancs

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

IG : Immunoglobuline

IL-6 : Interleukine 6

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

GB : Globules Blancs

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	21
A. Épidémiologie.....	21
1. Prévalence.....	21
2. Chorioamniotite aiguë d'origine infectieuse.....	22
3. Mode de contamination.....	23
4. Dysmicrobisme.....	25
5. Mécanismes de défense.....	30
B. Rupture prématurée des membranes.....	31
1. Épidémiologie.....	31
2. Structure des membranes fœtales.....	31
3. Physiopathologie de la rupture prématurée des membranes.....	33
C. Critères diagnostiques de chorioamniotite aiguë.....	34
D. Terminologie histologique.....	36
E. Critères diagnostiques histologiques.....	38
1. Variabilité morphologique.....	38
2. Classification histologique.....	39
F. Réponse inflammatoire fœtale.....	45
1. Système immunitaire fœtal.....	45
2. Syndrome de réponse inflammatoire fœtale.....	46
G. Objectifs de notre étude.....	47
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	49
A. Type d'étude.....	49
B. Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	49
C. Recherche des cas.....	49
D. Recherche des données cliniques des patientes.....	49

E. Relecture anatomo-pathologique	50
F. Quantification de la réponse inflammatoire maternelle	50
G. Données entrées dans le tableau Excel	50
H. Étude statistique.....	51
RÉSULTATS	53
A. Caractéristiques épidémiologiques des patientes de notre série	53
B. Recueil des données histologiques	55
1. Représentativité des prélèvements placentaires.....	55
2. Sévérité des lésions inflammatoires observées.....	57
C. Étude comparative des lésions inflammatoires placentaires.....	58
1. Stades et Grades identiques	58
2. Stades identiques (tous Grades confondus)	58
3. Grades identiques (tous Stades confondus)	59
4. Stades différents (tous Grades confondus)	59
D. Recueil des données cliniques : marqueurs sériques de l'inflammation	61
1. Formule leucocytaire maternelle	61
2. Valeur de la CRP maternelle	61
3. Hausse simultanée des marqueurs sériques inflammatoires maternels.....	62
DISCUSSION	65
A. Principaux résultats de notre étude	65
1. Données histologiques	65
2. Corrélation anatomo-clinique	69
B. Limites de notre étude.....	70
CONCLUSION	73
RÉFÉRENCES	75
ANNEXES	79

INTRODUCTION

Notre travail avait pour objectif principal d'étudier le mode de répartition des éléments inflammatoires au cours de la chorioamniotite aiguë histologique en comparant la sévérité de l'inflammation du disque placentaire à celle observée au niveau des membranes. L'intérêt de cette étude était d'aider le pathologiste à mieux cibler les prélèvements tissulaires placentaires nécessaires permettant de quantifier de façon optimale la sévérité de la chorioamniotite aiguë.

L'objectif secondaire de ce travail était d'évaluer la possible corrélation qu'il pourrait exister entre la sévérité du syndrome inflammatoire biologique maternelle et les lésions placentaires observées.

A. Épidémiologie

1. Prévalence

La chorioamniotite aiguë est la pathologie la plus fréquente de la grossesse, observée dans plus de la moitié des naissances très prématurées (chorioamniotites cliniques et infra-cliniques confondues) [1]. Elle est responsable de 12 % de la mortalité périnatale et de 9 % de la mortalité néonatale précoce. Elle peut induire une hyperthermie maternelle en per-partum, une endométrite du post-partum et entraîner une mise en travail prématuré. Le décollement placentaire (habituellement marginal) accompagne environ 30% des chorioamniotites aiguës histologiques (CAH) survenant avant 25 semaines [2].

Les facteurs favorisant la survenue d'une chorioamniotite sont multiples et souvent intriqués: colonisation bactérienne vaginale, rupture prématurée des membranes (RPM), travail prolongé, consommation alcool-tabagique maternelle, réalisation de touchers vaginaux multiples. Le risque décroît selon l'âge gestationnel au moment où survient la rupture des membranes, allant de plus de 40% avant 24 Semaines d'Aménorrhée (SA), 20% entre 26 et 35 SA, à 5% à terme [3].

Il est très probable que la prévalence de la chorioamniotite infraclinique soit sous-évaluée puisque les placentas ne sont envoyés pour analyse histologique qu'en cas d'anomalies cliniques évidentes et non de façon systématique. La survenue d'un accouchement prématuré dans un contexte infectieux est plus à risque de séquelles neurologiques et respiratoires néonatales qu'un accouchement prématuré se produisant hors infection [4].

La chorioamniotite aiguë histologique observée sur les placentas de prématurés serait majoritairement d'origine infectieuse. Les placentas de fœtus à terme présenteraient au contraire des lésions inflammatoires habituellement sans micro-organisme identifié, vraisemblablement réactionnelles à une mise en travail prématuré ou à une RPM [5][6], sans pouvoir toutefois écarter une possible réponse immune suffisamment importante pour éliminer rapidement et efficacement le micro-organisme effectivement en cause [7].

Bien que généralement causées par des micro-organismes sensibles aux antibiotiques, l'infection survenant dans un espace anatomique fermé (le sac gestationnel) et à immunité réduite (pour prévenir le rejet maternel vis-à-vis du fœtus) rend son traitement très difficile en l'absence d'évacuation de la cavité utérine [7].

2. Chorioamniotite aiguë d'origine infectieuse

La contamination bactérienne du sac ovulaire par voie ascendante (à partir du tractus génital maternel colonisé) reste l'étiologie la plus fréquente. Le statut aigu ou chronique de l'infection placentaire varie selon le pouvoir pathogène de l'agent en cause, la taille de son inoculum et le statut immunitaire maternel, expliquant la grande variabilité clinique observée [1].

L'infection du liquide amniotique influence significativement le taux de survie du nouveau-né en cas de chorioamniotite, l'étude de Watts et al. retrouvant un taux de décès en cas de liquide amniotique infecté contre 5% dans le cas contraire [8]. *Fusobacterium nucleatum*, bactérie responsable de pathologies parodontiques, serait le micro-organisme le plus souvent retrouvé dans les cultures de liquide amniotique d'accouchements prématurés [9].

La plupart des grossesses compliquées d'une mise en travail prématurée à membranes intactes et avec culture de liquide amniotique positive sont le plus souvent **réfractaires à la tocolyse**, avec un accouchement survenant plus précocement que chez les patientes en travail prématuré avec liquide amniotique stérile [1]. La majorité des études s'accorde à dire qu'une antibiothérapie ne permettrait pas d'éviter l'accouchement prématuré en cas d'infection du liquide amniotique en raison du diagnostic souvent trop tardif de cette dernière [1].

Au cours des chorioamniotites infectieuses, les différents examens microbiologiques peuvent se révéler faussement négatifs car ni la culture bactériologique ni la **PCR** ne sont infaillibles, un micro-organisme pouvant être mis en évidence par l'une des techniques sans être objectivé par l'autre [7]. L'ADN bactérien peut en effet être détruit par des mécanismes de bactéricidie locale et de phagocytose. Des résultats de PCR négatifs ne permettent donc pas d'exclure avec certitude que l'inflammation observée soit liée à une infection [7].

3. Mode de contamination

○ Decidua maternelle

Il existe une relative protection du sac ovulaire en début de grossesse en raison de l'absence de fusion du sac gestationnel avec la paroi utérine opposée [2], cette fusion se faisant entre la 18^{ème} et la 20^{ème} semaine gestationnelle, exposant alors le sac ovulaire à un risque infectieux plus important, en raison notamment d'une possible endométrite chronique antérieure à la fusion [2]. La survenue d'une infection dépend de la pathogénicité du micro-organisme impliqué et de l'efficacité des Polynucléaires Neutrophiles (PNN) maternels provenant des veinules déciduales. L'échec du contrôle local est à l'origine d'une propagation du micro-organisme aux membranes, correspondant cliniquement à la chorioamniotite aiguë à membranes intactes [2].

○ Liquide amniotique

Physiologiquement stérile, le liquide amniotique est infecté dans 15% de l'ensemble des menaces d'accouchement prématuré [4]. Ce taux passe à 40% lorsque des techniques de détection plus sophistiquées à la recherche de micro-organismes difficiles à cultiver sont employées [4]. L'infection du liquide amniotique est probablement sous-estimée en raison du nombre de micro-organismes encore non identifiés actuellement [4].

○ Dissémination bactérienne

La voie ascendante, ensemencement du liquide amniotique par ascension de bactéries provenant du tractus génital maternel, est le mode de dissémination le plus fréquent, survenant quel que soit l'état des membranes (intactes ou rompues), même s'il est toutefois plus fréquent d'observer une chorioamniotite après une RPM. L'infection sur membranes intactes

fragilise ces dernières avec pour conséquence leur rupture secondaire. Devant une rupture récente des membranes, la présence de signes histologiques de chronicité (nécrose amniotique, funiculite nécrosante, chorioamniotite subaiguë ou chronique) doit faire d'avantage suspecter la chorioamniotite comme une étiologie de la rupture plutôt que sa conséquence [2].

L'envahissement progressif de l'espace extra-amniotique vers l'espace intra-amniotique se décompose en quatre étapes théoriques successives [10] :

- Stade 1 (étape de prédisposition plutôt qu'une réelle infection) : Prolifération anormale symptomatique (vaginose bactérienne) ou non (portage simple) de germes vaginaux saprophytes ou pathogènes aux dépens des lactobacilles, à l'origine d'un dysmicrobisme. Les structures ovulaires sont d'autant plus menacées en cas de perte des barrières de défenses naturelles (rupture des membranes, perte du bouchon muqueux).
- Stade 2 : Ces germes atteignent la decidua provoquant une réaction inflammatoire locale. L'infection peut ensuite s'étendre progressivement au chorion puis envahir les vaisseaux fœtaux (choriovascularite).
- Stade 3 : Les agents pathogènes franchissent l'amnios et ensemencent le liquide amniotique. La rupture des membranes n'est pas indispensable à cette dissémination intra-amniotique puisque l'infiltration locale de l'amnios suffit à ces germes pour le traverser.
- Stade 4 : Le fœtus peut alors s'infecter par différentes portes d'entrée, la plus classique étant celle de l'arbre trachéo-bronchique. Il inhale et/ou déglutit les germes présents dans le liquide amniotique infecté, l'exposant à des risques d'infection locale ou systémique, par colonisation des voies respiratoires et/ou digestives.

Les facteurs favorisant la dissémination bactérienne sont multiples: dilatation prématurée du col (précédant souvent la RPM), RPM, présence de corps étrangers intra-utérins (dispositif intra-utérin, cerclage), cicatrice chirurgicale utérine, la survenue de

contractions et l'immunodéficience. La perte de liquide amniotique joue également un rôle dans cette dissémination, par ses propriétés antibactériennes alors réduites et par le rapprochement du fœtus avec le col infecté, induit par l'oligoamnios [2].

Les membranes, avasculaires, peuvent gêner la réponse inflammatoire maternelle en faisant obstacle entre les PNN et les bactéries présentes à la surface amniotique. Ceci, combiné à la fragilisation des membranes par décollement de l'amnios et du chorion, peut permettre aux bactéries de se nicher dans des zones où l'antibiothérapie sera peu efficace [2].

Les autres modes de contamination, plus rares, concernent la voie hématogène (colonisation bactérienne placentaire pouvant ensuite infecter le fœtus par voie hématogène puis disséminer dans le liquide amniotique par le biais du fœtus), la voie rétrograde (dissémination par contiguïté avec les organes de voisinage dans le cadre d'une salpingite chronique, d'une cystite aiguë, d'une appendicite aiguë,... [7][9]) et la voie directe iatrogène (contamination directe de la cavité amniotique lors de gestes invasifs tels que l'amniocentèse, la biopsie de trophoblaste ou la ponction de sang fœtal).

4. Dysmicrobisme

○ Flore vaginale normale

Elle est extrêmement diverse à l'état physiologique, majoritairement constituée de lactobacilles (flore de Döderlein), ces derniers exerçant leur rôle protecteur par six mécanismes différents, variables d'un lactobacille à l'autre:

- synthèse d'acide lactique par hydrolyse du glycogène contenu dans les cellules vaginales (commune à tous les lactobacilles) permettant de maintenir le pH vaginal inférieur à 5 (pH de bactériostase physiologique)
- Fabrication de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (par 70% des lactobacilles, en particulier *L.crispatus*, *L.jensenii*, *L.gasseri* et *L.reuteri*) dont l'action oxydative directe et la synthèse de composés toxiques (association de H_2O_2 avec des éléments contenus dans le mucus vaginal) altèrent certaines bactéries et leur biofilm [11]
- Synthèse de substances protéiques antibactériennes (bactériocines et bactériocines-like)

- Formation d'un biofilm par adhérence des lactobacilles aux cellules vaginales et à la fibronectine (limitant le pouvoir pathogène des autres bactéries)
- Capacité de co-agrégation à certains pathogènes (notamment avec *Candida albicans*, *Escherichia coli* ou *Gardnerella vaginalis*) afin de limiter leur développement
- Probable synthèse de biosurfactant (antibactérien, antifongique et antiviral) par certains lactobacilles

Ainsi, la survenue d'une vaginose bactérienne est multifactorielle et très dépendante du type de lactobacilles constituant la flore vaginale normale de chaque femme.

○ Portage vaginal

La moitié des infections bactériennes néonatales sont en rapport avec des germes au portage vaginal asymptomatique, rendant le dépistage difficile [12]. Le portage vaginal se définit par la présence asymptomatique de micro-organismes autres que les lactobacilles. Les plus fréquemment rencontrés sont *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Fusobacterium species*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp*, *Mobilincus curtisii*, *Mobilincus mulieris*, *Atopobium vaginae*, *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli* [4], ou plus rarement d'origine oropharyngée (*Haemophilus influenzae*, *streptococcus pneumoniae* voire *streptococcus pyogènes* et *Neisseria meningitidis*).

Cependant, l'importance de la prévalence du portage vaginal bactérien reflèterait d'avantage de la sophistication des tests de dépistage utilisés plutôt que d'une réalité microbiologique [12].

Le *Streptococcus agalactiae*, également appelé streptocoque du groupe B (SGB), est reconnue depuis plus de 20 ans comme étant la principale bactérie responsable d'infections materno-fœtales [12], à l'origine de 40 à 60 % des chorioamniotites [13]. Il s'agit d'une bactérie commensale de l'intestin, du vagin, du périnée et des voies respiratoires, expliquant son portage fréquent (portage génital du SGB chez 10 à 30% des femmes enceintes [12][13]). Elle est responsable de travail prématuré, de chorioamniotite, d'endométrite du post-partum et de septicémie [12]. La colonisation par le SGB avant 24SA et à l'accouchement surviendrait moins facilement en présence d'une flore vaginale normale [12].

Escherichia coli, bactérie présente dans le tube digestif, serait responsable de 20 à 30% des chorioamniotites [13]. Parmi les nombreux sérotypes capsulaires, le sérotype K1 est le plus à risque puisqu'il est responsable de 60-85% des méningites néonatales et de 50% des septicémies à *Escherichia coli*.

La prévalence du portage génital à *Haemophilus influenzae* est estimée entre 0,2 et 2% [12]. L'infection du liquide amniotique par *Ureaplasma urealyticum* serait moins impliquée dans la survenue de lésions de la substance blanche cérébrale fœtale que d'autres germes mais plus source de pathologies pulmonaires chroniques [9].

Il est très difficile de déterminer si la présence d'une bactérie au niveau de l'endocol est en rapport avec une colonisation endocervicale, une endocervicite, une chorioamniotite ou le simple fait d'une contamination du prélèvement endocervical par la flore vaginale lors de sa réalisation et ce en raison des techniques d'identification qui ne sont pas toujours correctement employées [12][14].

De part cette grande diversité microbiologique, il est très fréquent d'isoler des bactéries lors de prélèvements vaginaux sans toutefois pouvoir établir un lien certain entre le germe identifié et la symptomatologie clinique.

La culture placentaire ou l'utilisation de colorations spécifiques histologiques argentiques peuvent se révéler très intéressantes chez les nouveau-nés infectés avec sepsis et dont les résultats de cultures ont été négativés par l'antibiothérapie maternelle anténatale [14]. Les **colorations de Steiner, Dieterle et la coloration de Warthin-Starry** sont généralement très sensibles pour mettre en évidence la présence de bactéries dans les tissus, révélant souvent une association de cocci et de bacilles, ou parfois, la présence d'un maillage confluent de bacilles filamenteux indiquant la présence de *Fusobacterium sp*, un des organismes associés aux pathologies périodontales [14].

L'étude microbiologique de la flore vaginale repose sur l'examen direct à la coloration de Gram d'un frottis vaginal. Seuls les lactobacilles sont observés de façon physiologique (1 à 1000 bactéries/ champ microscopique), la flore contaminante n'étant pas identifiable sur une flore normale. En cas de vaginose bactérienne, la flore contaminante devient alors visible et dominante, composée de bacilles et/ou cocci Gram positif et/ou Gram négatif [15].

L'ancienne classification de Spiegel et al. (1983) a fait place depuis 1991 à un nouveau mode d'évaluation de l'écosystème vaginal, le **score de Nugent**. Il s'agit d'un score reproductible ce qui en fait le plus utilisé actuellement. Ce dernier repose sur l'étude de la proportion de trois morphotypes bactériens (*Lactobacillus*, *Gardnerella* et *Mobilincus*) et classe la flore vaginale selon trois groupes :

0 à 3 : flore normale

4 à 6 : flore intermédiaire

7 à 10 : vaginose

○ Vaginose bactérienne

Elle se définit par un déséquilibre de la flore vaginale aboutissant à la disparition quasi complète des lactobacilles au profit de germes anaérobies ou apparentés. Les causes de ce déséquilibre sont multiples (excès d'hygiène, douches vaginales, carences œstrogéniques, antibiothérapie, rapports sexuels...). Elle concernerait 15 à 20 % de l'ensemble des femmes en France [11] et pourrait être responsable selon certaines études de 16 à 29 % des cas de prématurité (notamment de grande prématurité ≤ 32 SA [12]), de chorioamniotite, de RPM, d'avortements spontanés du premier trimestre et de petits poids à la naissance [11][16].

La survenue d'un accouchement prématuré dans un contexte de vaginose bactérienne pourrait résulter de l'ascension de germes s'étant multipliés dans le vagin, d'une possible baisse des défenses locales (vaginales et utérines) ou d'une exagération de la réponse immunitaire maternelle à la présence de la vaginose [9]. Ce lien reste cependant débattu [4].

Cliniquement, la vaginose bactérienne se manifeste par des leucorrhées grisâtres fluides et malodorantes dont le pH est supérieur à 5 [11]. Cette alcalinisation du pH vaginal (résultant de la réduction de l'activité des lactobacilles) est responsable de symptômes irritatifs (desquamation, œdème, prurit) et de mauvaises odeurs [15].

Le diagnostic, suspecté à l'examen clinique, peut être confirmé microbiologiquement par la mise en évidence de bactéries sur l'examen direct (présence de clue-cells) et la détermination du Score de Nugent (un score > 6 confirmant le diagnostic de vaginose bactérienne) [11].

La pathogénie de ces bactéries peut résulter :

- d'une prolifération anormale d'une seule ou de plusieurs espèces simultanément, remplaçant partiellement ou totalement les lactobacilles et à l'origine d'une vaginose bactérienne
- d'une prolifération anormale d'une espèce bactérienne commensale du vagin à haut risque infectieux materno-fœtal, avec ou sans persistance de lactobacilles, sans entraîner de vaginose (portage génital), situation la plus fréquente chez les femmes enceintes [12]. Ces bactéries (principalement *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli K1*) deviennent alors menaçantes pour le sac ovulaire dès l'altération de la barrière naturelle protectrice (perte du bouchon muqueux, rupture des membranes) [12]
- de la capacité de la bactérie à provoquer une endocervicite en franchissant la barrière cervicale (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), cette endocervicite étant possiblement à l'origine d'une RPM, d'une menace d'accouchement prématuré, de chorioamniotite et d'infections materno-fœtales [12]

Le risque de prématurité est plus élevé en cas d'antécédents obstétricaux d'accouchement prématuré et doit alors faire rechercher dès le premier trimestre de grossesse la présence d'une vaginose bactérienne qu'il faudra traiter le plus tôt possible [11].

Une récurrence après traitement est cependant observée dans les 3 mois qui suivent dans 80% des cas, cette récurrence pouvant s'expliquer par le fait que les principaux micro-organismes impliqués (*Gardnerella vaginalis* et *Atopobium vaginae*) sont susceptibles de synthétiser un biofilm limitant l'action des antibiotiques [11].

Les traitements restaurateurs de la flore (prébiotiques), par leur action acidifiante du milieu vaginal, favorisent le développement des lactobacilles en réduisant celui des bactéries anaérobies (effet bactériostatique physiologique du pH vaginal quand celui-ci est inférieur à 5 [11]). Certains lactobacilles (surtout *L.reuteri*) sont capables de dégrader le biofilm bactérien. Ces propriétés des lactobacilles justifieraient de combiner l'antibiothérapie à des prébiotiques afin de réduire le risque de récurrence après traitement.

5. Mécanismes de défense

La baisse d'immunité maternelle physiologique au cours de la grossesse et l'immaturation du système immunitaire fœtal contribuent à diminuer la réponse locale à une éventuelle infection [14].

Les mécanismes de défense maternelles sont constitués des barrières naturelles (bouchon muqueux, endomètre décidualisé, couche continue de trophoblaste séparant les tissus maternels des tissus fœtaux) et du système immunitaire maternel [14]. Ces défenses font également intervenir le système immunitaire sécrétoire endocervical, la synthèse de protéines antibactériennes dans les sécrétions glandulaires endométriales et dans le liquide amniotique ainsi que la mobilisation rapide de la lignée cellulaire myéloïde d'origine maternelle et fœtale [2].

La colonisation de l'interface déciduale par la flore vaginale déclenche une réaction inflammatoire locale d'intensité variable faisant intervenir notamment des cytokines pro-inflammatoires, à l'origine de l'induction du travail et de la fragilisation des membranes [3]. Certaines études sembleraient suggérer que les cytokines maternelles pourraient avoir des effets délétères sur le fœtus en traversant la barrière hémato-placentaire [7][9].

La grande vulnérabilité du nouveau-né résulte de la faiblesse de son système immunitaire, trop immature. Seule la production d'interférons $INF\alpha$ (par pratiquement l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme) et d' $INF\beta$ (par les fibroblastes et les cellules épithéliales) est quantitativement normale chez le prématuré et le nouveau-né à terme car indépendante de tout mécanisme immunitaire spécifique. Ces interférons agissent sur les cellules de voisinage en les stimulant pour les rendre résistantes aux infections virales [12].

La mise en travail prématuré pourrait être considérée comme un mécanisme de protection de l'organisme visant à protéger le nouveau-né en raccourcissant la durée d'exposition de ce dernier au risque infectieux et au processus inflammatoire induit.

B. Rupture prématurée des membranes

1. Épidémiologie

La RPM, classiquement définie comme l'ouverture de la poche des eaux survenant 12 heures ou plus avant la mise en travail spontané, est le facteur le plus pourvoyeur de chorioamniotite. Cette rupture prématurée concernerait 3% des grossesses (la moitié de ces ruptures survenant entre 34 et 37 SA) et serait responsable de 30% des accouchements prématurés [3][17] et de 20% de la mortalité périnatale [18].

L'intervalle de latence entre la RPM et l'accouchement spontané serait d'autant plus long que la RPM surviendrait à un stade précoce de la grossesse mais resterait inférieur à une semaine dans la majorité des cas (dans 60% en cas de RPM avant 28 SA et dans 80% à partir de 29 SA) [17], avec une expulsion au cours des 48 premières heures dans 40% des cas (RPM survenant entre 24 et 28 SA), 65% (entre 29 et 32 SA) et 80% des cas (entre 33 et 36 SA) [17].

Les complications fœtales et leur gravité varient en fonction de l'âge gestationnel de survenue de la RPM, associant à des degrés divers prématurité, risque infectieux (chorioamniotite et infections néonatales), complications obstétricales (hématome rétro-placentaire, procidence du cordon,...) et séquelles secondaires à l'exposition in utero au Syndrome de Réponse Inflammatoire Fœtale (SRIF) (infirmité cérébrale, dysplasie broncho-pulmonaire).

2. Structure des membranes fœtales

Aussi appelées membranes « choriociduales », les membranes, dépourvues de vaisseaux sanguins ou de nerfs, sont constituées par la juxtaposition de l'amnios et du chorion d'origine fœtale. Ces derniers s'accolent à la fin du premier trimestre de grossesse (entre la 12^{ème} et la 15^{ème} semaine d'aménorrhée). La decidue (endomètre modifié sous l'effet de l'imprégnation hormonale gravidique), d'origine maternelle, adhère au chorion.

Les membranes possèdent des fonctions telles que l'émission de signaux autocrines et paracrines essentiels au maintien de la grossesse et au déclenchement de l'accouchement.

L'amnios, d'une épaisseur maximale de 0,08 mm, est constitué de cinq couches qui sont, de la surface amniotique vers le parenchyme placentaire, l'épithélium amniotique, la

membrane basale, la couche compacte, la couche fibroblastique et la couche spongieuse (qui constitue une zone de glissement entre l'amnios et le chorion) [18].

Le chorion, bien que plus épais (jusqu'à 0,4 mm d'épaisseur maximale), est moins résistant aux forces de tension que l'amnios). Il comporte trois couches, la couche réticulaire, la membrane basale choriale et la couche de cellules déciduales et trophoblastiques.

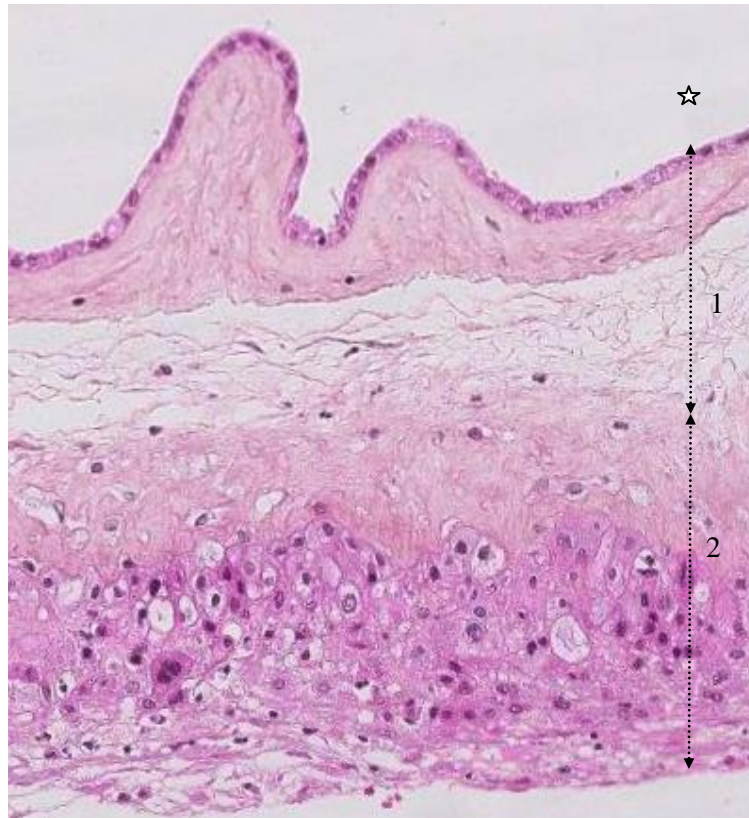


Figure 1. Aspect histologique des membranes placentaires

Amnios membranaire (1) – Chorion membranaire (2) – Cavité amniotique (étoile)

Les membranes de pré-terme sont plus résistantes qu'à terme et plus cohésives [19]. La résistance des membranes augmente jusqu'à 20 SA puis se stabilise jusqu'à 39 SA. Après ce terme, il existe un amincissement généralisé et une perte d'élasticité des membranes diminuant brutalement leur résistance, ce phénomène de fragilisation aboutissant à une "rupture programmée" des membranes [19]. L'adhérence entre l'amnios et le chorion diminue également avec l'avancée de la grossesse, une séparation spontanée des composants augmentant proportionnellement avec le terme. Ce phénomène de fragilisation serait favorisé par l'augmentation du volume ovulaire, ce qui expliquerait une survenue plus précoce en cas d'hydramnios ou de grossesse multiple.

Les propriétés biomécaniques des membranes dépendent principalement de la qualité de la matrice extracellulaire (MEC) qui est soumise à un renouvellement constant, équilibre fragile entre synthèse et dégradation. De façon générale, les membranes ne sont pas homogènes et présentent des zones de faiblesse qui sont significativement moins épaisses que les zones résistantes (lorsque la caduque est exclue de la mesure) quel que soit le terme, chacune des sous couches étant plus mince dans ces zones de faiblesse comparativement aux zones résistantes [19].

Ce remodelage surviendrait préférentiellement dans la région recouvrant le col utérin rendant cette zone avant l'accouchement de faible résistance (également appelée "zone de faiblesse" [19]), point de rupture habituel des membranes à terme. L'amnios se sépare du chorion dans un premier temps (séparation favorisée par les modifications cervicales facilitant la protrusion des membranes), puis le chorion, plus épais mais moins résistant que l'amnios, se rompt. Enfin, l'amnios poursuit sa protrusion avant de se rompre à son tour.

A terme, l'entrée en travail spontané survient fréquemment dans les 24 premières heures qui suivent la rupture des membranes.

La survenue de contractions utérines n'explique pas à elle seule cette rupture puisqu'il est commun d'observer des ruptures membranaires en dehors d'activité contractile mais également l'absence de rupture en cas de contractions soutenues avant terme.

3. Physiopathologie de la rupture prématurée des membranes

La RPM est multifactorielle, aussi bien génétique, biochimique, environnementale que mécanique, résultant entre autre d'une activation anormale du processus de remodelage physiologique des membranes [19].

Elle est favorisée par les infections ascendantes (par induction d'une réaction inflammatoire au contact des membranes et d'une modulation de l'expression des métalloprotéases ou d'autres enzymes de dégradation de la MEC), cette étiologie étant d'autant plus fréquente que la RPM survient précocement au cours de la grossesse [17], la prise de toxiques (tabac, cocaïne), les facteurs nutritionnels (carence en vitamine C et E), le stress oxydatif, les causes hormonales (la progestérone participant à l'équilibre de la MEC) et une exceptionnelle prédisposition génétique (la maladie d'Ehler-Danlos étant reconnue comme le seul facteur de prédisposition génétique à la rupture des membranes par altération

de la qualité du collagène). En raison de la variabilité de réponse de l'organisme maternel, il n'est pas systématique d'observer une rupture des membranes malgré une exposition à l'un de ces facteurs.

L'inflammation participant à la rupture des membranes, il est souvent difficile d'établir si la rupture est la cause ou bien la conséquence d'une menace d'accouchement prématuré, bien que de nombreux arguments confortent la seconde hypothèse [3].

Le diagnostic de RPM sera suspecté cliniquement devant la présence d'un liquide clair d'odeur fade s'écoulant de l'orifice cervical, parfois teinté ou mêlé à des particules de vernix, le plus souvent abondant et continu, accentué par la mobilisation fœtale, le changement de position maternelle, la toux et par la mobilisation utérine.

Le test à la Nitrazine (mesure du pH cervico-vaginal par méthode colorimétrique sur bandelette) est rapide, peu coûteux, détectant la présence de liquide amniotique (le pH vaginal normal de 5-6 s'élevant alors à 6,5-7,5). Cette technique présente cependant un risque de faux positifs en cas d'alcalinisation du prélèvement (antiseptiques, mucus, sperme, sang, urines alcalines). Les tests immunochromatographiques (IGFBP-1 et PAMG-1) ont une meilleure sensibilité et spécificité que la mesure du pH vaginal mais un coût plus élevé (8 à 12 euros le test contre 0,9 centimes la bandelette mesurant le pH vaginal).

C. Critères diagnostiques de choriarniotite aiguë

o Critères cliniques

Ces critères ne sont pas clairement définis mais constituent un faisceau d'arguments reposant sur l'association d'une fièvre maternelle ($> 38^{\circ} \text{C}$) à au moins deux des signes suivants (recommandations ANAES 2001) :

- Douleurs utérines à la palpation*
- Contractions utérines*
- Hyperleucocytose supérieure à $15\,000/\text{mm}^3$*
- Tachycardie fœtale*
- Odeur anormale du liquide amniotique*
- Culture du liquide amniotique positive*

Aucun de ces critères pris isolément n'est sensible ou spécifique pour prédire d'une inflammation placentaire [2].

Une autre étude réalisée chez des grands prématurés démontrait que la chorioamniotite aiguë suspectée cliniquement était confirmée par le pathologiste dans seulement 28 % des cas [2]. Dans cette même étude, les cas cliniquement symptomatiques étaient tous associés à une réponse inflammatoire fœtale. Les cas de chorioamniotite aiguë histologique sans réponse fœtale étaient cliniquement silencieux.

Les cas de faux diagnostics cliniques positifs, notamment à terme, seraient attribués à la survenue d'une fièvre maternelle secondaire à une anesthésie péridurale à visée antalgique, à une déshydratation ou à une infection autre que placentaire [2]. De même, il est à noter que quel que soit l'âge gestationnel, l'anesthésie péridurale peut modifier également l'évaluation de la tension utérine ou être à l'origine d'une tachycardie maternelle et fœtale, ce qui rend le diagnostic clinique de chorioamniotite très délicat [1].

Face à une telle discordance anatomo-clinique, il est important d'effectuer un échantillonnage suffisant du placenta et de ses annexes afin de ne pas conclure à tort à une absence de chorioamniotite aiguë histologique.

Les critères évocateurs de sepsis néonatal associent détresse respiratoire néonatale, refus de l'alimentation, état léthargique, hypotension artérielle et troubles circulatoires veineux, hypo ou hyperthermie et score APGAR anormal. Le risque de sepsis néonatal est augmenté en présence d'une chorioamniotite aiguë histologique sévère (formation de **micro-abcès sous chorioniques**) ou d'une **artérite ombilicale** (cette dernière témoignant d'une réponse inflammatoire fœtale sévère) [2].

- Marqueurs sériques prédictifs maternels

La surveillance maternelle étroite visant à détecter au plus tôt la survenue d'une chorioamniotite débutante repose, en pratique courante, en partie sur le dosage de marqueurs sériques maternels.

La formule leucocytaire et la CRP maternelles ont une faible valeur prédictive du risque infectieux materno-fœtal en cas de RPM mais ce sont les seuls marqueurs disponibles actuellement [20]. La CRP, synthétisée dès la 6ème heure, présente un taux maximum en 48 H. Elle peut être augmentée de façon physiologique au cours de la grossesse.

La **numération leucocytaire** présente tout de même un intérêt puisqu'une hyperleucocytose maternelle importante serait significativement associée à la présence d'une chorioamniotite aiguë histologique (si $> 14\ 700\ \text{GB}/\text{mm}^3$) et à la prématurité (si $> 15\ 000\ \text{GB}/\text{mm}^3$) [8].

Il existerait également une forte corrélation entre l'élévation de **la CRP maternelle** et la présence d'une chorioamniotite aiguë histologique. Une CRP supérieure à 20 mg/L exposerait la patiente à un très haut risque d'accouchement prématuré [8].

Le dosage maternel de la **procalcitonine** n'est pas recommandé en cas de suspicion d'infection materno-fœtale car son taux s'élève au cours de la grossesse et les normes ne sont pas encore établies. La procalcitonine serait significativement plus élevée chez les nouveau-nés infectés que chez les nouveau-nés sains [8]. Cependant, le dosage de la procalcitonine chez le nouveau-né n'est pas recommandé en raison de ses variations au cours des 48 premières heures de vie et de son absence de spécificité de l'infection bactérienne, contrairement à l'adulte [8].

D. Terminologie histologique

La chorioamniotite aiguë se traduit histologiquement par la présence d'un infiltrat inflammatoire plus ou moins intense de polynucléaires neutrophiles (PNN) au niveau de la plaque chorale placentaire (toit de la chambre intervillieuse dans les formes débutantes, infiltration du chorion dans les formes évoluées) ou des membranes.

Le terme de « déciduite aiguë » (évoquant la présence isolée de PNN au niveau de la plaque basale) n'est pas judicieux car cette dénomination n'a pas de signification histologique précise, correspondant soit à une vraisemblable chorioamniotite aiguë observée à un stade très précoce (début de migration de PNN à travers la decidua) soit secondaire à un processus ischémique (s'associant alors à une nécrose laminaire des membranes [9]).

Le terme de « chorioamniotite subaiguë » fut un temps employé par certains auteurs pour décrire l'infiltrat inflammatoire mixte de cellules mononucléées et de neutrophiles altérés parfois observé au niveau de la plaque chorale, ces éléments étant alors plutôt situés dans l'amnios et la partie haute du chorion (contrairement à la chorioamniotite aiguë où l'infiltrat

prédomine dans le liseré de fibrine sous-choriale et dans la partie inférieure du chorion) [14]. Ces images inhabituelles étaient alors définies comme le probable reflet histologique de la contamination par voie ascendante en cours par des micro-organismes ayant proliféré anormalement au niveau du tractus génital maternel et vraisemblablement à l'origine du travail prématuré spontané observé. Toutefois, aucune lésion histologique ne correspond à cette « entité », ce terme ne devrait donc plus être utilisé [9].

La déciduite chronique correspond à infiltrat soit lymphocytaire et diffus, soit focal et de type lympho-plasmocytaire [9]. Cet infiltrat, toujours limité à la decidua sans s'étendre au chorion, est plus fréquemment observé au niveau de la plaque basale qu'au niveau des membranes [9].

La déciduite lympho-plasmocytaire serait observée dans 10% des accouchements prématurés, habituellement dans un contexte de chorioamniotite aiguë associée. Il a été suggéré que cette déciduite lympho-plasmocytaire serait d'avantage secondaire à une endométrite chronique antérieure à la grossesse plutôt qu'en rapport avec une infection ovulaire par voie ascendante [9].

D'autres lésions peuvent s'accompagner de lymphocytes dans la couche décidualisée telle que la villite chronique, infectieuse ou idiopathique, (pouvant s'associer alors à des plasmocytes dans 20% des cas) et les vasculopathies maternelles dont la pré-éclampsie [9].

L'hypothèse d'une endométrite chronique non traitée pouvant être à l'origine de chorioamniotite aiguë récurrente pour les grossesses ultérieures est intéressante car elle aurait alors un intérêt diagnostique et thérapeutique majeur [9].

Le terme de chorioamniotite chronique se rapporte au fait d'observer un infiltrat inflammatoire mixte (PNN dégénérés et macrophages vacuolisés) dans le chorion de la plaque choriale avec une fréquente nécrose de l'amnios associée [7]. Cette inflammation plutôt ancienne (quelques jours à quelques semaines) est parfois observée dans le placenta de grands prématurés [2]. Elle serait plus fréquente en cas de micro-organismes de faible pathogénicité (tels que *U.urealyticum* [7]) et serait corrélée à un risque plus élevé de maladies pulmonaires chroniques ultérieures [9].

L'inflammation chronique des membranes ne semblerait pas être de nature infectieuse selon Romero et al. mais plutôt en rapport avec une réponse immunitaire maternelle aux antigènes fœtaux telle qu'on peut l'observer dans la villite d'étiologie inconnue [7].

E. Critères diagnostiques histologiques

1. Variabilité morphologique

Le diagnostic définitif de chorioamniotite aiguë repose sur l'examen microscopique de la plaque chorale placentaire et des membranes. Les critères morphologiques retenus sont très variables d'une étude à l'autre rendant difficile l'homogénéisation et l'interprétation des résultats de ces dernières.

Toutefois, tous s'accordent à retenir comme critère indiscutable l'infiltration diffuse de la plaque chorale et des membranes par des PNN provenant de l'espace intervilloux et des veines de la caduque [7].

L'absence de PNN dans la fibrine sous chorale permet d'exclure le diagnostic de chorioamniotite aiguë [21].

Les signes histologiques de chorioamniotite sont toujours plus sévères au niveau de la zone de rupture qu'au niveau du reste des membranes. Il en est de même dans les grossesses gémellaires, les membranes du jumeau premier né présentant souvent des signes histologiques de chorioamniotite aiguë (car en regard du col) contrairement aux membranes du deuxième jumeau où ces signes ne sont pratiquement jamais mis en évidence isolément [8].

La chorioamniotite aiguë s'accompagne souvent d'une « déciduite aiguë » (infiltrat de PNN dans la caduque) mais sa présence à elle seule ne signifie pas qu'il y ait une infection intra-amniotique [21].

Les aspects morphologiques et l'intensité de la chorioamniotite varient selon le micro-organisme impliqué. Cette variabilité s'explique par le fait que chaque germe interagit de façon spécifique avec l'hôte, par l'intermédiaire de ligands bactériens différents (lipopolysaccharide, peptidoglycane, flagelline,...) ayant pour cible des récepteurs de l'hôte différents. Il est donc possible de s'orienter vers une espèce plutôt qu'une autre selon le type d'inflammation observé: *Listeria monocytogenes* (intervillite aiguë avec abcès intervilloux), *streptocoque du Groupe A* (agrégats focaux de PNN et de dépôts de fibrine [7]), septicémie à *E.Coli* (présence de PNN dans le stroma villositaire avec débordement focal dans la chambre intervillouse), *Candida albicans* (micro-abcès périphériques à la surface du cordon ombilical [2][21]). Cette diversité histologique repose également sur les prédispositions génétiques de chaque patiente, une variabilité allélique du TNF α ayant été retrouvée associée à une chorioamniotite aiguë histologique plus sévère [9].

2. Classification histologique

Il n'y a pas de consensus pour quantifier la sévérité de la chorioamniotite aiguë mais trois Stades (reflets de la durée approximative du processus inflammatoire) et deux Grades (reflet de l'intensité de l'inflammation) sont couramment utilisés [5],[21].

Bien que la chronologie de la réponse inflammatoire soit constante, elle peut toutefois varier dans la durée, par une accélération ou un ralentissement de la progression histologique de chaque Stade [9]. Certaines cytokines peuvent en effet prolonger la durée de vie des PNN et donc retarder l'évolution du processus inflammatoire vers le Stade suivant. A l'inverse, la présence d'anticorps maternels préexistants à l'infection peut accélérer la progression des lésions inflammatoires [9].

- Durée

- **Stade 1 (sous-chorionite aiguë) :**

- toute première réponse inflammatoire maternelle, observée dans les **6 à 12 h** qui suivent la contamination placentaire [9]
- présence d'une bande diffuse de PNN dans la fibrine sous choriale (provenant du sang maternel issu de la chambre intervillieuse) ET/OU, dans un second temps, au niveau des membranes. Les PNN observés au niveau des membranes proviennent des veinules de la caduque, migrant dans la couche trophoblastique du chorion membranaire jusqu'à la jonction entre la couche décidualisée et le chorion laevae, sans s'étendre aux tissus conjonctifs sus-jacents [9]
- le caractère diffus de cet infiltrat est important pour ne pas conclure à un faux diagnostic positif [7]
- la présence de quelques PNN dispersés dans la moitié inférieure de la plaque choriale ou du tissu conjonctif des membranes est tolérée, considérée alors comme un Stade 1 et non comme un Stade 2 [22]

➤ **Stade 2 (chorioamniotite aiguë)** (intermédiaire) :

- les PNN maternels franchissent la « barrière materno-fœtale » et migrent dans les différentes tuniques conjonctives de la plaque chorale et du chorioamnion des membranes [14]
- cette extension doit vraisemblablement survenir dans les **12 à 36 h** qui suivent la première vague de PNN, ces derniers commençant à entrer en apoptose et en caryorrhexie [9]

➤ **Stade 3 (chorioamniotite nécrosante)** (tardif) :

- caractérisé par un épaissement et une hyper-éosinophilie de la membrane basale amniotique
- une caryorrhexie des PNN
- une nécrose des amniocytes qui desquament dans le liquide amniotique ($\geq 30\%$ de la surface amniotique selon certains auteurs [7])

○ Intensité

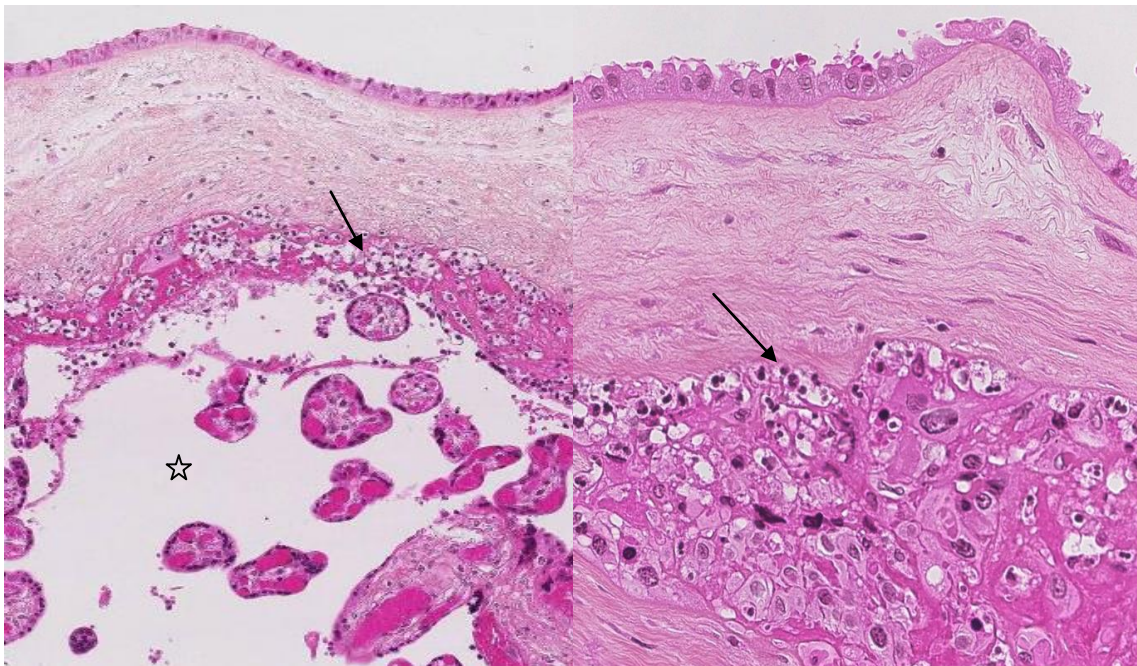
L'intensité de la chorioamniotite aiguë est difficilement quantifiable en pratique courante car très variable d'un observateur à un autre. R.W Redline a décrit toutefois des critères assez reproductibles:

- le Grade 1 (léger à modéré) : présence de PNN maternels isolés ou regroupés en petits amas infiltrant de façon diffuse l'amnios, la plaque chorale, le chorion laevae et/ou le liseré de fibrine sous chorale [22].
- Le Grade 2 (sévère) : au moins 3 ou plus micro-abcès chorioniques (groupement d'au moins 10 à 20 PNN situés entre le chorion et la decidua des membranes) ET/OU sous la plaque chorale [9][14] ou en bande chorionique confluente [22].

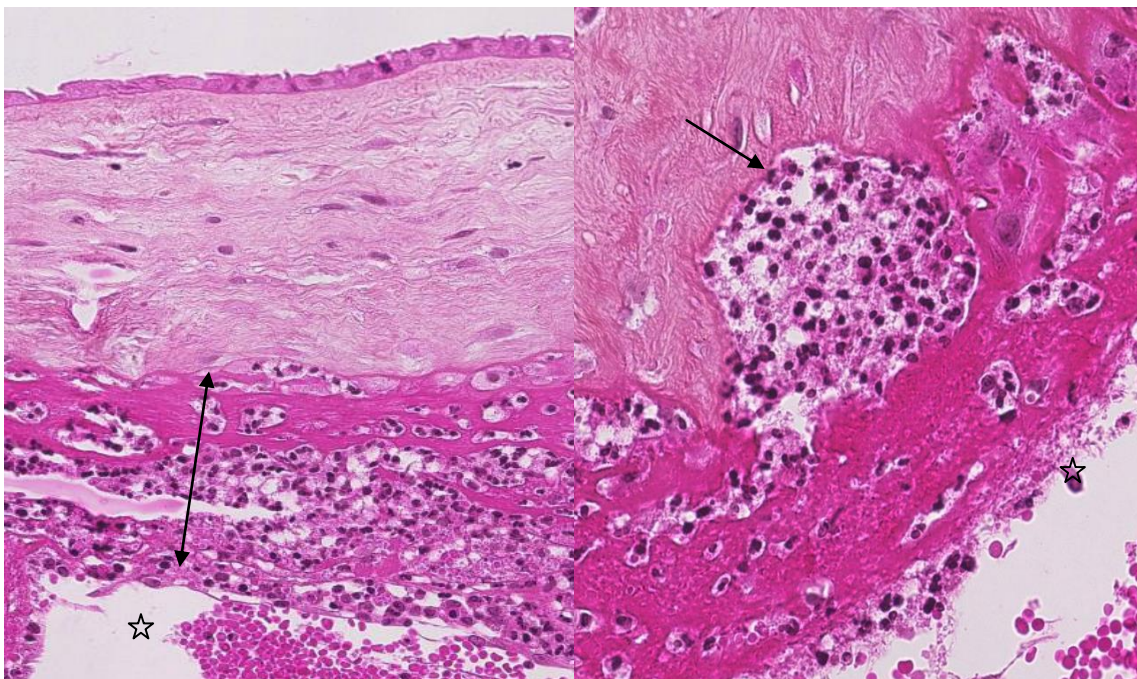
Les diagnostics différentiels de la chorioamniotite aiguë sont :

- La nécrose laminaire (infiltrat focal de PNN dans les membranes associé à une ischémie micro-vasculaire)
- La chorioamniotite chronique (infiltrat du chorioamnion par des lymphocytes T) [7].

Figure 2. Sous-chorionite aiguë (Stade 1, plaque choriale)

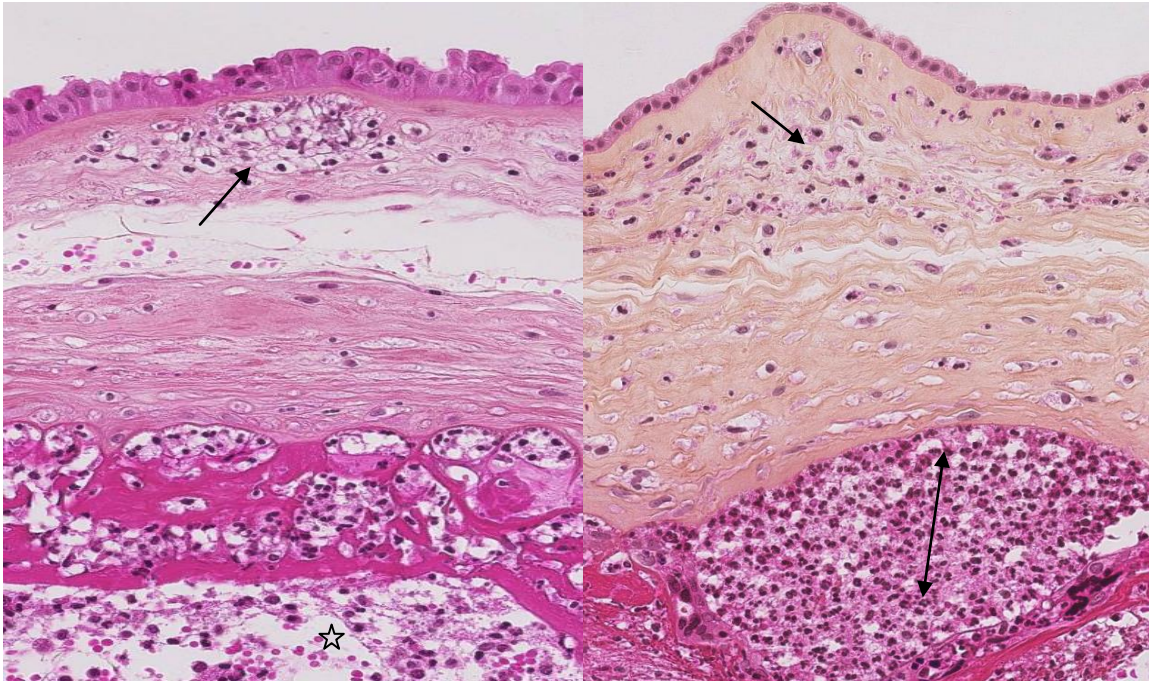


En haut : sous-chorionite aiguë Grade 1. PNN regroupés en petits amas à la jonction entre la couche décidualisée (flèche) et le chorion de la plaque choriale, sans migration dans les tissus conjonctifs sus-jacents (à gauche : grossissement x50 ; à droite : grossissement x200).



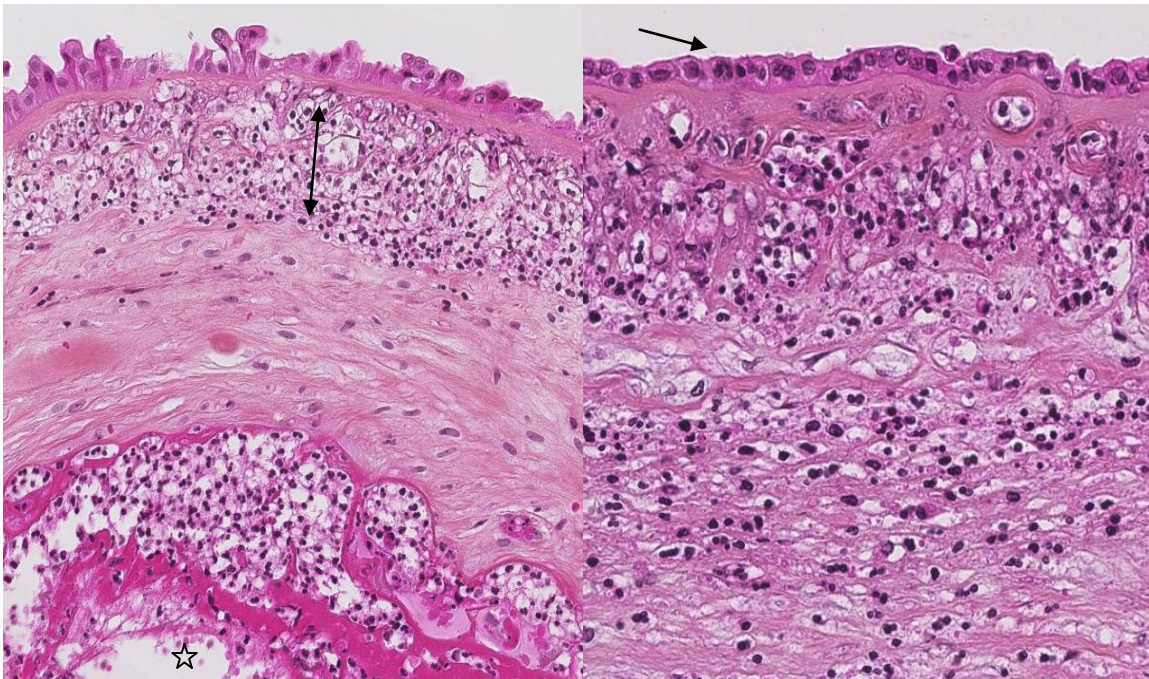
En bas : sous-chorionite aiguë Grade 2. Bande diffuse de PNN maternels dans le liseré de fibrine sous choriale (double flèche) et micro-abcès sous-chorionique (flèche) Ces PNN affluent depuis la chambre intervilluse où circule le sang maternel (étoile) (à gauche : grossissement x100 ; à droite : grossissement x200).

Figure 3. Chorioamniotite aiguë (Stade 2, plaque choriale)



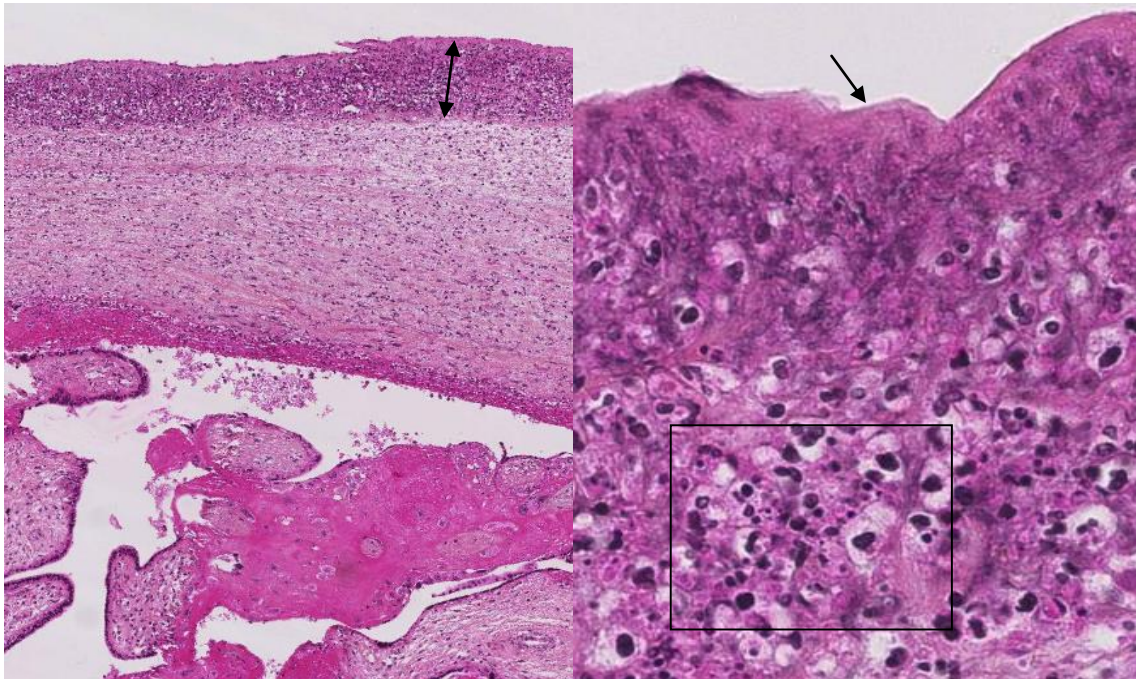
En haut à gauche: chorioamniotite aiguë Grade 1. PNN regroupés en petit amas dans la partie haute du chorion de la plaque choriale (flèche). Ces PNN maternels ont migré depuis la chambre intervillieuse (étoile) à travers les différentes tuniques conjonctives de la plaque choriale (HPS, grossissement x100).

En haut à droite : PNN dispersés dans la partie supérieure de la plaque choriale (flèche). Présence d'un micro-abcès sous chorionique (double flèche) témoignant d'une sous-chorionite aiguë de Grade 2 sous-jacente (HPS, grossissement x200).



En bas : chorioamniotite aiguë Grade 2. Infiltration diffuse de la plaque choriale en bande confluyente (double flèche), sans nécrose des amniocytes (flèche).

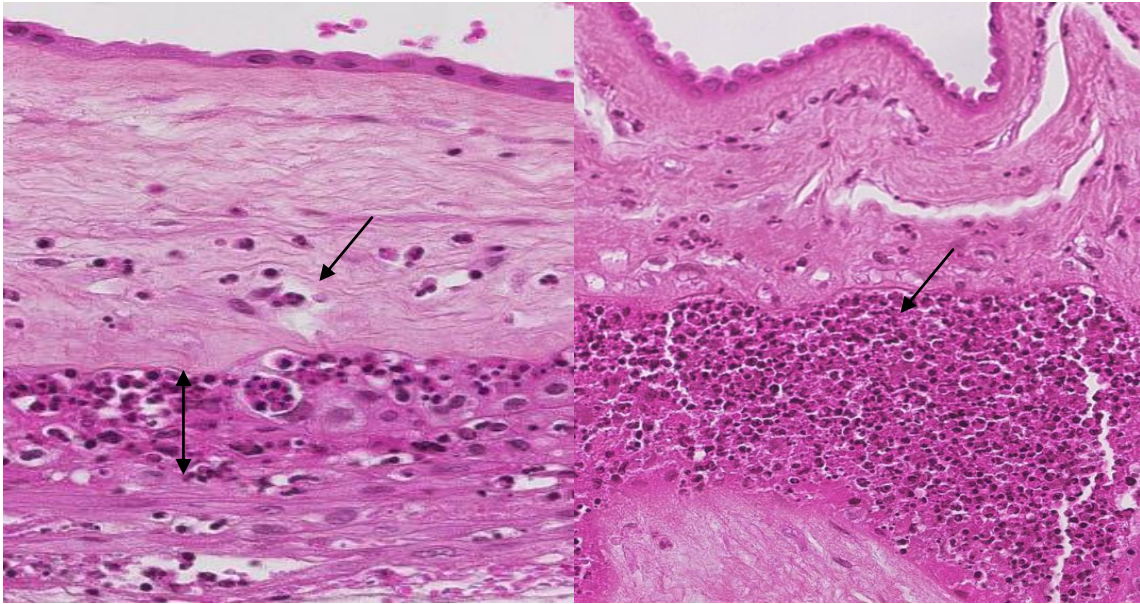
Figure 4. Chorioamnionite aiguë nécrosante (Stade 3, plaque chorale)



A gauche: infiltrat inflammatoire en bande diffuse (double flèche) dans la partie supérieure du chorion. Le revêtement amniotique en surface est en grande partie nécrosé.

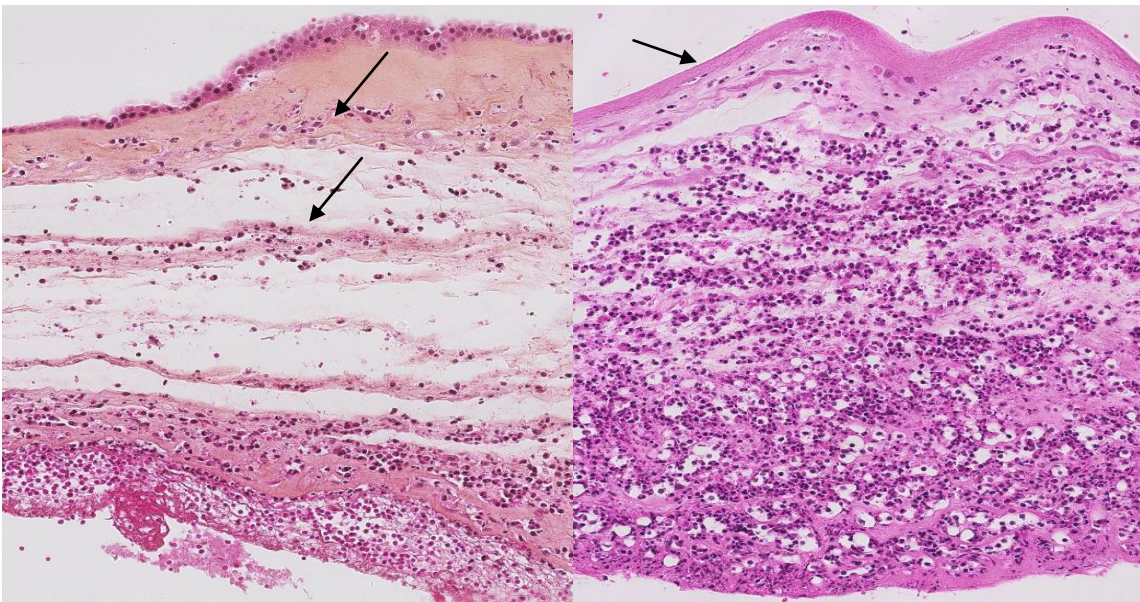
A droite : chorioamnionite aiguë vue à un stade tardif. On note une caryorrhexie des PNN (rectangle). La membrane basale amniotique est très épaisse et l'ensemble des amniocytes de surface a desquamé dans le liquide amniotique (flèche) (HPS, grossissement x200).

Figure 5. Inflammation membranaire



En haut à gauche : sous-chorionite aiguë Grade 1. PNN dispersés dans la caduque et la couche trophoblastique (double flèche) du chorion membranaire. Quelques PNN isolés observés dans la moitié inférieure du tissu conjonctif des membranes sont tolérés (flèche).

En haut à droite : sous-chorionite aiguë Grade 2. Bande diffuse de PNN maternels à la jonction entre la couche décidualisée et la couche trophoblastique du chorion membranaire (flèche), sans migration dans le chorioamnion sus-jacent (HPS, grossissement x200).



En bas à gauche : chorioamniotite aiguë (Stade 2 Grade 1). PNN maternels dispersés dans la partie supérieure du chorioamnion des membranes (flèches) (HPS, grossissement x200).

En bas à droite : chorioamniotite aiguë nécrosante (Stade 3 Grade 2). Infiltration diffuse de l'ensemble des membranes avec caryorrhexie des PNN, épaissement et hyper-éosinophilie de la membrane basale amniotique et une desquamation complète du revêtement amniotique (flèche) (HPS, grossissement x100).

F. Réponse inflammatoire fœtale

1. Système immunitaire fœtal

Bien que l'on constate une relative polynucléose neutrophile à 12 H de vie, il existe en réalité un réel déficit du pool médullaire des polynucléaires chez le nouveau-né et ceci d'autant plus que l'âge gestationnel est faible [12]. Ces polynucléaires, peu nombreux, sont immatures avec des capacités de diapédèse, de phagocytose et de bactéricidie défailantes [12]. Cette immaturité immunitaire touche également le système complémentaire, la lignée macrophagique, les lymphocytes natural killer et la capacité de différenciation des monocytes en cellules dendritiques actives. Le taux de fibronectine plasmatique, glycoprotéine renforçant l'adhésion et le chimiotactisme des neutrophiles et des monocytes, est également bas chez le nouveau-né et surtout chez le prématuré [12].

Les Immunoglobulines (Ig) présentes dans le sang fœtal sont à la fois d'origine maternelle (par transfert transplacentaire) et issues de la réponse lymphocytaires B fœtale [12]. Le passage transplacentaire des Ig maternelles (qui concerne exclusivement les IgG) débute au 2^{ème} trimestre de grossesse (entre la 12^{ème} et la 20^{ème} semaine) mais ne devient significatif qu'au 3^{ème} trimestre [12]. Ainsi, le déficit de cette immunité passive est d'autant plus important que la prématurité est sévère.

Le fœtus est capable de synthétiser des IgM à partir de 30 semaines de gestation [12]. Sachant que seules les IgG et les IgM sont capables de se lier et d'activer le complément, les prématurés de moins de 30 semaines sont donc plus vulnérables en raison du faible passage transplacentaire des IgG et de la faible production d'IgM. Les lymphocytes T, responsables de l'immunité cellulaire spécifique, sont à la naissance immunocompétents mais «naïfs » et nécessitent donc des stimuli plus intenses.

2. Syndrome de Réponse Inflammatoire Fœtale

○ Définition

Le Syndrome de Réponse Inflammatoire Fœtale (SRIF) se définit par la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dans le compartiment fœto-placentaire (placenta, liquide amniotique, sang fœtal et certains organes fœtaux) par les cellules endothéliales (veine ombilicale et vaisseaux placentaires), les lymphocytes et/ou les monocytes du sang fœtal [1][24]. La présence de cytokines dans les sécrétions trachéales, le liquide de lavage broncho-alvéolaire et dans le liquide céphalo-rachidien suggère une synthèse locale de ces cytokines par les macrophages activés.

Le SRIF peut s'observer en cas de RPM, de chorioamniotite ou de travail spontané prématuré et/ou à terme. Le risque de développer ultérieurement un handicap modéré à sévère est significativement plus important en cas de funiculite qu'en cas de chorioamniotite seule, l'atteinte vasculaire reflétant la survenue d'une réponse inflammatoire fœtale [19]. La **prévalence du SRIF** associé à la chorioamniotite aiguë histologique augmente avec l'âge gestationnel, le Stade et la Grade de la réponse inflammatoire maternelle [7].

L'atteinte ombilicale est classiquement plus marquée sur les sections proches de l'insertion placentaire du cordon [21]. Le terme de funiculite, bien que largement employé, ne devrait pas être utilisé comme terme général pour décrire l'atteinte vasculaire ombilicale, l'artérite et la phlébite étant deux lésions très différentes d'un point de vue étiologique et chronologique [14]. Il convient donc de spécifier le type d'atteinte vasculaire observé (artérite ombilicale ou phlébite ombilicale).

○ Critères diagnostiques

Le SRIF est mis en évidence chez le fœtus ou le nouveau-né par trois méthodes :

- échographique (*par la détection d'un thymus fœtal de petite taille*)
- biologique (*élévation du taux d'IL-6 dans le sang du cordon*)
- histologique (*présence d'une funiculite et/ou d'une vascularite de la plaque choriale*) [23]

- Dosage de l'interleukine-6

Il a été démontré qu'un taux élevé d'interleukine-6 (**IL-6**) dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon était étroitement corrélé à la présence d'une chorioamniotite aiguë histologique associée [9]. **L'élévation de l'IL-6 dans le sang du cordon** n'est cependant pas spécifique de la chorioamniotite puisqu'elle est également constatée en cas de rupture prématurée isolée des membranes mais reste un bon indice de l'imminence de l'accouchement prématuré [3]. En cas de réponse inflammatoire fœtale, les concentrations sériques maternelles d'interleukines sont souvent basses et non corrélées aux concentrations intra-amniotiques [3].

Romero et al. ont donné en 1998 une définition biologique du SRIF reposant sur un **taux d'IL-6 supérieur à 11 pg/ml** dans le sang fœtal [24]. Selon eux, un taux supérieur à ce seuil serait significativement associé à une mise en travail spontané et à la survenue d'un accouchement prématuré. Une concentration d'IL-6 **supérieure à 29 pg/ml** dans le sang du cordon serait prédictive de la positivité de la culture (sensibilité de 84 %, spécificité de 72,5 %) ou d'une chorioamniotite aiguë histologique (sensibilité de 74,1 %, spécificité de 76,7 %) [24]. Un petit thymus (taille < 5^{ème} percentile pour l'âge gestationnel) aurait une valeur prédictive positive de 87,5 % pour le diagnostic de SRIF [23].

Le dosage de l'IL-6 serait un marqueur très prometteur mais des études complémentaires avec un effectif plus important seraient nécessaires pour le confirmer.

G. Objectifs de notre étude

- Démontrer que la sévérité de la chorioamniotite aiguë observée sur les membranes est comparable à celle présente à la surface du disque placentaire
- Mettre en évidence une possible corrélation entre la sévérité des lésions inflammatoires histologiques observées et l'intensité du syndrome inflammatoire biologique maternel

MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique portant sur l'ensemble des cas de chorioamniotite aiguë diagnostiqués dans le service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie entre 2007 et 2013. Le diagnostic était établi sur l'examen anatomo-pathologique des membranes et de la plaque chorale placentaire.

B. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Ont été exclus de cette étude toutes les lésions inflammatoires placentaires autres que la chorioamniotite aiguë (chorioamniotite subaiguë, chronique, déciduite chronique, villite chronique et placentite), les cas dont les renseignements cliniques étaient insuffisants concernant l'âge gestationnel, le motif de demande d'examen placentaire, les résultats de la formule leucocytaire maternelle et de la CRP (dossiers adressés par un centre hospitalier extérieur pour analyse dans le service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie) et ceux ne permettant pas une étude histologique comparative entre les membranes et le disque placentaire (absence de membranes ou plaque chorale non observée sur aucun des prélèvements effectués).

C. Recherche des cas

La recherche des cas s'est effectuée dans les archives du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie à partir du système informatique du service, le logiciel Diamic, par les codes ADICAP OHPM% (chorioamniotite aiguë SAI) et la fourchette d'enregistrement « du 01/01/2007 au 31/12/2013 ».

D. Recherche des données cliniques des patientes

Les informations concernant le contexte clinique et biologique associé à ces cas étaient obtenues par consultation du système informatique de gestion des données-patients du CHU Amiens-Picardie, le logiciel DxCare.

E. Relecture anatomo-pathologique

Les lames réalisées lors de l'analyse initiale des prélèvements ont été ressorties des archives du service et relues une première fois par moi-même puis au microscope à double tête avec un second pathologiste du service (le Docteur Attencourt) afin de confirmer pour chaque cas le diagnostic initialement retenu (présence d'une inflammation placentaire aiguë) et d'établir le Stade et le Grade de cette dernière, sur les membranes puis sur la plaque chorale, en retenant la valeur la plus sévère et non celle la plus représentée.

Etaient considérés comme représentatifs:

-pour les membranes : un rouleau de membranes comportant au moins cinq spires et constitué des différentes tuniques (y compris la caduque)

-pour la plaque chorale : une surface chorale recouvrant au moins 50 % du prélèvement sur au moins une lame

F. Quantification de la réponse inflammatoire maternelle

Le Stade et le Grade de la chorioamniotite aiguë étaient déterminés selon les critères histologiques de R.W Redline :

-Stade 1 (sous-chorionite aiguë), Stade 2 (chorioamniotite aiguë), stade 3 (chorioamniotite nécrosante)

-Grade 1 (PNN isolés ou groupés en petits amas), Grade 2 (au moins 3 micro-abcès sous-chorioniques ou présence d'une bande chorionique confluyente de PNN).

G. Données entrées dans le tableau Excel

Chaque patiente était anonymisée par le numéro d'enregistrement attribué au prélèvement lors de sa réception dans le service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie. Le tableau Excel comportait les données suivantes :

- *âge de la patiente*
- *terme de survenue de l'accouchement*
- *motif de demande d'examen placentaire*
- *formule leucocytaire et valeur de la CRP maternelles*
- *Stade et Grade de l'inflammation placentaire (membranes et plaque chorale)*
- *Représentativité des prélèvements placentaires effectués*

H. Étude statistique

Les données anatomopathologiques ont été analysées à partir d'un modèle de régression logistique. L'évènement d'intérêt était la probabilité d'observer une concordance de Stade entre les membranes placentaires et la plaque chorale selon la représentativité ou non de chaque type de prélèvement. La validité du modèle reposait sur le nombre suffisant d'évènements concordants.

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

RÉSULTATS

111 cas de chorioamniotite aiguë ont été enregistrés dans le logiciel DIAMIC du CHU Amiens-Picardie entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013.

Seuls 41 cas ont été inclus dans notre étude :

- 24 cas ont été exclus car ils concernaient des lésions inflammatoires observées dans le cadre d'une fausse couche ou d'une IMG
- 40 cas ont été exclus en raison de données cliniques et/ou biologiques insuffisantes (dossiers provenant d'un centre hospitalier extérieur)
- 5 cas ne permettaient pas une analyse histologique comparative entre la plaque chorale et les membranes (membranes absentes dans 3 cas, plaque chorale non vue dans 2 cas)
- 1 cas concernait un placenta dont le diagnostic retenu initialement correspondait en réalité à un diagnostic porté par excès, l'inflammation placentaire ne répondant pas aux critères suffisants pour évoquer une inflammation de Stade 1.

A. Caractéristiques épidémiologiques des patientes de notre série

Les 41 patientes incluses dans l'étude étaient âgées de 18 à 43 ans (médiane et moyenne: 29 ans). Le terme de délivrance était compris entre 18 SA + 5J et 35 SA + 6J (moyenne : 28 SA ; médiane 27 SA + 3J).

L'hyperleucocytose et la CRP maternelles moyennes étaient respectivement de **17 932 GB** et **57,74 mg/l**.

L'examen anatomo-pathologique du placenta était demandé dans le cadre d'une RPM dans 73,2 % des cas.

L'ensemble de ces caractéristiques est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patientes dans notre série

Variabes	n=41
Age maternel moyen (en années)	29
Terme moyen de survenue de l'accouchement (SA)	28
Hyperleucocytose maternelle moyenne (GB)	17 932
CRP maternelle moyenne (mg/l)	57,74
Indication d'examen placentaire	
RPM	30 (73,2 %)
Prématurité sans étiologie retrouvée	11 (26,8 %)

SA : Semaine d'aménorrhée ; CRP: C-Reactiv-Protein ;

GB: Globules Blancs ; RPM: Rupture Prématurée des Membranes

B. Recueil des données histologiques

1. Représentativité des prélèvements placentaires

- L'échantillonnage du disque placentaire et des membranes était représentatif dans **46,3% des cas** (n=19/41) (au moins un prélèvement placentaire recouvert sur au moins 50% de sa surface par de la plaque chorale et un rouleau de membranes complet).
- La plaque chorale n'était pas suffisamment échantillonnée dans 14,6% des cas au total (n=6/41) dont 3 cas où le rouleau de membranes associé était également non représentatif.
- Le rouleau membranaire était insuffisant dans 53,7% des cas (n=22/41), par manque de spires ou par absence de la caduque.

Le tableau 2 résume la représentativité respective des prélèvements selon les différents Stades et Grades observés.

Tableau 2. Représentativité des prélèvements examinés

Sévérité des lésions membranaires et choriales	Représentativité des prélèvements	n=41
Stades identiques (tous Grades confondus) n=27	Membranes et plaque choriale	12 (44,4 %)
	Plaque choriale seule	12 (44,4 %)
	Aucun	3 (11,1 %)
Stades différents (tous Grades confondus) n=14	Membranes et plaque choriale	7 (50 %)
	Plaque choriale seule	4 (28,6%)
	Aucun	3 (21,4%)
Grades identiques (tous Stades confondus) n=26	Membranes et plaque choriale	14 (53,8 %)
	Plaque choriale seule	9 (34,6 %)
	Aucun	3 (11,5%)
Grades différents (tous Stades confondus) n=15	Membranes et plaque choriale	5 (33,3 %)
	Plaque choriale seule	7 (46,7%)
	Aucun	3 (20%)

2. Sévérité des lésions inflammatoires observées

○ Stade (durée du processus inflammatoire)

- Après comparaison de l'inflammation sur chacun des prélèvements (membranes et plaque chorale), les lésions étaient de façon générale majoritairement de Stade 2, observé dans **73,2% des cas** (n=30/41). Le Stade 1 concernait 17,1% des cas (n=7/41) et le Stade 3 seulement 9,7% des cas (n=4/41).

○ Grade (intensité du processus inflammatoire)

- L'inflammation placentaire était de Grade 2 dans **58,5 % des cas** (n=24/41).
Le Stade 2 Grade 2, correspondant à une chorioamniotite aiguë sévère aussi bien en raison du Stade (processus inflammatoire évoluant depuis plus de 12 heures) que du Grade (réponse inflammatoire maternelle considérée comme sévère) était observé dans 41,5 % des cas. Le Stade 3 (chorioamniotite nécrosante) était systématiquement associé à une inflammation d'intensité sévère (Grade 2).
La sévérité des lésions retenue pour chacun des cas (score combiné le plus sévère sur l'ensemble des prélèvements, placentaires ou membranaires) est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3. Sévérité globale des lésions inflammatoires placentaires

Score inflammatoire définitif retenu	n=41
Stade 1 Grade 1	4 (9,7 %)
Stade 1 Grade 2	3 (7,3 %)
Stade 2 Grade 1	13 (31,7 %)
Stade 2 Grade 2	17 (41,5 %)
Stade 3 Grade 2	4 (9,7 %)

C. Étude comparative des lésions inflammatoires placentaires

1. Stades et Grades identiques

- Les lésions inflammatoires étaient tout à fait comparables dans **39% des cas** (n=16/41) avec un même Stade et un même Grade entre la plaque chorale et les membranes placentaires :
 - Le Stade 2 était alors majoritaire, présent dans 75% des cas (Grade 1 : n=7/16 ; Grade 2 : n=5/16).
 - Le Stade 3 constituait 12,5% des cas (n=2/16).
 - Le Stade 1 (Grade 1 : n=1/16 ; Grade 2 : n=1/16) était observé dans 12,5% des cas.
- La plaque chorale était systématiquement observée pour chacun des 16 cas. L'échantillonnage membranaire était insuffisant dans 7 cas.

2. Stades identiques (tous Grades confondus)

- Le Stade était identique entre le rouleau membranaire et le disque placentaire dans **65,8 % des cas** (n=27/41), quel que soit le Grade associé.
- La plaque chorale était représentative dans la majorité des cas (n=24/27). Ni la plaque chorale ni les membranes n'étaient suffisamment échantillonnées dans 3 cas (rouleau de membranes comportant moins de cinq spires et surface chorale recouvrant moins 50 % du prélèvement sur au moins une lame).
- La plaque chorale, lorsqu'elle était représentative, montrait une probabilité de concordance de Stade avec les membranes 3 fois plus élevée que lorsqu'elle était non représentative (p=0,27), et ceci quelle que soit la représentativité des membranes.
- Les membranes présentaient une probabilité de concordance plus faible, même lorsqu'elles étaient représentatives (Odd ratio de 0,6 – p=0,45), quel que soit la représentativité de la plaque chorale.

3. Grades identiques (tous Stades confondus)

- Le Grade était identique entre les membranes et la plaque chorale dans **63,4% des cas** (n=26/41), tous Stades confondus.
- Lorsqu'il existait une discordance, le Grade était légèrement plus important sur les membranes (n=8/15) que sur la plaque chorale (n=7/15).

4. Stades différents (tous Grades confondus)

- 14 cas présentaient une discordance de Stade :
 - 3 cas de sous-chorionite aiguë (Stade 1) étaient affirmés histologiquement sur un seul type de prélèvement, chorial (n=2) ou membranaire (n=1), l'autre prélèvement (membranes ou plaque chorale) étant indemne de lésions inflammatoires (malgré une représentativité de la plaque chorale et des membranes dans 2 cas).

Ces cas sont signalés dans le tableau 4 dans la ligne « majoration Stade 0/Stade 1 ».

- On constatait une majoration d'un Stade 1 vers un Stade 2 dans 64,3% des cas (n=9/14), avec une inflammation plus sévère sur la plaque chorale dans 6 cas. Les membranes étaient plus inflammatoires que la plaque chorale dans 3 cas mais 2 de ces cas n'étaient pas suffisamment échantillonnés au niveau de la plaque chorale.
- Il existait une majoration d'un Stade 2 vers un Stade 3 dans 2 cas, tantôt sur les membranes (n=1), tantôt au niveau de la plaque chorale (n=1).
- Aucune majoration d'un Stade 0 vers un Stade 2 ou d'un Stade 1 vers un Stade 3 n'était observée.

Le tableau 4 résume le type de discordance observé selon la représentativité des prélèvements placentaires.

Tableau 4. Variabilité des lésions inflammatoires selon la topographie des prélèvements

Majoration du Stade de la CAH	Types de prélèvement	n=14
Stade 0 / Stade 1 n=3	Majoration sur la plaque chorale <i>(M et P représentatives)</i>	2
	Majoration sur les membranes <i>(ni M ni P représentatives)</i>	1
Stade 1 / Stade 2 n=9	Majoration sur la plaque chorale <i>(M et P représentatives)</i>	6
	<i>(M non représentatives)</i>	3
	<i>(M non représentatives)</i>	3
	Majoration sur les membranes <i>(M non représentatives)</i>	3
	<i>(ni M ni P représentatives)</i>	1
Stade 2 / Stade 3 n=2	Majoration sur la plaque chorale <i>(M et P représentatives)</i>	2
	Majoration sur les membranes <i>(M et P représentatives)</i>	1

CAH : Chorioamniotite Aiguë Histologique ; M : membranes ; P : plaque chorale

D. Recueil des données cliniques : marqueurs sériques de l'inflammation

1. Formule leucocytaire maternelle

- Une hyperleucocytose supérieure à 15 000 GB était observée dans 63,4% des cas (26/41). Elle était supérieure à 20 000 GB dans 41,5% des cas (17/41) (numération leucocytaire physiologique au 3^{ème} trimestre de grossesse comprise entre 5 900 à 16 900 GB).
- Il n'existait pas de hausse croissante de l'hyperleucocytose maternelle selon la sévérité de l'inflammation placentaire puisque l'on observait, tous Grades confondus, une moyenne de 16 686 GB pour le Stade 1, de 18 366 GB pour le Stade 2 et de 16 850 GB pour le Stade 3.
- Lorsque l'on séparait chaque Stade selon le Grade associé, la valeur leucocytaire maternelle moyenne était plus élevée en cas de Grade 2 que de Grade 1.

Le tableau 5 résume ces variations.

2. Valeur de la CRP maternelle

- Une élévation de la CRP au-delà de 20 mg/l était présente dans 63,4 % des cas (26/41). Elle était supérieure à 100 mg/l dans 14,6 % des cas (6/41) (CRP maternelle pouvant s'élever physiologiquement au cours de la grossesse jusqu'à 15-20 mg/l selon les études [29]).
- Tout comme la formule leucocytaire maternelle, il n'existait pas de hausse linéaire de la valeur de la CRP, la moyenne (tous Grades confondus) étant de 78 mg/l pour le Stade 1, de 51,12 mg/l pour le Stade 2 et 71,9 mg/l pour le Stade 3.
- On constatait également que la séparation de chaque Stade selon le Grade associé montrait une valeur de CRP moyenne plus importante en cas de Grade 2 que de Grade 1.

Ces données sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Syndrome inflammatoire biologique maternel selon la sévérité des lésions placentaires

	formule leucocytaire (moyenne) (GB)	CRP (moyenne) (mg/l)	n=41
Stade 1 grade 1	14 600	54,9	4
Stade 1 Grade 2	19 467	108,8	3
Stade 2 Grade 1	17 377	36,1	13
Stade 2 Grade 2	19 123	62,6	17
Stade 3	16 850	71,9	4
Moyenne totale	17 932	57,74	

GB : Globules Blancs ; CRP : C-Reactive Protein

3. Hausse simultanée des marqueurs sériques inflammatoires maternels

- Une hyperleucocytose supérieure à 15 000 GB associée à une CRP supérieure à 20 mg/l était constatée dans 53,66 % des cas (22/41). Ces cas concernaient majoritairement d'un point de vue histologique des lésions inflammatoires au minimum de Stade 2 (19/22).
- Un syndrome inflammatoire maternel marqué (hyperleucocytose \geq 20 000 GB et CRP \geq 100 mg/l) était observé dans 4 cas, toujours en rapport avec une inflammation placentaire sévère (Stade 1 Grade 2 : n=1 ; Stade 2 Grade 2 : n=2 ; Stade 3 : n=1).
- 8 cas présentaient un syndrome inflammatoire biologique maternel « dissocié », avec une hyperleucocytose supérieure à 15 000 GB et une CRP \leq 20 mg/l (n=4) ou une CRP supérieure à 20 mg/l et une hyperleucocytose \leq 15 000 GB (n=4). Ces données sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. Hausse simultanée des marqueurs sériques selon le Stade de la chorioamniotite

Sévérité de la CAH		n=41
≥ 20 000 GB et CRP ≥ 30 mg/l n= 15 (36,6%)	Stade 1	2
	Stade 2	12
	Stade 3	1
≥ 20 000 GB et CRP < 30 mg/l n= 2 (4,9%)	Stade 1	/
	Stade 2	2
	Stade 3	/
< 20 000 GB et CRP ≥ 30 mg/l n= 10 (24,4%)	Stade 1	2
	Stade 2	6
	Stade 3	2
< 20 000 GB et CRP < 30 mg/l n= 14 (34,1%)	Stade 1	3
	Stade 2	10
	Stade 3	1

GB : Globules Blancs ; CAH : Chorioamniotite Aiguë Histologique ; CRP : C-Reactive Protein

DISCUSSION

A. Principaux résultats de notre étude

1. Données histologiques

○ Qualité des prélèvements placentaires

Dans notre étude, la représentativité des prélèvements était très variable selon leur topographie, la plaque chorale étant correctement échantillonnée dans 85,4 % des cas contre 46,3 % pour les membranes. Ceci s'explique en grande partie par la plus grande difficulté à prélever les membranes lors du temps macroscopique, surtout quand celles-ci sont œdémateuses ou épaissies (rouleau membranaire alors difficile à confectionner), ou lorsque les membranes sont transmises dans le service d'anatomo-pathologie détachées du disque placentaire ou parfois fragmentées. Il est alors très difficile d'identifier la zone de rupture membranaire et souvent de faire la différence entre de vraies membranes placentaires et l'amnios décollé qui recouvrait la plaque chorale, ce dernier se désolidarisant très facilement du disque placentaire. De plus, il semble beaucoup plus délicat de déterminer la réelle représentativité du rouleau membranaire en tenant compte du nombre de spires réalisé ou de la longueur du rouleau examiné. Ce critère très subjectif explique en grande partie le taux très élevé de membranes dites « non représentatives ». De par la configuration du rouleau membranaire (figure 12, annexes), nous n'avons malheureusement pas réussi à déterminer un critère plus reproductible.

De façon générale, il nous semblerait plus judicieux de retenir comme représentatif un prélèvement membranaire plus petit mais ayant intéressé la zone de rupture qu'un rouleau très abondant réalisé à distance de cette zone dite « sensible ». L'idéal serait d'effectuer un prélèvement de membranes perpendiculaire à la plaque chorale en enroulant le prélèvement depuis la zone de rupture vers l'insertion membranaire en périphérie du disque placentaire. Par cette technique, la zone de rupture se situant alors au centre du rouleau membranaire, l'absence d'infiltrat neutrophilique à ce niveau serait un argument en défaveur d'une chorioamniotite aiguë. Ceci serait ensuite confirmé par l'absence de PNN dans le liseré de fibrine sous chorale au niveau du disque placentaire, seul critère indiscutable écartant une chorioamniotite aiguë [21]. Nous n'avons pas pu utiliser ce critère dans le cadre de notre étude car la zone de rupture membranaire n'était jamais précisée.

L'échantillonnage de la plaque chorale est plus aisé puisque cette dernière, épaisse et indurée, est très facile à reconnaître (parcourue en surface par les vaisseaux chorio-allantoïdiens) et à prélever. Il est à noter que même si l'amnios recouvrant la surface chorale venait à se détacher du disque placentaire, on retrouverait systématiquement en cas d'inflammation placentaire la présence de PNN dans le liseré de fibrine sous-chorale plus ou moins associée à une migration de ces derniers dans les différentes tuniques du chorion. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire et la carryorrhexie de ces éléments suffiraient alors à poser le diagnostic de chorioamniotite aiguë nécrosante, même en l'absence du revêtement amniotique de surface.

Bien que rarement observé dans notre étude, le défaut d'échantillonnage de la plaque chorale pourrait résulter d'une anomalie de configuration placentaire (prélèvements réalisés en zone marginale d'un placenta extra-chorial par exemple), d'une pièce remise fragmentée (rendant alors le prélèvement chorial plus difficile de par la friabilité du parenchyme placentaire) ou d'un artefact de coupe lors de la réalisation des lames (fragment de ruban de paraffine arraché par la lame du microtome).

- Diagnostic anatomo-pathologique selon le type de prélèvement

Les lésions inflammatoires étaient strictement identiques (Stade et Grade) dans seulement 39 % des cas. En ne considérant que le Stade, c'est-à-dire la durée du processus inflammatoire sans tenir compte de son intensité, le taux de concordance entre les membranes et la plaque chorale s'élevait alors à 65,8 % des cas. Ceci découle vraisemblablement du caractère trop subjectif du Grade qui repose sur une analyse quantitative de l'infiltrat inflammatoire et non sur la simple localisation des neutrophiles dans les différentes tuniques du chorion comme pour le Stade. Nous avons constaté au cours de notre étude une grande variabilité inter-observateur mais également intra-observateur lors de la détermination du Grade de l'inflammation placentaire, contrairement au Stade qui semblait beaucoup plus reproductible. Cette variabilité était d'autant plus marquée lorsqu'il s'agissait de lésions débutantes (sous-chorionite aiguë ou Stade 1), la limite entre le Grade 1 et le Grade 2 étant alors très difficile à établir entre la présence de petits amas dans le liseré de fibrine sous-chorale (Grade 1) et les groupements d'au moins 10 à 20 PNN réalisant des micro-abcès sous chorioniques (Grade 2). Cette distinction devenait beaucoup plus aisée dès lors que les éléments inflammatoires migraient dans le chorion sus-jacent.

C'est pourquoi nous avons décidé de ne pas tenir compte du Grade dans notre analyse statistique et lors de la deuxième partie de l'étude visant à corréler la sévérité des lésions histologiques à l'intensité du syndrome inflammatoire biologique maternel.

De façon générale, nos résultats suggéreraient que les prélèvements de la plaque choriale semblent plus fiables que les membranes pour établir le Stade définitif de la « chorioamniotite aiguë » puisque la représentativité du rouleau membranaire n'influencait que très faiblement le taux de concordance du Stade avec la plaque choriale (odd ratio de 0,6- IC95% [0,1 - 2,4]) mais ceci de façon non significative ($p=0,45$). De même, un meilleur échantillonnage de la plaque choriale permettait d'obtenir un taux de concordance 3 fois plus important que lorsqu'il existait un défaut de représentativité du disque placentaire (quel que soit la représentativité des membranes), mais ces résultats étaient également non significatifs (IC95% [0,4 - 23,3], $p=0,27$). L'absence de significativité de nos résultats était prévisible en raison du manque de puissance de notre étude. Toutefois, ces données mériteraient d'être confirmées statistiquement en incluant un plus grand nombre de cas, ceci en vue d'optimiser l'examen placentaire, tant d'un point de vue anatomo-pathologique (moins d'échantillonnage nécessaire si des prélèvements clés sont effectués au niveau du disque placentaire, permettant un gain de temps pour le pathologiste mais également un gain financier pour le service en allégeant le coût de la prise en charge technique) que clinique (affirmer avec certitude que le Stade observé sur les prélèvements effectués est bien celui le plus sévère).

- Hétérogénéité des lésions

Parmi les 34,1 % de discordance observée entre les membranes et la plaque choriale, la moitié de ces cas résultait d'un défaut d'échantillonnage. Les 7 autres cas, bien que représentatifs, seraient selon nous en rapport avec une vraisemblable « hétérogénéité physiologique » des lésions inflammatoires.

Nous observions en effet de façon quasi constante une grande variabilité de Stade et/ou de Grade d'un prélèvement chorial à l'autre (en moyenne, 3 sections de plaque choriale étaient examinées pour chaque cas et 1 rouleau de membranes) mais également au sein d'un même rouleau membranaire. Il existait sur la plupart des rouleaux membranaires une coexistence de lésions inflammatoires de sévérité très différente (Stade 1 / Stade 3). Ce constat était moins marqué sur les prélèvements choriaux, avec des lésions plus proches

chronologiquement (Stade 1 / Stade 2 ou Stade 2 / Stade 3). Il était également classique d'observer le passage d'une sous-chorionite aiguë sévère (Stade 1 Grade 2) à une chorioamniotite aiguë légère à modérée (Stade 2 Grade 1), surtout au niveau de la plaque chorale. Quoi qu'il en soit, lorsqu'il s'agissait d'une chorioamniotite aiguë nécrosante (Stade 3) sur l'un des prélèvements, les lésions étaient systématiquement au minimum de Stade 2 Grade 2 sur les autres prélèvements.

Nous pensons que, quel que soit la qualité des prélèvements, les lésions inflammatoires sont rarement homogènes puisque nous observions parfois sur une même lame de plaque chorale des lésions en « sauts de puce », avec des intervalles sains entrecoupés de secteurs inflammatoires de sévérité plus ou moins marquée. Ceci résulte très probablement du mode de dissémination bactérienne dans le sac ovulaire. En supposant que les bactéries se disposent de façon inhomogène le long de la plaque chorale lors de la colonisation placentaire, on comprendrait alors que certains secteurs soient le siège d'un infiltrat inflammatoire plus massif, réactionnel à une surcharge bactérienne localisée. En sachant qu'il est fréquent d'observer une inflammation vasculaire ombilicale (« funiculite ») plus marquée à proximité de l'insertion du cordon sur la plaque chorale que sur le versant fœtal, on peut se demander s'il en est de même pour la surface du disque placentaire. Il serait donc intéressant de réaliser une cartographie placentaire en effectuant de façon standardisée un prélèvement central, un prélèvement paracentral et un prélèvement marginal et de réaliser systématiquement des techniques de colorations spéciales permettant de mettre en évidence ces foyers infectieux et confirmer ainsi la répartition inhomogène des amas bactériens expliquant la coexistence de lésions inflammatoires d'intensité et d'âge différents.

Enfin, le caractère focal des lésions pourrait tout simplement être la conséquence d'un échantillonnage mal effectué (prélèvement trop petit ou réalisé à distance des foyers les plus inflammatoires). Ceci est d'autant plus vrai pour les membranes puisque physiologiquement, la zone de rupture (recouvrant habituellement le col utérin) est directement exposée aux possibles agents infectieux présents dans le tractus génital maternel, expliquant la survenue de lésions inflammatoires plus sévères au niveau de cette zone que sur les membranes à distance. Un rouleau effectué en dehors de la zone de rupture ne reflète donc pas la sévérité globale de la réaction inflammatoire membranaire.

Face à cette grande hétérogénéité des lésions, nous avons donc décidé de ne retenir que le Stade le plus sévère (et son Grade associé) et non celui le plus représenté, le Stade étant

le reflet histologique de la durée du processus inflammatoire. Ainsi, un Stade 2 (Grade 1), même focal, témoignera d'une réaction inflammatoire évoluant depuis approximativement 12 à 36 heures tandis qu'un Stade 1 (Grade 2) reflètera un processus certes plus intense mais plus récent, de 6 à 12 heures en moyenne.

2. Corrélation anatomo-clinique

Dans le cadre de notre étude visant à corréler la sévérité des lésions histologiques à l'intensité de la réponse inflammatoire maternelle biologique, nous nous attendions à observer une hausse relativement linéaire de l'hyperleucocytose et de la CRP maternelles. Or nos résultats révélaient des taux assez similaires entre le Stade 1 (inflammation débutante) et le Stade 3 (inflammation tardive, nécrosante) (moyenne de 16 686 GB et de 78 mg/l de CRP pour le Stade 1 contre 16 850 GB et de 71,9 mg/l pour le Stade 3). Ce constat est vraisemblablement la conséquence du trop faible effectif de notre étude avec une proportion très largement inégale entre chaque Stade (7 cas de Stade 1, 30 cas de Stade 2 et 4 cas de Stade 3). Néanmoins, nous avons constaté que les marqueurs sériques maternels étaient en moyenne plus élevés lorsque l'intensité de la chorioamniotite était sévère avec, au sein d'un même Stade, une hausse plus importante de l'hyperleucocytose et de la CRP maternelles en cas de Grade 2 (aussi bien pour le Stade 1 [19 467 GB contre 14 600 GB en moyenne ; 108,8 mg/l contre 54,9 mg/l pour la CRP] que pour le Stade 2 [19 123 GB contre 17 377 GB ; 62,6 mg/l contre 36,1 mg/l]).

Cependant, comme le soulignent les données de la littérature, la formule leucocytaire maternelle est un très mauvais marqueur prédictif de l'inflammation puisqu'il existe une hyperleucocytose physiologique se majorant tout au long de la grossesse par démargination des PNN (jusqu'à 17 000 GB en fin de grossesse). Dans notre étude, l'hyperleucocytose ≥ 20 000 GB était rare (n=17/41) mais toujours observée en cas d'inflammation sévère (un Stade 1 Grade 2 dans 2 cas et au minimum un Stade 2 dans 15 cas). On peut toutefois se demander si ces taux plus élevés ne sont pas en réalité la conséquence de la corticothérapie anténatale visant à accélérer la maturation pulmonaire fœtale, l'ensemble de ces cas étant observé dans le cadre d'une RPM.

Seule une hausse de la CRP maternelle (marqueur précoce de la réaction inflammatoire) semble être relativement utile en pratique courante puisque sa valeur n'est pas

modifiée physiologiquement au cours de la grossesse [28]. Dans notre étude, la CRP maternelle était supérieure à 20 mg/l dans 63,4% des cas (n=26/41) et supérieure à 100 mg/l dans 6 cas (lésions majoritairement de Grade 2 à l'exception d'un cas de Stade 1 Grade 1). Il serait intéressant de confirmer cette corrélation entre la hausse de la CRP et la sévérité des lésions histologiques en réalisant de façon systématique un dosage de la CRP maternelle lors de l'envoi du placenta pour analyse anatomo-pathologique.

B. Limites de notre étude

1. Reproductibilité des lésions

Nous nous retrouvons régulièrement confrontés à des difficultés d'interprétation lors de l'analyse microscopique de la plaque chorale et ceci pour plusieurs raisons. La première, citée plus haut, reposait sur la grande subjectivité de la détermination du Grade (intensité du processus inflammatoire), en particulier en cas d'inflammation de Stade 1 (sous-chorionite aiguë). La deuxième, moins fréquente, était la survenue d'une réponse inflammatoire vasculaire fœtale (vasculite chorionique) en réponse à la contamination infectieuse du sac ovulaire. Cette vasculite, observée au niveau des vaisseaux chorio-allantoïdiens de la plaque chorale, correspondait histologiquement à une migration de PNN d'origine fœtale depuis la lumière vasculaire vers le chorion avoisinant. La difficulté résidait alors aussi bien dans la détermination du Stade (les PNN observés dans le chorion étaient-ils d'origine maternelle ou fœtale) mais également dans celle du Grade (l'afflux de PNN pouvant parfois être massif). Toutefois, le caractère focal de cette migration, d'autant plus si elle n'était observée qu'en regard des vaisseaux chorio-allantoïdiens, faisait remettre en question le diagnostic de chorioamniotite aiguë. Il s'agissait dans la plupart des cas d'une réponse vasculaire fœtale réactionnelle et isolée, c'est-à-dire sans inflammation placentaire sous-jacente, ou associée à une sous-chorionite aiguë (Stade 1).

La troisième difficulté rencontrée reposait sur la distinction pas toujours évidente entre un Stade 2 (chorioamniotite aiguë) en voie d'évolution vers un Stade 3 (chorioamniotite nécrosante) et un Stade 3 établi, ces deux Stades présentant de grandes similitudes morphologiques. Cependant, lorsque ce cas de figure survenait, il était fréquent de retrouver des lésions focales de Stade 3 intriquées à des lésions diffuses de Stade 2 Grade 2. Nous retenions alors pour ces cas le Stade le plus sévère.

2. Représentativité des prélèvements

Le manque de représentativité de l'échantillonnage placentaire concernait aussi bien des cas discordants (pouvant alors expliquer la raison de ces discordances) que certains cas où les lésions étaient identiques entre les membranes et la plaque chorale (n=15/27). On peut donc se demander si les taux de discordance / concordance observés n'auraient pas pu être influencés par la représentativité des prélèvements. Des membranes mieux échantillonnées auraient-elles montré plus de concordance avec la plaque chorale ou au contraire aurait-on constaté plus de discordance ? Nous pouvons donc nous interroger sur la fiabilité des résultats obtenus. Les cas concordants résultaient-ils de prélèvements provenant fortuitement de la zone de rupture membranaire et de foyers choriaux les plus inflammatoires? Les cas discordants étaient-ils simplement la conséquence d'un échantillonnage membranaire réalisé à distance de la zone de rupture ?

Ce biais n'interviendrait pas si l'étude avait été menée dans le cadre d'un protocole macroscopique de prélèvement standardisé (nombre de prélèvements choriaux et topographie identiques, technique unique d'échantillonnage de la zone de rupture membranaire).

Quoi qu'il en soit, il n'existait jamais de discordance majeure entre la plaque chorale et les membranes puisque les différents Stades observés respectaient toujours une chronologie relativement proche : on observait jamais de Stade 2 (inflammation de plus de 12 H) sur un type de prélèvement (membranes ou plaque chorale) sans au minimum des lésions de Stade 1 sur l'autre prélèvement. De même, aucune majoration d'un Stade 1 à un Stade 3 n'était observée.

3. Corrélation anatomo-clinique

Pour être pertinente, l'étude de la corrélation entre les lésions histologiques et la sévérité du syndrome inflammatoire biologique maternel aurait nécessité la relecture de l'ensemble des placentas examinés dans le Service sur cette même période (1862 cas au total) afin de comparer la valeur prédictive du syndrome inflammatoire biologique maternel dans le diagnostic de chorioamniotite aiguë. De plus, il aurait été nécessaire de prendre en compte l'ensemble des biais de confusion pouvant influencer la réponse inflammatoire maternelle tels que la prise de traitements médicamenteux (antibiothérapie, corticothérapie anténatale,...) ou le contexte clinique obstétrical (intervalle de latence entre la RPM et la survenue de

l'accouchement, identification d'agents infectieux sur les prélèvements materno-fœtaux,...). Ceci n'a pu être réalisé en raison de la difficulté du recueil de ces données a posteriori et de l'absence de prélèvements à visée bactériologique dans un certain nombre de ces cas.

4. Points essentiels à approfondir

Face à des résultats qui semblent concluants, il nous semble nécessaire de réitérer cette étude de façon prospective cette fois, avec un protocole incluant, dans un premier temps, l'ensemble des placentas examinés dans le Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, avec une prise en charge médicale très encadrée, depuis l'admission de la patiente dans le Service de maternité (prélèvement sanguin systématique à l'entrée puis à intervalles réguliers déterminés au préalable) et un temps macroscopique standardisé quant à la technique de prélèvement des placentas à analyser.

L'idéal serait, dans un second temps, d'élargir cette étude à l'ensemble des accouchements réalisés au CHU d'Amiens mais ceci représentant une charge de travail conséquente pour l'ensemble des équipes participant à cette étude doit être financé dans un programme de recherche clinique.

CONCLUSION

Dans notre étude, des lésions de « chorioamniotite aiguë » étaient histologiquement retrouvées dans 0,06 % des placentas examinés (en moyenne 266 demandes d'examen placentaire sont adressées chaque année au Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens). Les données de la littérature retrouvent une prévalence très variable selon les critères pris en compte (chorioamniotite clinique, RPM, ensemble des grossesses quel que soit le terme,...) avec une moyenne de 1 à 10 % des grossesses [27].

Le Stade (reflet de la durée d'évolution de l'inflammation placentaire) serait un critère plus pertinent et reproductible que le Grade (intensité du processus inflammatoire) pour évaluer la sévérité de la « chorioamniotite aiguë ». La détermination du Grade reste néanmoins un élément essentiel à signaler, notamment en cas de sous-chorionite aiguë puisque la présence de micro-abcès sous chorioniques (Grade 2) semblerait être corrélée à un risque de sepsis néonatal augmenté [9].

Bien qu'il existe une relative concordance de sévérité des lésions entre la plaque choriale et les membranes, la détermination du Stade de la « chorioamniotite aiguë » semblerait plus fiable sur l'examen microscopique du disque placentaire, notamment en raison de l'hétérogénéité particulièrement marquée des lésions au niveau membranaire.

RÉFÉRENCES

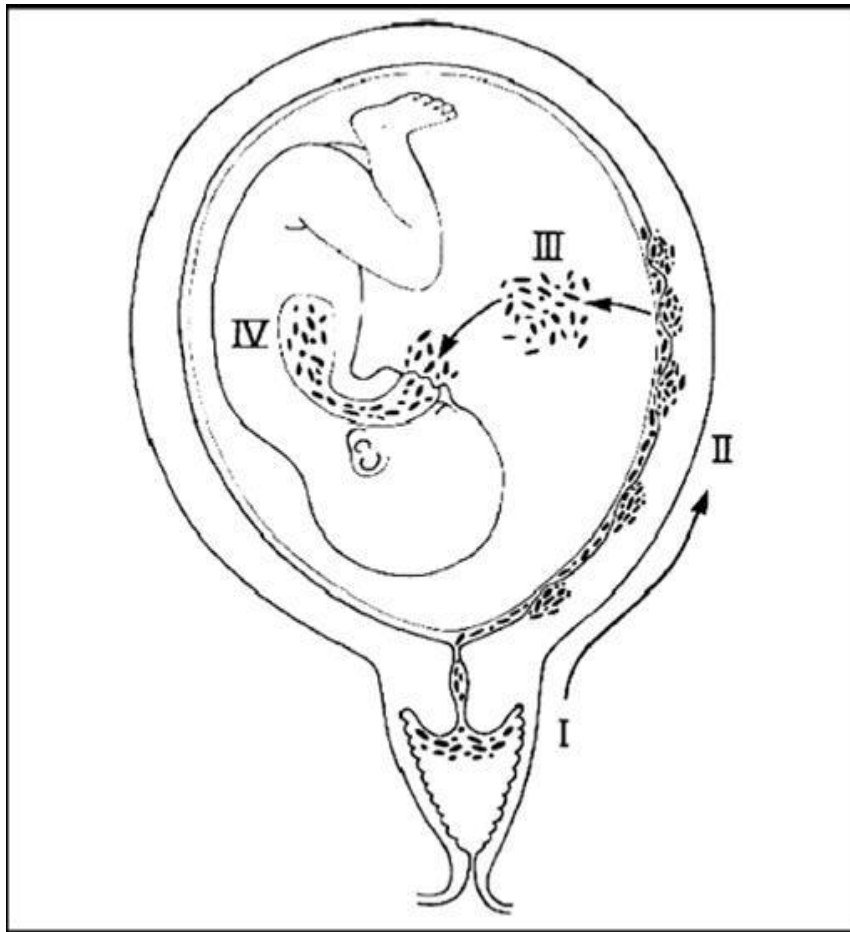
1. Gravett M.G, Novy M.J, Rosenfeld R.G, Reddy A.P, Jacob T, Turner M et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA* 2004 ; 292 : 462-469.
2. Redline R.W. Placental inflammation. *Sem Neonat* 2004 ; 9 : 265-274.
3. Baud O, Fontaine R.H, Olivier P, Maury L, El Moussawi F, Bauvin I et al. Rupture très prématurée des membranes: physiopathologie des conséquences neurologiques. *Arch Pediatr* 2007 ; 14 : 49-53.
4. Etude PREMEVA2. CHRU de Lille 2013.
5. Redline R.W. The clinical implications of placental diagnoses. *Sem Perinat* 2015 ; 39 : 2-8.
6. Roberts D.J, Celi A.C, Riley L.E, Onderdonk A.B, Boyd T.K, Johnson L.C et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *Plos One* 2012 ; 7 : e31819.
7. Redline R.W. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Sem Fetal Neonat Med* 2012 ; 17 : 20-25.
8. Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil D. Prématurité et infection: état des connaissances. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012 ; 41 : 14-25.
9. Redline R.W. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Sem Fetal Neonat Med* 2006 ; 11 : 296-301.
10. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15 : 41-56.
11. Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. *Antibiotiques* 2007 ; 9 : 139-144.
12. Blond M.H, Poulain P, Gold F, Bingen E, Watier H, Quentin R. Infection bactérienne maternofoetale. *EMC Gynecol Obstet* 2005 ; 2 : 28-90.
13. Couteau C, Haumonté J.B, Bretelle F, Capelle D, Ercole C. Pratiques en France de prise en charge des ruptures prématurées des membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013 ; 42 : 21-28.
14. Redline R.W, Kraus. Placental pathology. *Atlas of nontumor pathology* 2004 ; 3 : 75-87.

15. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. Collège national des gynécologies et obstétriciens français. Volume 2007.
16. Bothuyne-Questea.E, Hannebicque-Montaignea K, Canis F, Noulardb M.N, Plennevauxa J-L, Tilloyc E et al. La vaginose bactérienne est-elle facteur de risque de prématurité ? Étude d'une cohorte de 1336 patientes au centre hospitalier d'Arras. *J Gynecol Obst Biol Reprod* 2012 ; 41 : 262-270.
17. Kayem G, Maillard F. Rupture prématurée des membranes avant terme: attitude interventionniste ou expectative? *Gynecol Obstet Fertil* 2009 ; 37 : 334-341.
18. Blanchona L, Accoceberryb M, Belville C, Delabaerea A, Prata C, Lemeryb D et al. Rupture des membranes : physiopathologie, diagnostic, conséquences et prise en charge. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013 ; 42 : 105-116.
19. Rangaswamy N, Abdelrahim A, Moore R.M, Uyen L, Mercer B.M, Mansour J.M et al. Biomécanique de la rupture des membranes fœtales : les membranes fœtales sont plus résistantes avant terme qu'à terme. *Gynecol Obstet Fertil* 2011 ; 39 : 373-377.
20. Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prédiction de l'infection maternofoetale en cas de rupture prématurée des membranes par les marqueurs sériques maternels. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39 : 302-308.
21. Razavi E, Carles D. Pathologie fœtale et placentaire pratique 2008 ; 385-386
22. Redline.RW. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2003 ; 6 : 435-448.
23. Debillon T, Hoffman P, Cneude F, Andrini P. Le syndrome de réponse inflammatoire fœtale : définition, causes et conséquences. *Perinat* 2009 ; 1 : 77-81.
24. Tasci Y, Dilbaz B, Uzmez Onal B, et al. The value of cord blood interleukin-6 levels for predicting chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 ; 128 : 34-39.
25. ANAES Recommandations pour la pratique clinique. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Septembre 2001 (Paris).
26. Jallades L, Dupuisb O, Magauda J.P. Hémogramme et grossesse. *Rev Fr Lab* 2010 ; 421 : 33-42
27. CNGOF – Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique. Infections cervico-vaginales et grossesse. Mise à jour le 28 octobre 2013. Disponible sur <http://www.cngof.asso.fr>

28. Dubucquoi S, Caron C, Hennache B, Subtil D, Hachulla E. Interprétation des examens biologiques au cours de la grossesse. Rev Rhum 2005 ; 72 : 698-706.
29. Limelette A, Caucheteux N, Ramont L, Tourbah A, Maquart F.X. Augmentation de la protéine C-réactive chez la femme enceinte atteinte de sclérose en plaques : corticothérapie ou non ? Ann Biol Clin (Paris) 2010 ; 68 : 243-247

ANNEXES

Figure 10. Dissémination bactérienne par voie ascendante (selon Romero)

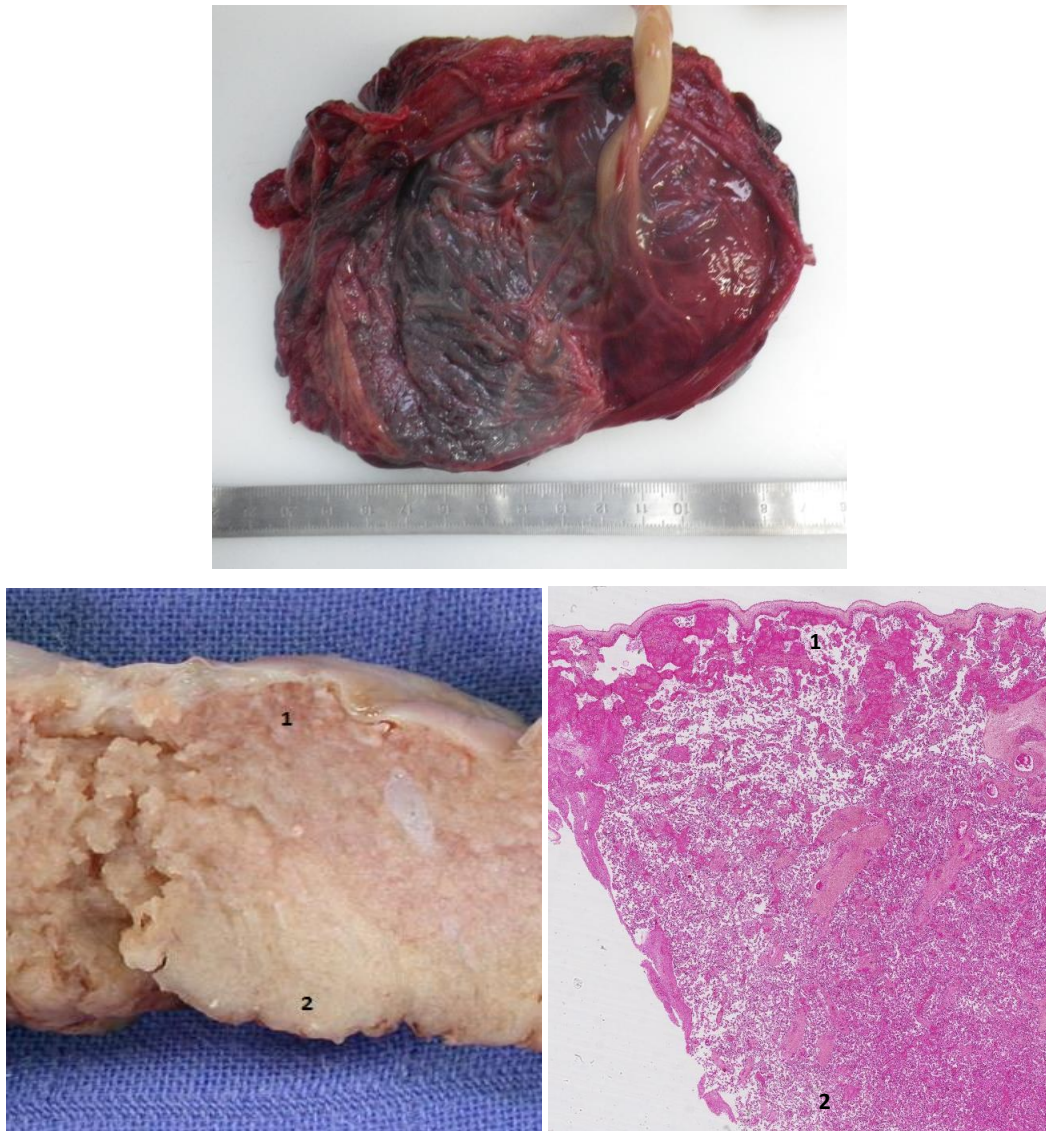


Stades successifs de l'infection ovulaire au cours de l'accouchement prématuré d'origine infectieuse ascendante (le passage direct d'un stade II à un stade IV est possible, et tous les stades ne sont pas forcément atteints lorsque l'accouchement prématuré est déclenché par l'infection)

Tableau 7. Principaux paramètres hématologiques au cours de la grossesse

Période de gestation	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Globules blancs	5 700 - 13 600	6 200 - 14 800	5 900 - 16 900
PNN	3 600 - 10 100	3 800 - 12 300	3 900 - 13 100
PNE	0 - 600	0 - 600	0 - 600
PNB	0 - 100	0 - 100	0 - 100
Lymphocytes	1 100 - 3 500	900 - 3 900	1000 - 3 600
Monocytes	0 - 100	100 - 1 100	100 - 1 100
Plaquettes	174 000 - 391 000	171 000 - 409 000	155 000 - 429 000

Figure 11. Aspects macroscopiques et histologiques du placenta



A-Placenta à l'état frais : aspect macroscopique de la plaque choriale et du réseau vasculaire fœtal
B-Tranche de section placentaire : plaque choriale (versant fœtal) (1) ; plaque basale (versant maternel) (2)
C-Aspect histologique correspondant à la tranche de section placentaire B

Figure 12. Technique de prélèvement : « rouleau » de membranes

