



HAL
open science

Score anténatal prédictif de la mortalité périnatale dans les ruptures prématurées des membranes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée

Marion Luisin

► **To cite this version:**

Marion Luisin. Score anténatal prédictif de la mortalité périnatale dans les ruptures prématurées des membranes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée. Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01942253

HAL Id: dumas-01942253

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01942253>

Submitted on 3 Dec 2018

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

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

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Année 2017 N° 2017-102

**SCORE ANTENATAL PREDICTIF DE LA MORTALITE
PERINATALE DANS LES RUPTURES PREMATUREES DES
MEMBRANES ENTRE 22 ET 32 SEMAINES
D'AMENORRHEE.**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2017

Par LUISIN Marion

Président du Jury : Monsieur le Professeur GONDRY Jean

Membres du Jury : Monsieur le Professeur BERQUIN Patrice

Monsieur le Professeur SERGENT Fabrice

Madame le Docteur LOURDEL-IGLESIAS Emmanuelle

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur TOURNEUX Pierre

A mon maître et président du jury,

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 faites l'honneur de présider ma soutenance de thèse.

*J'ai pu bénéficier au cours de ces années de la qualité de votre enseignement universitaire et
de la richesse de vos connaissances cliniques.*

Je vous adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Patrice BERQUIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité " neurologie pédiatrique "

Chef du Pôle " Femme-Couple-Enfant "

*Vous faites l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse.
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.*

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Gynécologie et Obstétrique)

*Vous faites l'honneur de juger mon travail et de participer à ce jury de thèse.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.
J'espère continuer à profiter de vos enseignements et de votre
expérience au cours des deux prochaines années.*

Madame le Docteur Emmanuelle LOURDEL-IGLESIAS

Praticien Hospitalier

(Gynécologie-Obstétrique)

Travailler à tes côtés est une expérience enrichissante.

Je te remercie pour tes conseils et tes enseignements

au fil de mon internat de gynécologie obstétrique.

Ta patience et ta rigueur m'ont permis de progresser.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de la confiance que tu m'as témoignée.

A mon directeur,

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pédiatrie)
Pôle « femme-couple-enfant »

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse.
Je tiens à vous remercier pour m'avoir guidée dans ce travail,
pour votre grande disponibilité, vos conseils et votre soutien.
Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.
Merci d'avoir rendu ce travail passionnant et de m'avoir initiée à la recherche clinique.*

A ma famille, mes amis, mes collègues

A mes parents, ce jour est l'occasion de vous remercier de m'avoir soutenue pendant toutes ces années d'études. J'espère vous rendre fière. Avec tout mon amour, je vous dédie cette thèse.

A Guillaume et Gabriel, merci d'être toujours là pour moi. Je vous aime et je suis extrêmement chanceuse de vous avoir dans ma vie.

A ma grand-mère, Danielle, à qui je dois ma vocation.

A Julien et Thérèse, merci d'avoir fait de moi une tata comblée.

A ma famille, je vous remercie de votre écoute, de votre présence et de votre soutien inconditionnel au cours de toutes ces années.

A mes cousins-cousines... J'aime notre grande famille.

A ma belle-famille, merci pour vos encouragements et toute l'aide que vous nous apportez au quotidien.

A mes amies de et pour toujours, Camille, Cécile B, Cécile C, Clémentine, Laure, Myriam, Simone, merci pour ces belles années de fac passées ensemble ! Nous sommes restées disponible pour chaque moment important de nos vies. Merci d'être toujours là pour moi.

A Cécile C. et Nico, Laure et Alexis, Myriam et Laurent, merci de m'avoir hébergée pendant mes nombreuses astreintes au CHU au cours de mon internat. Des soirées très sympathiques et pleines de bons souvenirs. A poursuivre au cours des prochaines années.

A Laure et Alexis, merci de m'avoir fait confiance pour la naissance de Zélie.

A Albine, Mélyne et Pierrick : mes premiers chefs de clinique.

Merci à *Albine* d'avoir pensé à moi et de m'avoir confiée ce sujet de thèse.

A *Mélyne*, je te remercie pour ta confiance et particulièrement ce dernier semestre ou j'ai beaucoup appris à tes côtés.

A *Pierrick*, le petit lutin a bien grandi ... mais j'oublie encore et toujours mon téléphone. Merci de m'avoir accompagnée au cours de mon internat.

A Agathe, Antonin, Julien et Pauline : que dire ... je vous adore autant sur le plan professionnel que personnel. J'espère être une chef de clinique à la hauteur. Vous avez mis la barre haute.

A *Agathe*, merci pour ton énergie, ta gentillesse et ta bonne humeur. Merci de m'avoir soutenue, réconfortée, encouragée au cours de mon internat. Restes comme tu es !!

A *Antonin*, j'ai énormément apprécié de travailler avec toi. J'espère en avoir de nouveau l'occasion

A *Julien*, Merci pour tout ce tu m'as appris et pour m'avoir si bien encadrée depuis deux ans. MERCI d'avoir cru en moi !!

A *Pauline*, merci pour ta gentillesse et ta pédagogie, c'est un vrai plaisir de travailler avec toi.

A tous les chefs qui m'ont également appris mon métier et plus particulièrement : *Docteur Gagneur, Docteur Naepels, Abdou, Florence, Ségolène, Sophie ...*

A toute l'équipe du service de gynécologie-obstétrique et du bloc opératoire de Senlis, merci pour cette première année d'internat passée avec vous, elle est tout simplement inoubliable. Merci de m'avoir si bien accueillie et de m'avoir fait découvrir l'obstétrique.

A toute l'équipe du service de gynécologie-obstétrique et du bloc opératoire de Compiègne, merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre pédagogie. Merci plus particulièrement à *Delphine et à Madame Merville* d'avoir été là pour la naissance de Gabriel.

Au Docteur Andary et à Elie, pour mon semestre en urologie que j'ai adoré à vos côtés.

A toute l'équipe de Beauvais, merci de m'avoir donnée confiance en moi. Les six mois avec vous sont passés tellement vite.

A toute l'équipe du service de gynécologie-obstétrique d'Amiens et plus particulièrement à Anaëlle, Flavie, Sandrine et Zohra, merci pour votre soutien et je suis ravie de travailler avec vous les deux prochaines années.

A Charlotte, que de bons moments passés ensemble. Notre duo de choc a rendu les trois premiers semestres de mon internat encore plus inoubliables. Malgré les années, c'est comme si on ne s'était jamais quitté.

A Camille P, Caroline G, Charlotte et Pierre Antoine, merci pour notre semestre ensemble qui était génial. Toujours disponible les uns pour les autres... Une équipe de choc.

A Cécile, Cendrine, Laure, Pierre Antoine et William, merci pour ce semestre à Beauvais qui restera l'un des meilleurs.

A Beber et Patcha, merci d'avoir rendu le semestre en viscérale un peu plus fun.

A Anaïs, Camille H., Elodie et Paul Antoine, merci pour tous les bons moments passés ensemble et votre soutien.

A Claire G et Jennifer, merci pour le covoiturage et le reste.

A ceux qui ont également partagé mon internat et plus particulièrement à Clotilde, Guillaume, Julia, Julien B, Laetitia L, Nouria ...

A Carl Picard et Jonathan Meynier, pour votre grande disponibilité.

A ma maman, ma marraine, et à Cécile B, merci d'avoir relu ma thèse.

TABLE DES MATIERES

I.	ABREVIATIONS	13
II.	INTRODUCTION	14
III.	CREATION DU SCORE "PREDICT-PROM"	18
	A. Intérêt d'un score prédictif	18
	B. Pronostic en cas de RPM et mortalité périnatale.....	18
	C. Création d'un score prédictif.....	19
	1. <i>Matériels et Méthodes</i>	19
	2. <i>Objectif principal</i>	20
	3. <i>Résultats</i>	20
	4. <i>Score "Predict-PROM"</i>	21
	5. <i>Perspectives</i>	22
IV.	VALIDATION DU SCORE "PREDICT-PROM"	24
	A. Intérêt d'une étude de validation du score.....	24
	B. Mise en place d'une étude de validation du score "Predict-PROM".....	24
	1. <i>Matériels et Méthodes</i>	24
	2. <i>Objectif</i>	25
	3. <i>Critères d'inclusion et non inclusion</i>	25
	• <i>Justification des critères d'inclusion et de non inclusion</i>	25
	4. <i>Aspects statistiques</i>	27
	• <i>Calcul de l'effectif</i>	27
	• <i>Analyse du critère de jugement principal</i>	27
	5. <i>Choix des variables analysées</i>	28
	6. <i>Diagnostic de la RPM</i>	28
	7. <i>Prise en charge en cas de RPM</i>	28
	• <i>Prise en charge initiale</i>	29
	• <i>Recommandations pour la pratique clinique</i>	29
	• <i>Surveillance hospitalière</i>	30
	• <i>Voie d'accouchement</i>	31
	C. Intérêt d'une analyse intermédiaire.....	31

V.	ANALYSE INTERMEDIAIRE DE L'ETUDE "PREDICT-PROM"	32
A.	Population de l'étude.....	32
B.	Caractéristiques maternelles.....	34
C.	Caractéristiques obstétricales	36
D.	Mortalité périnatale	38
E.	Morbidité néonatale.....	38
F.	Score "Predict-PROM".....	39
VI.	DISCUSSION	42
A.	Mortalité périnatale	42
B.	Evaluation de nos pratiques et limites	42
C.	Facteurs prédictifs de la mortalité périnatale.....	43
1.	<i>Age gestationnel au moment de la RPM</i>	43
2.	<i>Prélèvement vaginal</i>	44
3.	<i>Parité</i>	45
4.	<i>Evaluation échographique de la quantité de liquide amniotique</i>	45
5.	<i>Autres facteurs prédictifs rapportés dans la littérature</i>	46
•	<i>Intervalle de latence entre la RPM et l'accouchement</i>	47
•	<i>Taux sanguin de CRP</i>	47
6.	<i>Scores prédictifs existants</i>	48
D.	Perspectives	48
VII.	CONCLUSION.....	50
VIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51
IX.	ANNEXES	58
A.	ANNEXE 1: Predictive neonatal mortality score for women with premature rupture of membranes after 22 to 27 weeks of gestation, article original accepté à publication dans The Journal of maternal-fetal neonatal medicine.	58
B.	ANNEXE 2 : Autorisation de la Sous-commission d'évaluation des recherches non-interventionnelles.	60
C.	ANNEXE 3 : Lettre d'information destinée aux patientes	62
D.	ANNEXE 4 : Mise en place d'un cahier d'observation électronique.....	64

I. ABREVIATIONS

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

Bpm : Battements Par Minute

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CRP : Protéine C Réactive

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

HAS : Haute Autorité de Santé

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

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

LA : Liquide Amniotique

MFIU : Mort Fœtale In Utéro

NFS : Numération Formule Sanguine

OD : Odd Ratio

PROM : Premature Rupture Of Membranes

PV : Prélèvement Vaginal

ROC : Receiver Operating Character

RPM : Rupture Prématuration des Membranes

SA : Semaines d'Aménorrhée

SCC : Surface Sous la Courbe

SFMP : Société Française de Médecine Périnatale

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

II. INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) est définie par une rupture des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) et avant la mise en travail. Complicant 2 à 4 % des grossesses, la RPM se trouve impliquée dans environ 30 % des accouchements prématurés [1,2]. La fréquence de la RPM est plus élevée en cas de grossesses multiples avec des études rapportant cette complication dans 11 % des cas pour les grossesses gémellaires, 19 % pour les grossesses triples et 20 % pour les grossesses quadruples [3,4].

La RPM est multifactorielle. La physiopathologie est un processus complexe qui débute plusieurs semaines avant l'épisode clinique souvent inaugural représenté par l'écoulement liquidien. Tout au long de la grossesse, il existe un équilibre entre la dégradation des membranes et son renouvellement qui assure la solidité membranaire et permet une adaptation à la croissance fœtale.

Dans certaines conditions, il peut exister une modification de cet équilibre entraînant une fragilisation membranaire qui peut aboutir à leur rupture. Différents éléments peuvent être à l'origine de cette cascade d'évènements : l'infection, les facteurs hormonaux, le défaut d'accolement membranaire, le stress oxydatif et les facteurs mécaniques (hydramnios, grossesses multiples par augmentation de la tension membranaire) [5]. La physiopathologie de la RPM serait liée dans près de 50 % des cas, en particulier lorsqu'elle survient à un âge gestationnel précoce, à une inflammation infraclinique intra-amniotique [6,7]. D'autres facteurs de risque sont associés à une RPM tel que le bas niveau socio-économique, le tabagisme actif, l'infection sexuellement transmissible, un antécédent de conisation, un antécédent d'accouchement prématuré, une surdistension utérine, un cerclage cervical, l'amniocentèse, la survenue de métrorragie au cours de la grossesse. Dans de nombreux cas, l'étiologie de la RPM reste inconnue [3].

L'attitude expectative est recommandée avant 34 SA [8]. La systématisation de l'antibiothérapie et de la corticothérapie anténatale a considérablement fait progresser le

pronostic de ces enfants. L'administration d'une corticothérapie anténatale va permettre de réduire le risque de détresse respiratoire néonatale, d'hémorragie intraventriculaire et de décès néonatal en cas d'accouchement prématuré, sans augmenter le risque infectieux. L'antibiothérapie va permettre de diminuer la morbidité infectieuse maternelle et néonatale et de prolonger la grossesse (diminution du taux de chorioamniotite, d'infection néonatale, de l'utilisation de surfactant, d'oxygénothérapie et d'anomalies cérébrales). Toutefois, le bénéfice clinique de la tocolyse reste toujours à démontrer [9,10].

Le principal risque en cas de RPM est la survenue d'une infection intra-amniotique dans 40 à 70 % des cas [11-13]. La RPM met en communication la cavité amniotique et les germes de la flore cervico-vaginale. Le fœtus et la cavité amniotique sont exposés à des médiateurs pro-inflammatoires, présents dans 50 % des cas en cas de RPM avant 34 SA et d'autre part à des bactéries à fort pouvoir pathogène comme *Escherichia coli* et *Streptococcus agalactiae* pouvant être présentes dans le tractus génital. L'infection materno-fœtale représente donc le risque majeur et concerne environ 1-4/1000 naissances avec une morbi-mortalité majeure malgré les mesures d'antibioprophylaxie recommandées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la société française de médecine périnatale (SFMP) et la haute autorité de santé (HAS) [14]. De plus, la RPM peut induire une réaction inflammatoire et exposer le fœtus à des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires. L'inflammation/infection majore le risque de survenue de lésions pulmonaires chroniques (dysplasies broncho-pulmonaires) responsables d'insuffisances respiratoires ultérieures et de lésions cérébrales (lésions de la substance blanche) à l'origine d'infirmités motrices cérébrales [15-17].

L'entrée en travail est également un des principaux risques de la RPM et ainsi responsable d'un tiers de la prématurité et de près de 20% de la mortalité périnatale. Les complications néonatales secondaires à la RPM sont principalement liées à la prématurité et l'oligoamnios. La morbidité néonatale associée à la prématurité comprend, même si elle n'est pas limitée aux complications suivantes, l'entérococolite ulcéronécrosante, la septicémie, l'hémorragie intraventriculaire, l'hypoplasie pulmonaire, le syndrome de détresse respiratoire,

la dysplasie bronchopulmonaire et la rétinopathie de la prématurité [3,18]. Ces complications majeures sont responsables du pronostic à long-terme de ces nouveau-nés. De plus, la rupture prolongée des membranes associée à une diminution de la quantité de liquide amniotique peut engendrer des déformations posturales et entraver le développement pulmonaire, prédisposant à l'hypoplasie pulmonaire et au syndrome de détresse respiratoire [18,19]. D'autres complications plus rares sont décrites tel que les décollements placentaires et les complications cordonales, avec procidence du cordon ou compression, responsables d'anomalies du rythme cardiaque fœtale.

La RPM est la première cause d'accouchement prématuré et elle serait responsable de 18 à 20 % des décès périnataux [2]. Actuellement, le pronostic de ces grossesses est principalement lié au terme de la RPM et celui de la naissance.

Notre travail présente l'élaboration de l'étude prospective "Predict-PROM" (Predict-Premature Rupture Of Membranes), de l'étude préliminaire rétrospective jusqu'à la mise en place, ainsi que l'analyse intermédiaire effectuée après un an d'inclusion afin d'étudier la faisabilité de ce projet. Cette étude "Predict-PROM" a pour objectif la validation d'un score de mortalité périnatale hospitalière reposant sur quatre paramètres anténataux : l'âge gestationnel de la RPM, la parité, la quantité de liquide amniotique et le prélèvement vaginal afin de moduler le pronostic et de conseiller au mieux les futurs parents en cas de RPM entre 22⁺⁰ et 31⁺⁶ SA.

Nous avons résumé la chronologie des différentes étapes de la mise en place de notre recherche dans la figure 1.

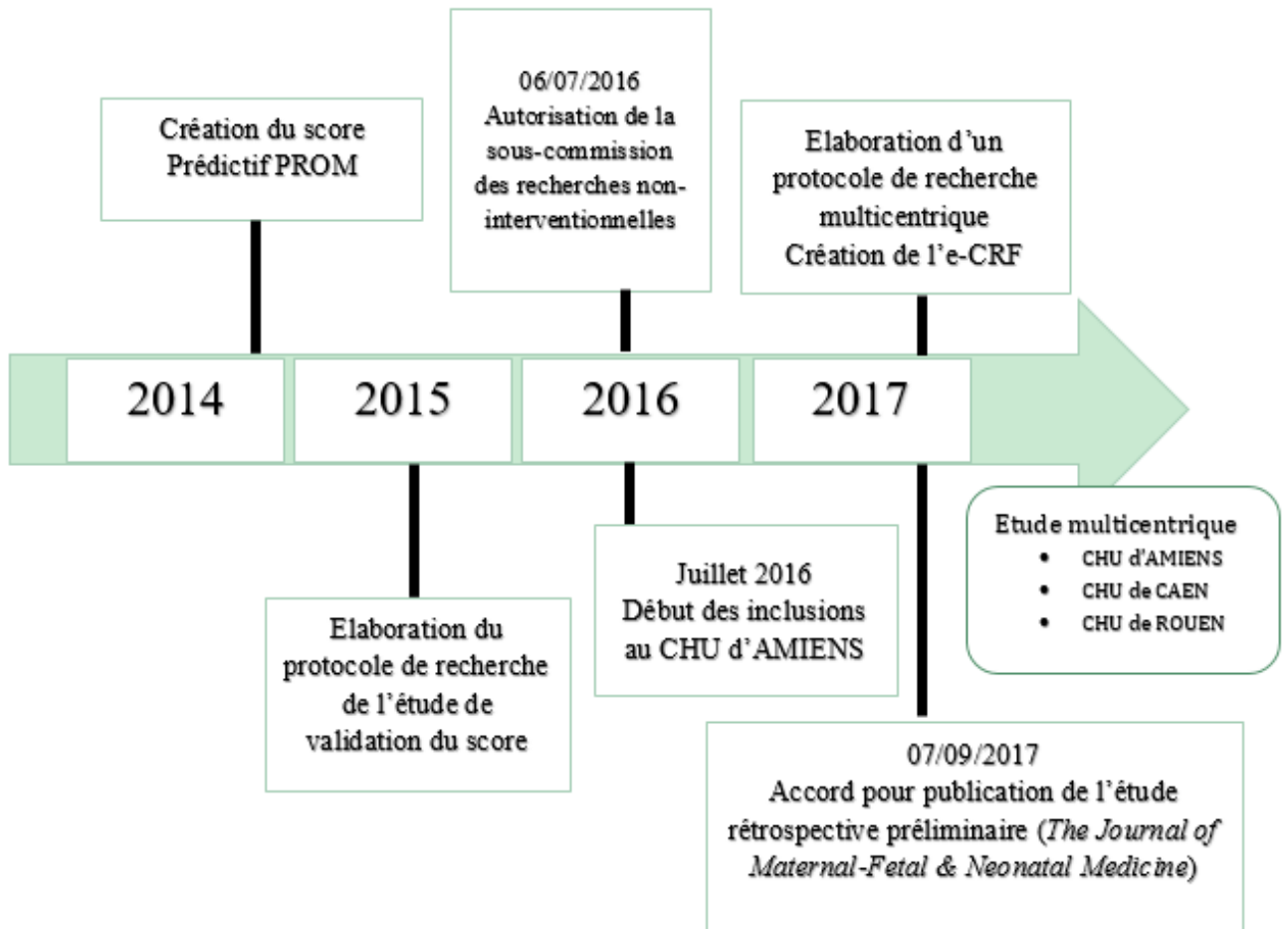


Figure 1 : Calendrier de mise en place de l'étude

III. CREATION DU SCORE "PREDICT-PROM"

A. Intérêt d'un score prédictif

Les scores de prédiction clinique sont des outils d'aide permettant d'estimer la probabilité d'un pronostic pour un patient donné, en utilisant de manière sélective les données de l'anamnèse, de l'examen clinique et d'examens complémentaires spécifiques. Leur développement, leur validation et la mesure de leur impact doivent répondre à des standards méthodologiques précis.

Plus particulièrement en obstétrique, les scores prédictifs peuvent être utiles pour l'ensemble des cliniciens (gynécologues-obstétriciens, pédiatres) travaillant au sein d'une maternité de niveau III [20,21].

En effet, les modèles de prédiction sont destinés à aider les médecins à prendre des décisions en fournissant des estimations plus objectives de la probabilité en complément des autres informations cliniques pertinentes, de l'intuition du clinicien et des recommandations professionnelles [21]. L'idée sous-jacente est que la probabilité estimée avec précision améliore la prise de décision des médecins et par conséquent la prise en charge et le devenir des patients [22].

B. Pronostic en cas de RPM et mortalité périnatale

La RPM est l'une des principales causes de prématurité et de ses complications, tel que le syndrome de détresse respiratoire des nouveau-nés, la septicémie néonatale, l'entérocolite ulcéronécrosante, l'hémorragie intraventriculaire, la leucomalacie périventriculaire, des degrés variables d'hypoplasie pulmonaire et une dysplasie bronchopulmonaire. Tous ces facteurs contribuent grandement à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale étant définie comme l'ensemble des décès survenus entre 22 SA et la fin de l'hospitalisation de l'enfant [23-26].

Dans la pratique clinique actuelle, l'évaluation du pronostic en cas de RPM est souvent basée sur des informations générales comme l'âge gestationnel à la RPM et à la naissance. Les

risques de mortalité sont particulièrement élevés en cas d'accouchement prématuré avant 32 SA et/ou en cas très faible poids à la naissance (inférieur à 1500 grammes). De même, la survie est encore plus incertaine chez les nourrissons naissant avant 28 SA et/ou pesant moins de 1000 grammes. L'étude DOMINOS rapportait que la mortalité périnatale était directement corrélée au terme de naissance avec un taux de 17% pour un terme entre 24-27 SA. Ce taux chute à 3% entre 28-31 SA et 0,4% entre 32-33 SA [27].

Les médecins et les parents sont mis en difficulté à chaque étape des soins. En cas d'accouchement prématuré avant 32 SA, les modèles multivariés peuvent prédire la mortalité de manière plus précise que des paramètres isolés comme le poids ou le terme de naissance [27].

En cas de RPM au cours du deuxième trimestre de la grossesse, l'information des parents concernant l'avenir de la grossesse est souvent limitée. La prise en charge médicale prend en compte évidemment la décision des parents. Ainsi, l'élaboration d'un score pronostic permet de partager avec les futurs parents des informations objectives dans les 48 heures suivant l'admission en hospitalisation.

Actuellement, il n'existe pas de modèle prédictif permettant d'établir le pronostic dès l'admission de la patiente au sein du service de grossesse à risque pour RPM. En effet, la plupart des modèles de prédiction sont uniquement applicables après la naissance et n'incluent pas uniquement des facteurs prédictifs connus en anténatal. Par conséquent, l'élaboration d'un score reposant sur des paramètres cliniques et paracliniques, utilisables en anténatal semble être de la plus haute importance. L'objectif est de proposer aux obstétriciens un outil plus précis pour moduler le pronostic dès la survenue de la RPM et l'hospitalisation de la patiente, et ainsi renseigner au mieux les futurs parents.

C. Création d'un score prédictif

1. *Matériels et Méthodes*

Au cours d'un précédent travail, une étude rétrospective a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens sur un période de 3 ans et demi, de janvier 2009 à

juin 2013. Les données maternelles et néonatales ont été collectées à partir des dossiers médicaux.

2. Objectif principal

L'objectif principal était d'étudier le devenir maternel et fœtal, ainsi que le taux de survie des nouveau-nés chez les patientes ayant présenté une RPM entre 22⁺⁰ et 27⁺⁶ SA. Le but était de déterminer les critères antepartum significatifs pour prédire un décès périnatal et ainsi créer un score anténatal de la mortalité pour adapter le pronostic des enfants et faciliter l'information des parents.

3. Résultats

118 patientes présentant une RPM entre 22 et 27⁺⁶ SA ont été identifiées. La prévalence était de 0,98% pour 12000 naissances vivantes. 16 cas étaient des grossesses gémellaires. 107 enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 12 mois, 11 enfants ont été perdus de vue et exclus de l'étude. Pour 6 patients (5,6%), la RPM était survenue après un geste invasif (amniocentèse, ponction de villosités chorales, foetoscopie).

64 soit 59,8 % des enfants prématurés ont survécu (Groupe "Survivants") et 43 soit 40,2 % sont décédés (Groupe "Non survivants").

Au total, pour chaque parturiente, il a été collecté 38 paramètres dont 20 quantitatifs et, pour chaque nouveau-né, 32 paramètres, dont 14 quantitatifs.

La régression logistique en modèle univarié a permis d'identifier neuf variables qui étaient significatives. Les variables anténatales les plus prédictives du décès périnatal étaient : l'âge gestationnel à la RPM ($p < 0,0001$), la mesure échographique de la grande citerne de liquide amniotique ($p = 0,002$), la primiparité ($p = 0,002$) et le prélèvement vaginal positif ($p = 0,02$).

Ensuite, les paramètres antepartum les plus significatifs de la mortalité périnatale ont été inclus dans une régression logistique en modèle multivarié avec backward. Les facteurs prédictifs suivants ont ainsi été sélectionnés : l'âge gestationnel à la RPM ($p = 0,002$), la grande citerne de liquide amniotique ($p = 0,03$), la primiparité ($p = 0,02$) et le prélèvement vaginal positif

($p=0,01$). Les odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95% étaient respectivement : 0,91 (IC 95% : 0,87-0,96), 11,08 (IC 95% : 1,65-74,42), 0,55 (IC 95% : 0,33-0,91) et 0,97 (IC 95% : 0,95-0,99).

Les résultats statistiques de l'analyse multivariée pour les quatre variables étudiées sont représentés dans le tableau 1.

Variable	Analyse multivariée	Odd Ratio	95 % IC	Coefficient de régression
Intercept				15,8319
AG de la RPM	-0,0905	0,91	(0,87-0,96)	-0,0905
Prélèvement vaginal positif	1,2024	11,08	(1,65-74,42)	1,20
Parité	-0,6026	0,55	(0,33-0,91)	-0,6026
Mesure échographique de la grande citerne de liquide amniotique	-0,0279	0,97	(0,95-0,97)	-0,027

Tableau 1 : Analyse multivariée pour estimation individuelle du risque de mortalité périnatale

4. Score "Predict-PROM"

Finalement, à partir de ces quatre paramètres et de leur coefficient de régression logistique, un score anténatal prédictif s'exprimant sous la forme d'un pourcentage de mortalité a été modélisé. Le score reposant sur des données cliniques et paracliniques peut être réalisé dans les 48 heures suivant l'hospitalisation.

Le modèle permettait ainsi d'envisager une formule mathématique afin de prédire pour chaque patiente se présentant avec une RPM entre 22⁺⁰ et 27⁺⁶ SA la probabilité P de mortalité en fonction de ces quatre variables.

Valeur de P :

1

x 100%

$$1 + \exp(-(15.8319 - (0.0905 \times AG) - (0.6026 \times \text{Parité}) - (0.0279 \times LA) + (1.2024 \times PV)))$$

Le score "Predict-PROM" reposant sur quatre variables (AG à la RPM, parité, grande citerne de LA, prélèvement vaginal) utilisé pour prédire la mortalité périnatale hospitalière présentait une excellente capacité prédictive puisque l'aire sous la courbe est de 0,88 IC_{95%} (0,81-0,95) $p < 0,0001$ (Figure 2). Notre modèle de prédiction était bon.

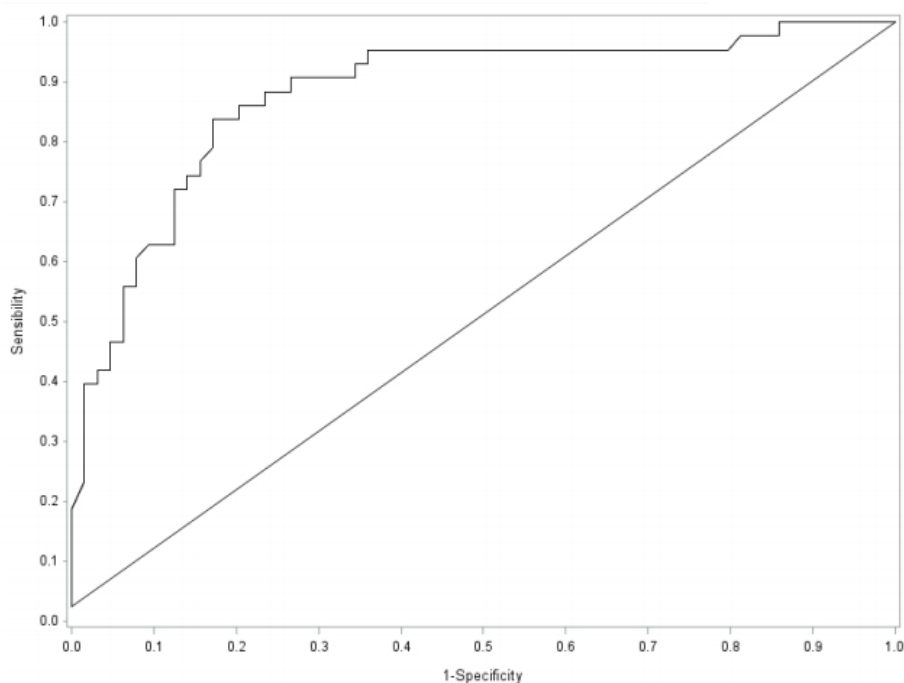


Figure 2 : Courbe ROC pour le score "Predict-PROM" évaluant les performances du modèle à quatre variables en terme de prédiction de décès périnatal.

5. Perspectives

Ce travail préliminaire a permis la création de ce score anténatal prédictif de la mortalité périnatale. Cette étude a été acceptée pour publication (DJMF-2017-0842-R1) sous forme d'article original dans la revue : *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* (Annexe 1)

Parmi les facteurs identifiés : l'âge gestationnel de RPM, le prélèvement vaginal positif, ainsi que la mesure échographique de la grande citerne de liquide amniotique semblaient avoir une explication physiopathologique [28-30]. Nous avons observé que la primiparité était associée à un risque accru de décès néonatal. À notre connaissance, c'est un nouveau facteur indépendant isolé qui nécessite d'être confirmé par la mise en place d'une étude prospective.

Il s'agissait d'une étude rétrospective qui a donc ses limites. Son niveau de preuve scientifique était par définition faible (niveau de preuve 4 – grade C).

Néanmoins, l'utilité de ce modèle pour aider les obstétriciens et les néonatalogues à conseiller les couples confrontés à la RPM devrait être évaluée dans une étude prospective. De plus, afin de valider définitivement ce score prédictif et de l'utiliser dans notre pratique quotidienne, il convenait de le tester sur une nouvelle population.

IV. VALIDATION DU SCORE "PREDICT-PROM"

A. Intérêt d'une étude de validation du score

De nombreux modèles pronostiques ont été développés mais peu ont leur performance prédictive validée chez de nouveaux patients, et encore moins une évaluation de leur impact sur la décision en pratique clinique [21]. Par conséquent, peu de modèles sont effectivement utilisés. Moons *et al.* insistaient sur le fait qu'aucun modèle de prédiction ne devrait être mis en pratique jusqu'à ce que, au minimum, sa performance ait été validée chez de nouveaux individus [22].

Une étude de validation est donc primordiale afin de permettre l'application du modèle dans la pratique quotidienne. Il s'agit idéalement d'une étude prospective, sans groupe de contrôle, qui étudie les facteurs pronostiques et le devenir pour chaque patient afin d'évaluer la performance prédictive du score.

B. Mise en place d'une étude de validation du score "Predict-PROM"

1. *Matériels et Méthodes*

Nous avons élaboré une étude prospective, observationnelle, mono centrique au CHU d'AMIENS concernant les patientes présentant une RPM entre 22⁺⁰ et 31⁺⁶ SA.

Une fois le protocole de recherche élaboré, il doit être validé par différentes instances dont un comité d'éthique, avant d'être effectif. Ces démarches sont longues et laborieuses, ce qui explique un délai entre la création de l'étude et sa mise en place d'au moins douze mois. Cette étude a reçu l'accord du sous-comité de protection des personnes le 6 juillet 2016 sous la référence TB/LR/2016-37 (Annexe 2). Chaque participante incluse a reçu une information orale et écrite et a signé un formulaire de consentement de participation à une recherche non interventionnelle (Annexe 3).

Afin de vérifier la faisabilité et dans l'attente des autorisations pour la mise en place d'une étude multicentrique, nous avons procédé à une analyse intermédiaire après une période d'inclusion d'un an, du 6 juillet 2016 au 6 juillet 2017.

2. Objectif

L'objectif principal de l'étude "Predict-PROM" était de valider de façon prospective, sur une autre cohorte que celle ayant servi à sa construction, un score pronostic reposant sur des données cliniques et paracliniques, présentes dès la RPM. Comme nous l'avons précisé précédemment, il est calculé à partir de quatre paramètres : l'âge gestationnel de la rupture prématurée des membranes, le prélèvement vaginal, la parité et la mesure échographique de la grande citerne de liquide amniotique et s'exprime sous la forme d'un pourcentage de mortalité périnatale.

Ce travail présente l'élaboration l'étude "Predict-PROM" ainsi que l'analyse intermédiaire effectuée après un an d'inclusion.

3. Critères d'inclusion et non-inclusion

Toutes les patientes âgées de plus de 18 ans qui présentaient une RPM entre 22⁺⁰ et 31⁺⁶ SA étaient éligibles.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Mort fœtale in utéro (MFIU).
- Interruption thérapeutique de grossesse (IMG).
- Patiente en travail avec dilatation cervicale ≥ 3 cm.
- Grossesse triple ou multiple de haut rang.
- Grossesse gémellaire monochoriale monoamniotique.

- Justification des critères d'inclusion et de non-inclusion

Dans la revue de la littérature, l'âge gestationnel au moment de la RPM est rapporté comme étant un facteur prédictif de la survie néonatale [31]. Néanmoins, la RPM avant 28 SA compliquait 0,4% à 0,7% de l'ensemble des grossesses [3].

Ont été incluses dans notre étude les patientes présentant une RPM entre 22 et 31⁺⁶ SA. Nous avons réalisé une analyse en 2 sous-groupes : "RPM entre 22-27⁺⁶ SA" "RPM entre 28-31⁺⁶ SA" afin de déterminer si le score est également superposable entre 28⁺⁰ et 31SA⁺⁶ SA.

De plus, la plupart des études dans ce domaine concernaient essentiellement les RPM survenant dans les termes limites de la viabilité. Cependant, même si les nouveau-nés entre 27 et 31 SA ont un risque de décès néonatal moins important et sont moins exposés aux complications en rapport avec la prématurité, ils représentaient une proportion beaucoup plus grande des naissances prématurées. Il apparaît donc pertinent d'analyser également le devenir des enfants nés en cas RPM avant 32 SA.

La RPM est une complication plus fréquente en cas de grossesse gémellaire [2]. Dans l'étude préalable ayant permis l'élaboration du score, une RPM sur le premier jumeau survenait dans 14,90 % des cas. Malgré le pronostic différent par rapport à un singleton, les grossesses gémellaires en cas de RPM sur un des jumeaux et/ou sur les deux ont également été incluses dans notre recherche. Les données post-natales recueillies concernaient chaque enfant séparément. Le score de mortalité hospitalière périnatale est calculé uniquement pour le fœtus ayant présenté une RPM entre 22⁺⁰ et 31⁺⁶ SA.

Les critères de non inclusion de l'étude préalable n'intégraient pas la RPM iatrogène. Au cours de l'étude rétrospective, il y avait six cas de RPM post amniocentèse (5,6%) avec deux cas de décès néonataux (1,9%). Acaia *et al.* avaient identifié la RPM iatrogène ($p < 0,001$) en tant que facteur prédictif de la survie néonatale [28]. Chauleur *et al.* concluaient que la RPM après un geste invasif avait un meilleur pronostic par rapport à une RPM spontanée [32]. Le pronostic est meilleur par rapport à une RPM classique car l'étiologie est mécanique sans l'association de phénomène inflammatoire et/ou infectieux présent en cas de RPM spontanée. Lors de l'étude "Predict-PROM", les critères de non-inclusion similaire au travail initial ont été respectés. Toutefois, il convient d'adapter le pronostic et de conseiller de manière appropriée les futurs parents sur cette situation particulière.

4. Aspects statistiques

- Calcul de l'effectif

Sous l'hypothèse d'une sensibilité/spécificité attendue de 80%, l'observation de 60 décès parmi les RPM garantirait que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% est supérieure à 60 %.

Dans l'étude rétrospective préalable, la survie des nouveau-nés suite à une RPM avant 28 SA observée était d'environ 60%, soit 40% de mortalité. En supposant donc une prévalence de 40%, une inclusion de 150 grossesses avec RPM est nécessaire (60 RPM avec décès et 90 RPM sans décès du nouveau-né à 1 an).

Sur la période de l'étude, il est prévu de recruter au moins 200 grossesses avec RPM. Si on exclut 20% des patientes qui refuseront la participation ou qui présenteront des critères de non-inclusion et, en tenant compte de 5% de patientes non évaluables, 160 patientes au moins devront participer à cette étude. Ces calculs ont été faits sur la base d'une puissance de 80% et d'un risque de première espèce bilatéral de 5%.

- Analyse du critère de jugement principal

Une courbe Receiver Operating Character (ROC) sera tracée dans le but de déterminer la valeur de la surface sous courbe (SSC) pour chaque modèle (modèle appliqué aux données de construction et modèle appliqué aux données de validation). L'estimation de l'aire sous la courbe et son intervalle de confiance à 95% seront calculés. La courbe ROC est un graphique montrant le tracé des valeurs de la sensibilité en fonction de (1 - la spécificité) pour chaque valeur seuil donnée. Le « point le plus discriminant » correspond à celui qui présente l'aire sous la courbe la plus élevée. Le point idéal est le coin supérieur gauche (spécificité = sensibilité = 1). Plus la courbe est proche du coin situé en haut et à gauche, meilleures sont les performances pronostiques du test. Les aires sous la courbes ROC seront comparées par un test de contraste suivant l'approche non paramétrique de DeLong, et Clarke-Pearson, avec comme hypothèse nulle l'hypothèse d'égalité et des risques alpha et bêta fixés respectivement à 5% et 20%. La valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) et ainsi

que les rapports de vraisemblance (positif et négatif) du modèle appliqué aux données de validation seront également calculés avec leur intervalle de confiance à 95 %.

5. Choix des variables analysées

Les variables étudiées ont été sélectionnées à partir de l'étude ayant permis l'élaboration du score, en excluant la majorité des données qui n'étaient pas significative en analyse univariée. L'objectif était de simplifier aux paramètres pertinents cliniquement et rapportés dans la littérature comme prédictif de la survie périnatale afin d'éviter au maximum les données manquantes.

6. Diagnostic de la RPM

Le diagnostic de RPM reposait sur l'histoire maternelle : la survenue brutale d'un écoulement de liquide clair incolore, d'origine vaginale pouvant se reproduire lors des mouvements, et sur l'examen clinique au spéculum : écoulement franc de liquide clair d'origine endo utérine ou par la recherche immunochromatographique d'IGFBP-1 (Insulin-like growth factor-binding protein 1) positive (test ACTIM® PROM positif, Amniquick, Biosynex, Strasbourg, France).

L'âge gestationnel était déterminé par la mesure échographique de la longueur craniocaudale entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA. En l'absence d'échographie du 1^{er} trimestre, les paramètres céphaliques échographiques (périmètre céphalique ou diamètre bipariétal) étaient privilégiés pour estimer l'âge gestationnel.

7. Prise en charge en cas de RPM

La prise en charge en cas de RPM implique l'analyse de la balance entre les bénéfices néonataux à prolonger la grossesse et les risques d'infection intra-amniotique et ses conséquences pour l'enfant et la mère [18]. Toutes les patientes présentant une RPM ont été prises en charge selon le protocole de soins de service de grossesse à haut risque du CHU d'Amiens, en accord avec les recommandations du CNGOF et de l'American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) [8,14].

- Prise en charge initiale

A l'admission aux urgences obstétricales, l'examen comprenait un examen clinique complet avec notamment la recherche d'un syndrome infectieux, un enregistrement tocographique et un monitoring du rythme cardiaque fœtal.

Le bilan standard comprenait : une numération de formule sanguine (NFS), une Protéine C réactive (CRP), un examen cytbactériologique de prélèvement vaginal (PV) et des urines (ECBU) ainsi qu'un examen cytbactériologique du liquide amniotique (LA) si possible.

L'échographie obstétricale à l'entrée avait pour objectif de déterminer la croissance, la vitalité, la présentation fœtale ainsi que la localisation placentaire. L'évaluation de la quantité de liquide amniotique reposait sur la mesure de la plus grande citerne de liquide amniotique (méthode de Chamberlain).

Les patientes étaient hospitalisées dans le service des grossesses pathologiques du CHU d'Amiens, maternité de niveau III.

- Recommandations pour la pratique clinique

En cas de RPM avant 34 SA, une prise en charge expectative est recommandée, en l'absence de contre-indication maternelle ou fœtale (Grade A) [8].

Pour réduire les infections maternelles et néonatales et la morbidité dépendante de l'âge gestationnel, un traitement de 7 jours avec une combinaison d'érythromycine et d'ampicilline ou d'amoxicilline est recommandé (Grade A).

Une cure unique de corticostéroïdes comprenant l'injection de 12 mg de Bétaméthasone (Celestène ®) en intra musculaire, répétée à 24 heures d'intervalle est recommandée pour les femmes enceintes entre 24 et 34 SA en cas RPM. La corticothérapie prénatale peut être considérée pour les patientes dès 23 SA qui présentent un risque d'accouchement prématuré. (Grade A)

En cas d'accouchement imminent avant 32 SA, les patientes présentant une RPM sont considérées comme candidates à un traitement neuroprotecteur foetal avec du sulfate de magnésium par voie intraveineuse (Grade A). Les modalités de traitement comprennent une dose initiale de 4 grammes en perfusion intraveineuse lente sur 30 minutes puis un traitement d'entretien en relais à la dose de 1 gramme par heure à la seringue auto-pulsée jusqu'à l'accouchement.

En cas de travail actif, la tocolyse n'a pas démontré de bénéfice pour prolonger la latence ou pour améliorer les résultats néonataux. La tocolyse n'est pas recommandée en cas de survenue d'une RPM (Grade B). Un traitement tocolytique peut être instauré après avis du médecin obstétricien en charge de la maternité et selon la situation notamment en cas de transfert in-utéro vers une maternité de niveau III.

- Surveillance hospitalière

Au cours de l'hospitalisation, la surveillance clinique quotidienne reposait sur une visite médicale, la mesure des constantes maternelles (tension artérielle, pouls, température) et la réalisation d'un enregistrement cardiotocographique à la recherche d'une tachycardie fœtale, d'anomalies du rythme cardiaque fœtale ou de contractions utérines.

Les surveillances biologique, bactériologique et échographique consistaient en :

- Numération de formule sanguine (NFS) bi hebdomadaire
- Protéine C réactive (CRP) bi hebdomadaire
- Examen cyto bactériologique de prélèvement vaginal (PV) et des urines (ECBU) hebdomadaire
- Surveillance échographique hebdomadaire avec évaluation de la quantité de liquide amniotique par la mesure de la plus grande citerne (méthode de Chamberlain).

Cette surveillance pouvait être renforcée en cas de suspicion de chorioamniotite débutante, afin de minimiser le risque de complications néonatales et maternelles [18], la chorioamniotite étant définie par l'association d'une fièvre maternelle (température supérieure à 38°C) et d'au moins 2 signes suivants : tachycardie maternelle ≥ 100 battements par minute (bpm), tachycardie fœtale ≥ 160 bpm, hyperleucocytose maternelle ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) ou syndrome inflammatoire, douleur utérine, leucorrhées fétides ou liquide amniotique fétide [33].

- Voie d'accouchement

Avant 25 SA, la prise en charge du nouveau-né résultait d'une concertation multidisciplinaire prenant en compte le souhait des parents. En cas de travail spontané, la voie basse était privilégiée. A partir de 26 SA, la naissance par césarienne était systématiquement envisagée en cas d'urgence maternelle et/ou fœtale.

Au-delà du terme de viabilité, les critères d'extraction fœtale et ou de déclenchement du travail étaient :

- Suspicion clinique et/ou biologique de chorioamniotite ou de signes patents de chorioamniotite.
- Métrorragies secondaires à un décollement placentaire
- Anomalies du rythme cardiaque fœtale
- Mise en travail spontanée

C. Intérêt d'une analyse intermédiaire

La réalisation d'une analyse intermédiaire s'intègre dans un processus global de surveillance des essais cliniques. L'objectif est ainsi de vérifier le bon déroulement de l'étude. Cela permet notamment de surveiller la qualité de l'étude, le taux d'inclusion et les caractéristiques des patients inclus et de prendre au plus tôt des mesures correctrices. En cas de taux de recrutement insuffisant, la mise en place d'une étude multicentrique pourra être discutée afin d'éviter que l'étude ne dure trop longtemps. En effet, une durée excessive limite l'intérêt d'un essai.

V. ANALYSE INTERMEDIAIRE DE L'ETUDE "PREDICT-PROM"

A. Population de l'étude

Au cours de la période d'inclusion de un an, 33 patientes présentant une RPM entre 22⁺⁰ SA et 31⁺⁶ SA ont accepté de participer à l'étude (Figure 3). 4 patientes ont refusé d'être incluses dans notre étude observationnelle. L'incidence de la RPM était estimée à 1,63 % pour 2236 naissances vivantes.

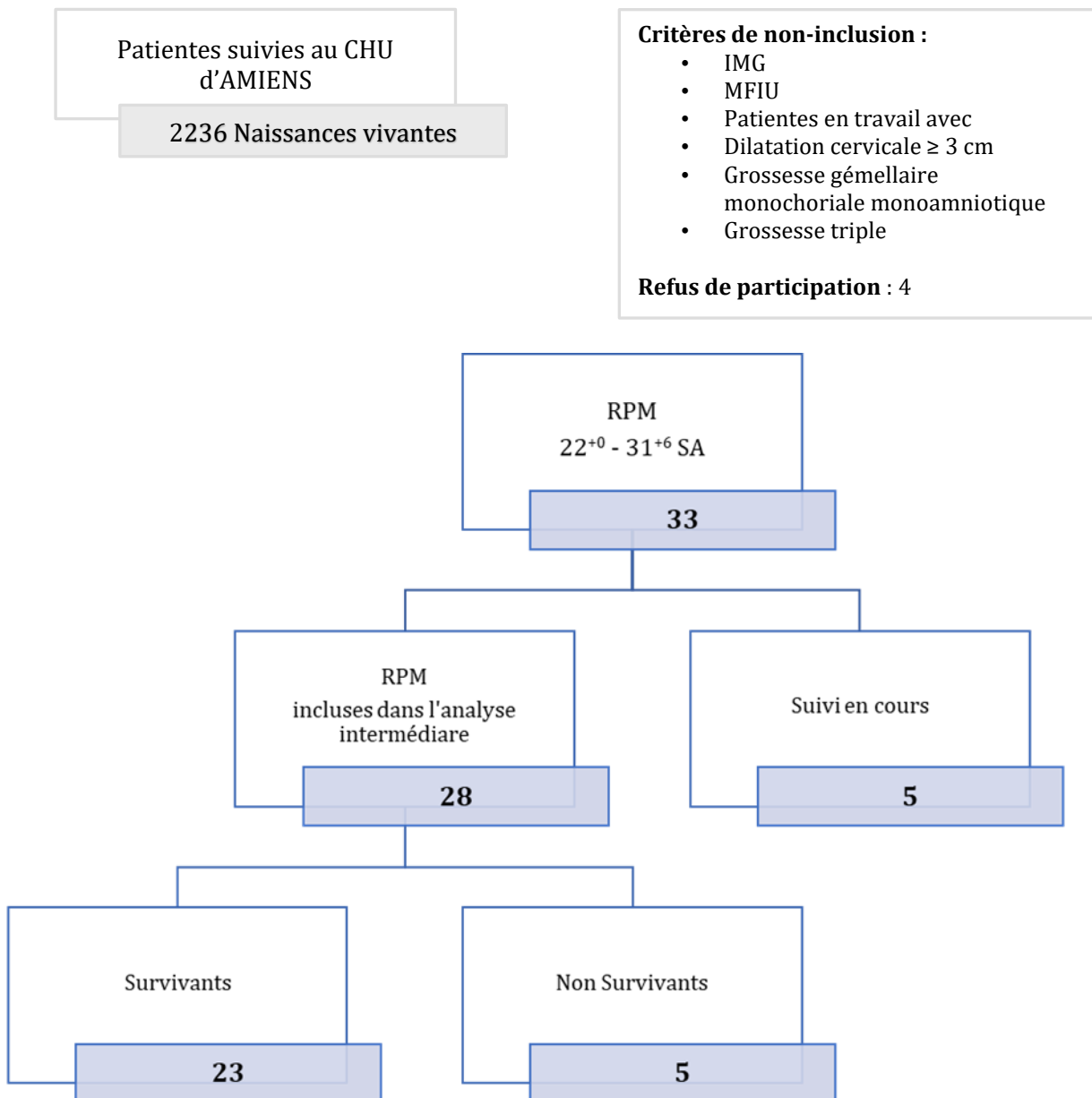


Figure 3 : Diagramme de la population de l'étude.

Ont été inclus dans notre analyse intermédiaire, 28 patientes et leurs nouveau-nés dont l'ensemble des données était complet avec une sortie d'hospitalisation effective au 6 juillet 2017. L'intervalle de latence entre la RPM et l'accouchement, ainsi que l'hospitalisation du nouveau-né après une RPM pouvant être longue notamment en cas d'accouchement très prématuré impliquait que 5 patientes n'ont pas pu être analysées dans nos résultats préliminaires.

Une RPM a été diagnostiquée chez respectivement 10 patientes (35,7 %) entre 22⁺⁰ SA et 27⁺⁶ SA et 18 patientes entre 28⁺⁰ SA et 31⁺⁶ SA (64,3 %). Les patientes étaient réparties en deux groupes en fonction du statut de l'enfant à la sortie d'hospitalisation : "Survivants" / "Non survivants". Chacun de ces groupes était lui-même subdivisé en deux selon l'âge gestationnel au moment de la RPM : "22⁺⁰-27⁺⁶ SA" / "28⁺⁰-31⁺⁶ SA". Le diagramme de flux concernant les 28 patientes incluses dans l'analyse intermédiaire est illustré en figure 4.

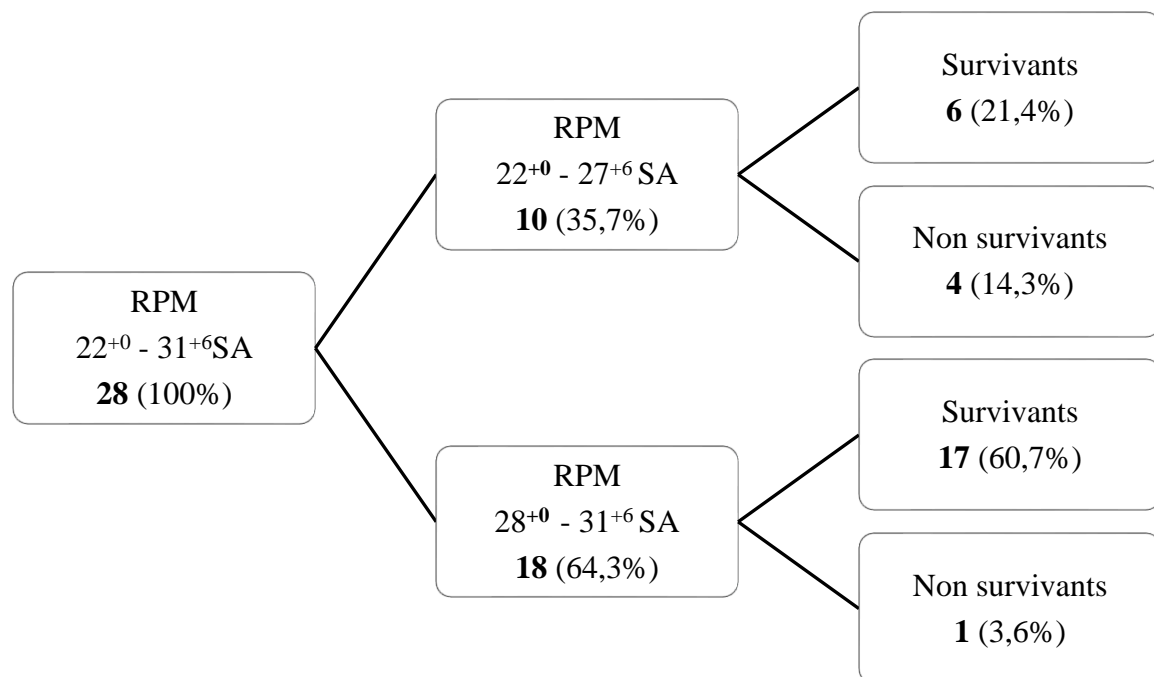


Figure 4 : Diagramme de flux des patientes incluses dans l'analyse intermédiaire.

B. Caractéristiques maternelles

Sur les 28 grossesses suivies, l'âge maternel moyen était de 30,9 ans (extrêmes : 20-45 ans, médiane : 31 ans). Dans 85,7% des cas soit 24 patientes, il s'agissait d'une grossesse monofoetale. Dans 4 cas (14,3 %), les patientes présentaient une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique avec une RPM sur le premier jumeau.

Concernant les données intégrées dans la formule statistique du score "Predict-PROM", l'âge gestationnel moyen au moment de la rupture était de 196,9 jours soit 27,7 SA +/- 2 jours (extrêmes : 22⁺⁵- 31⁺³ SA, médiane : 28 SA). La parité moyenne était de 1,32 (extrêmes : 0-6, médiane : 1). La mesure échographique de la grande citerne de liquide amniotique retrouvait une valeur moyenne à 23,5 mm (extrêmes : 0-80, médiane : 21 mm). Le prélèvement vaginal était positif à un germe pathogène identifié et retrouvait des polynucléaires neutrophiles dans 42,9 % des cas (12 patientes).

Une cure complète de corticoïdes a été réalisée pour 85,7 % des patientes et une injection de 12 mg de Bétaméthasone (Célèstene®) pour 14,3 %. Un traitement à visée neuroprotectrice par sulfate de magnésium en pré-partum immédiat était indiqué et a été réalisé dans 46,4 % des cas. En cas de circonstances de détresse maternelle ou fœtale nécessitant une extraction en grande urgence (< 30 minutes) ou d'accouchement très rapide, la réalisation de la corticothérapie prénatale et/ou du traitement par sulfate de magnésium n'a pas pu être effectuée. 82,2 % des patientes ont reçu un traitement tocolytique.

La répartition des critères maternels en fonction des sous-groupes "Survivants" et "Non-survivants" et de l'âge gestationnel au moment de la RPM est décrite dans le tableau 2. Les valeurs quantitatives sont présentées avec la valeur moyenne, ainsi que les valeurs minimales et maximales. Les valeurs qualitatives sont présentées sous forme de pourcentage.

	RPM entre 22 ⁺⁰ – 27 ⁺⁶ SA		RPM entre 28 ⁺⁰ – 31 ⁺⁶ SA	
	<i>Non Survivants</i> <i>n = 4</i>	<i>Survivants</i> <i>n = 6</i>	<i>Survivants</i> <i>n = 17</i>	<i>Non survivants</i> <i>n = 1</i>
Age maternel (Année)	24 (20-28)	30,5 (22-38)	33,12 (21-45)	25
Age gestationnel à la RPM (jours)	171,5 (163-180)	180 (159-195)	207,59 (197-291)	220
Parité	1,25 (0-3)	1 (0-2)	1,41 (0-6)	2
Singleton	4 (100%)	6 (100%)	13 (76,5%)	1
Grossesse gémellaire	0	0	4 (23,5%)	0
Prélèvement vaginal positif	2 (50%)	2 (33,3%)	7 (41,2%)	1
Grande citerne de liquide amniotique (mm)	28,5 (5-60)	12,17 (0-31)	26,26 (0-80)	25
ATCD de RPM ou MAP	2 (50%)	1 (16,7%)	3 (17,7%)	1
Corticothérapie prénatale				
Pas de corticothérapie prénatale	0	0	0	0
1 injection de Béthaméthasone (CELESTENE®)	1 (25%)	1 (16,7%)	2 (11,8%)	0
Cure complète avec 2 injection de Béthaméthasone (CELESTENE®)	3 (75%)	5 (83,3%)	15 (88,2%)	1
Tocolyse				
Pas de traitement tocolytique	2 (50%)	0	3 (17,6%)	0
Traitement par inhibiteurs calciques (Nicardipine LOXEN® / Nifédipine ADALATE®)	0	3 (50%)	7 (41,2%)	1
Atosiban TRACTOCILE®	2 (50%)	3 (50%)	7 (41,2%)	0
Traitement par Sulfate de Magnésium				
Traitement non indiqué	0	2 (33,3%)	5 (29,4%)	1
Pas de traitement neuroprotecteur	1 (25%)	2 (33,3%)	4 (23,5%)	0
Bolus	0	1 (16,7%)	0	0
Traitement de charge	3 (75%)	1 (16,7%)	8 (47,1%)	0
Geste invasif (Amniocentèse, biopsie de trophoblaste, foetoscopie...)	0	0	1 (5,9%)	0

Tableau 2 : Caractéristiques maternelles chez les patientes ayant présentées une RPM entre 22⁺⁰ – 31⁺⁶ SA.

C. Caractéristiques obstétricales

Le temps de latence moyen entre la RPM et l'accouchement était 16,9 jours (extrêmes : 0-86 jours). L'accouchement a eu lieu par voie basse et par césarienne dans respectivement 60,7 % et 39,3 % des cas. La répartition de la voie d'accouchement et l'indication en cas d'accouchement par voie haute sont illustrées par le diagramme circulaire suivant (Figure 4).

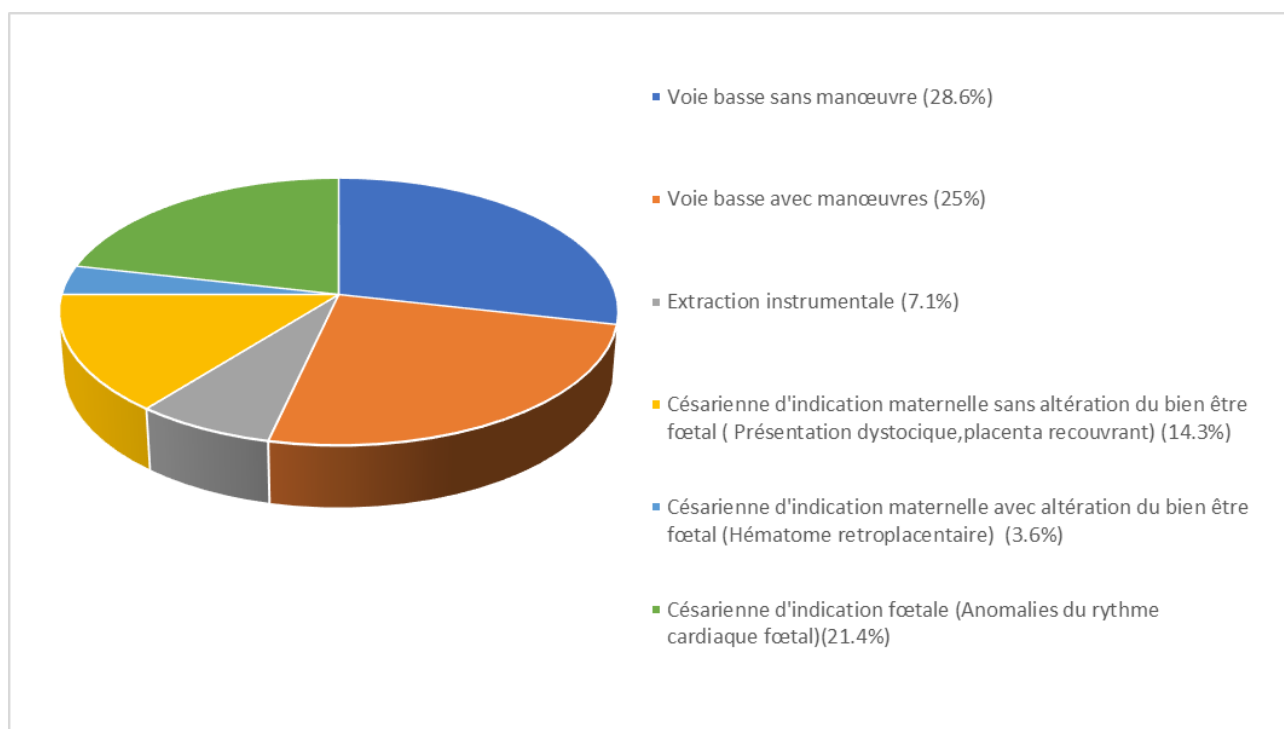


Figure 4 : Diagramme circulaire de la voie d'accouchement chez les patientes ayant présentées une RPM entre 22⁺⁰ – 31⁺⁶SA.

L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 213,9 jours soit 30⁺³ SA (extrêmes : 163-284 jours). 14 enfants étaient de sexe masculin, et 14 de sexe féminin (50 %). Le poids de naissance moyen était de 1560,8 grammes (extrêmes : 650-3390 grammes). Un cas de RPM post-amniocentèse a été recensé, avec un accouchement par voie basse à 36⁺³ SA d'un enfant de sexe masculin pesant 2795 grammes, sans complication notable.

La répartition des caractéristiques concernant l'accouchement et l'enfant à la naissance en fonction des sous-groupes "Survivants" et "Non-survivants" et l'âge gestationnel au moment de la RPM est rapportée dans le tableau 3. Les valeurs quantitatives sont présentées avec la

valeur moyenne, ainsi que les valeurs minimales et maximales. Les valeurs qualitatives sont présentées sous forme de pourcentage.

	RPM entre 22 – 27 ⁺⁶ SA		RPM entre 28– 31 ⁺⁶ SA	
	<i>Survivants n = 6</i>	<i>Non survivants n = 4</i>	<i>Survivants n = 17</i>	<i>Non survivants n = 1</i>
Terme de naissance (jours)	200,17 (163-241)	179,75 (172-192)	225,88 (206-284)	230
Intervalle de latence entre RPM et naissance (jours)	20,17 (1-50)	8,25 (0-20)	18,21 (0-86)	10
Voie d'accouchement				
Accouchement par voie basse spontané	1 (25%)	0	7 (41,2%)	0
Accouchement par voie basse avec manœuvres obstétricales	2 (50%)	3 (50%)	2 (11,8%)	0
Extraction instrumentale	0	1 (16,7%)	1 (5,8%)	0
Césarienne	1 (25%)	2 (33,3%)	7 (41,2%)	1
Sexe foetal				
Masculin	3 (75%)	3 (50 %)	8 (47,1%)	1
Féminin	1 (25%)	3 (50 %)	9 (52,9%)	0
Poids de naissance (grammes)	732,50 (650-910)	1337,50 (685-2520)	1827,53 (1160-3390)	1680
Température foetale à l'admission (°Celsius)	35,5 (35.2-36)	36,22 (34.8-37.8)	36,43 (35.8-37.0)	35,4
Base excess	-7,67 (-20,0 - -1,0)	-3 (-4,0 - - 2,0)	-5,73 (-10,0- -1,0)	-15
Ph artériel H0	7,31 (7,25-7,40)	7,31 (7,11-7,38)	7,27 (7,07-7,40)	7,37
Lactates H0 (mmol/L)	2,60 (1,60 – 3,90)	4,35 (1,8- 8,6)	4,07 (1,0-6,70)	2,20
Score de Apgar à 1 minutes	2,25 (0-5)	7,67 (4-10)	7,88 (2-10)	2
Score de Apgar à 5 minutes	4,75 (0-8)	6,67 (2-10)	8,82 (4-10)	2
Score de Apgar à 10 minutes	6 (0-9)	8,40 (6-10)	9,38 (7-10)	2

Tableau 3 : Caractéristiques obstétricales chez les patientes ayant présentées une RPM entre 22⁺⁰ – 31⁺⁶SA.

D. Mortalité périnatale

En cas de RPM avant 28 SA, 6 soit 60 % des enfants prématurés ont survécu (groupe "Survivants") et 4 soit 40 % sont décédés (groupe "Non survivants"). En cas de RPM entre 28⁺⁰-31⁺⁶ SA, le taux de survie était de 94,4 % avec 17 enfants dans le groupe "Survivants". Un cas de décès était survenu au 15^{ème} jour de vie suite à une RPM à 31⁺³ SA. L'enfant présentait des anomalies des extrémités avec des pieds bots bilatéraux, une attitude en griffe des mains et un faciès particulier. Les analyses génétiques sont actuellement en cours. Ainsi dans notre série, le taux de mortalité périnatale globale était de 17,8 %.

E. Morbidité néonatale

Parmi les nouveau-nés survivants après la survenue d'une RPM avant 28 SA, l'incidence des hémorragies intraventriculaires était de 66,7%, celle de l'entérocolite ulcéronécrosante de 16,7 %. Une oxygénodépendance nécessaire jusqu'au 28^{ème} jour de vie, témoin d'une dysplasie bronchopulmonaire était retrouvée dans 66,6 % des cas. Dans les cas de RPM entre 28⁺⁰-31⁺⁶ SA, l'incidence des complications liées à la prématurité restait faible.

La répartition des caractéristiques sur la prise en charge et les complications néonatales présentées au cours de l'hospitalisation chez les nouveau-nés du groupe "Survivants" est regroupée dans le tableau 4. Les valeurs qualitatives sont présentées sous forme de pourcentage.

	RPM entre 22 ⁺⁰ – 27 ⁺⁶ SA Survivants = 6	RPM entre 28 ⁺⁰ – 31 ⁺⁶ SA Survivants = 17
Amines vaso-actives	4 (66,6%)	6 (35,3%)
Remplissage vasculaire	4 (66,6%)	8 (47,1%)
Entérocolite ulcéronécrosante	1 (16,7%)	0
Morbidité neurologique		
Absence d'Hémorragie intra ventriculaire	2 (33,3%)	13 (76,5%)
Hémorragie intraventriculaire grade I-II	3 (50%)	4 (23,5%)
Hémorragie intraventriculaire grade III-IV	1 (16,7%)	0
Leucomalacie péri ventriculaire	0	2 (11,8%)
Morbidité respiratoire		
Oxygénodépendance à J28	4 (66,6%)	1 (5,9%)
Oxygénodépendance à 36 SA	0	0
Canal artériel persistant		
Non	4 (66,6%)	0
Traitement par AINS	1 (16,7%)	1 (5,9%)
Traitement par chirurgie après échec AINS	1 (16,7%)	0

Tableau 4 : Morbidité néonatale chez les patientes ayant présentées une RPM entre 22⁺⁰ – 31⁺⁶ SA.

F. Score "Predict-PROM"

La répartition des quatre paramètres du score en fonction des sous-groupes "Survivants" et "Non-survivants" en cas de RPM entre 22⁺⁰-31⁺⁶ SA est décrite dans le tableau 5.

	RPM entre 22 ⁺⁰ – 31 ⁺⁶ SA		
	<i>Non Survivants</i> <i>n = 5</i>	<i>Survivants</i> <i>n = 23</i>	<i>p</i>
Age gestationnel à la RPM (jours)	181,2 (163-220)	200,4 (159-219)	0,29
Parité	1,4 (0-3)	1,3 (0-6)	0,68
Prélèvement vaginal positif	3 (60%)	9 (39,1%)	0,62
Grande citerne de liquide amniotique (mm)	27,8 (5-60)	22,6 (0-80)	0,37

Tableau 5 : Critères antepartum du score prédictif de la mortalité périnatale en cas de RPM entre 22⁺⁰ – 31⁺⁶ SA.

L'âge gestationnel à la RPM moyen était inférieur de 19 jours dans le groupe "Non-Survivants", soit une différence d'environ 3 semaines. Le prélèvement vaginal était positif dans 60 % des cas dans le groupe "Non-Survivants". Concernant la parité et la mesure échographique grande citerne de liquide amniotique, nos résultats préliminaires ne permettaient pas d'observer une corrélation avec la survenue d'un décès périnatal. La mesure échographique de la grande citerne moyenne était de 27,8 mm dans le groupe "Non survivants" et de 22,6 mm dans le groupe "Survivants", correspondant à une quantité de liquide amniotique normale dans les deux groupes selon la méthode de Chamberlain *et al.* [34].

L'aire sous la courbe et son intervalle de confiance à 95% était de 0,63 (0,29-0,98) (Figure 5). La valeur seuil du score était de 11,79. La valeur seuil permettait de prédire un risque accru de décès si le score prédictif était supérieur à cette valeur. Cela signifiait qu'une valeur du score PROM supérieure à 11,79 était associée à un risque accru de décès. Le meilleur compromis sensibilité / spécificité permettait d'avoir une sensibilité de 60% et une spécificité de 83%. Le score PROM présentait une valeur prédictive positive de 43 % et une valeur prédictive négative de 90%.

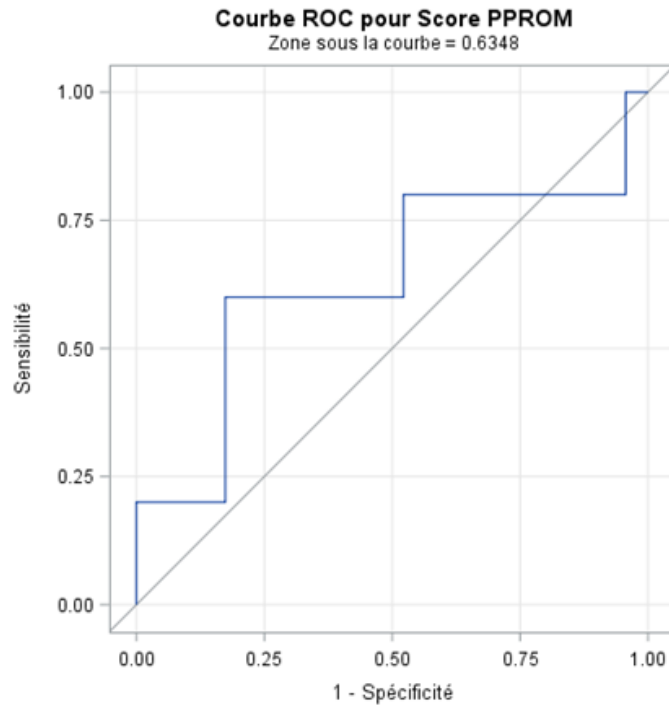


Figure 5 : Courbe ROC pour le score PROM évaluant les performances du modèle à 4 variables en terme de prédiction de décès périnatal.

VI. DISCUSSION

La RPM est à l'origine de mortalité et de morbidité périnatale en particulier quand elle survient avant 32 SA. L'élaboration d'un score pronostic au moment du diagnostic de la RPM constitue l'objectif final de notre travail.

A. Mortalité périnatale

Le taux de mortalité périnatale dans notre étude était de 17,8 %, reflétant les données publiées jusqu'alors. Il faut souligner que la comparaison des résultats concernant la mortalité peut être difficile à apprécier car les termes d'inclusion des études disponibles étaient très hétérogènes. Cependant, nos résultats étaient comparables avec d'autres séries de la littérature étudiant des RPM avant 32 SA. L'étude française de Paumier *et al.* qui considérait les RPM entre 16-32 SA rapportait une mortalité périnatale de 14,5% [31]. Farooqi *et al.* avaient également publié un taux de mortalité de 17 % dans une population de RPM avant 28 SA [35]. De même, le taux de mortalité périnatale était de 14 % dans la série de Acaia *et al.* [28]. Yu *et al.* montraient un taux de mortalité de 7,4 % sur une cohorte de 510 patientes présentant une RPM avant 34 SA [36]. Van der Heyden *et al.* observaient un taux de mortalité périnatale de 49 %, toutefois, ce travail concernait des cas de RPM entre 13-27 SA [37]. Les principales causes de décès rapportées dans la littérature étaient l'hypoplasie pulmonaire, le sepsis néonatal et l'hémorragie intraventriculaire sévère [28,36,38].

B. Evaluation de nos pratiques et limites

Le caractère monocentrique permettait d'assurer une gestion homogène des patientes présentant une RPM avant 32 SA, selon le protocole de soins du service. En effet, les 2 groupes étaient comparables. Ainsi, une cure complète de corticoïdes a été réalisée chez 85,7 % des patientes ce qui était en accord avec les objectifs fixés dans les situations à risques d'accouchement prématuré. En effet, les bénéfices de la corticothérapie sont démontrés dans la littérature avec notamment une réduction significative de la mortalité périnatale [39]. En dépit de l'absence de bénéfice démontré, 82,2 % des patientes ont reçu un traitement tocolytique. Cependant, un traitement tocolytique a très probablement été prescrit afin de permettre le transfert d'un centre hospitalier périphérique jusqu'à notre maternité de niveau III. Toutefois,

un traitement à visée neuroprotectrice par sulfate de magnésium chez les patientes en travail avant 32 SA a été réalisé dans uniquement la moitié des cas où il était indiqué. Nous pouvons, cependant, préciser que la prise en charge était similaire entre le groupe "Survivants" et "Non Survivants". L'administration d'une antibiothérapie maternelle prophylactique a été effectuée dans 100 % des cas.

C. Facteurs prédictifs de la mortalité périnatale

Dans la littérature, d'autres études ont également cherché à définir pendant la période anténatale des facteurs cliniques et paracliniques qui étaient pronostiques afin d'évaluer le devenir des nouveaux nés après une RPM. Lors de la création de notre modèle prédictif, les facteurs pronostiques établis et connus au diagnostic de la RPM étaient : l'âge gestationnel de la RPM, la parité, la quantité de liquide amniotique et le prélèvement vaginal.

1. *Age gestationnel au moment de la RPM*

L'âge gestationnel à la RPM est connu pour être un facteur prédictif important de la survie néonatale [28,37,38,40]. Dans notre travail, on constatait une nette corrélation avec une augmentation du taux de survie avec l'augmentation de l'âge gestationnel au moment de la RPM. De ce fait, le taux de survie était 40 % en cas de RPM entre 22-27⁺⁶ SA, contre 94,4 % en cas de RPM entre 28-31⁺⁶ SA. L'âge gestationnel moyen était de 19 jours de plus dans le groupe "Survivants" soit une différence d'environ 3 semaines.

Paumier *et al.* montraient également que le terme de RPM était un facteur pronostique important des chances de survie en analyse univariée et multivariée ($p < 0,0001$). Chaque semaine de grossesse supplémentaire, à compter de la date de la RPM réduisait de 38 % la mortalité du nouveau-né [31]. L'âge gestationnel au moment de la RPM constituait également un facteur prédictif de la survie néonatale dans les séries de Acaia *et al.* ($p = 0,019$), Yu *et al.* ($p < 0,001$) et Van der Heyden *et al.* ($p < 0,05$) [28,36,37].

Par contre, Esteves *et al.* rapportaient l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance comme facteur prédictif de la mortalité néonatale en cas de RPM entre 18-28 SA ($p = 0,01$) [41]. Il s'agissait cependant d'une étude rétrospective effectuée au Brésil avec un faible effectif (69 cas).

Il faut ajouter que notre étude "Predict-PROM" a pour objectif d'établir un pronostic lorsque survient la RPM afin d'aider l'équipe soignante à conseiller et renseigner au mieux les parents dès l'admission en hospitalisation. Ainsi, le terme de naissance a peu de valeur pour répondre à notre but car il ne peut pas être connu au moment de la RPM.

2. *Prélèvement vaginal*

Pour notre part, le prélèvement vaginal positif avait été identifié comme influençant le pronostic. Nos résultats préliminaires retrouvaient un prélèvement vaginal positif dans 60% des cas chez les nouveau-nés "Non Survivants" contre 39,1% dans le groupe "Survivants". L'étude de Van der Heyden *et al.* démontraient également que le prélèvement vaginal positif était un des facteurs associé à une augmentation de la mortalité périnatale [37].

D'une part, il est démontré qu'une infection du tractus génital peut être à l'origine de la RPM. Les germes identifiés étaient ceux de la vaginose bactérienne, Streptocoque B, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Staphylocoque doré et Trichomonas vaginalis [42]. Les mécanismes par lesquels l'infection vaginale prédispose à la RPM étaient multiples, notamment par des mécanismes d'activation des cytokines pro-inflammatoires, des prostaglandines, des métalloprotéases au niveau des membranes amniotiques [6,43]. D'autre part, Kacerovsky *et al.* avaient démontré que la présence de bactéries pathogènes au niveau du tractus génital chez les patientes présentant une RPM était associée à une forte réponse inflammatoire notamment au niveau du col de l'utérus et une augmentation du taux d'invasion microbienne au niveau de la cavité amniotique [44]. Cependant, Homer *et al.* ne montraient pas de recrudescence de la chorioamniotite en cas de présence d'un germe pathogène dans le prélèvement vaginal effectué à l'admission. En revanche, en cas de chorioamniotite, 70% des germes identifiés étaient présents sur les prélèvements bactériologiques effectués en anténatal [42]. Deux méta-analyses en 1998 et 2010 démontraient le bénéfice d'une antibiothérapie prophylactique maternelle en cas de RPM en terme de diminution des infections néonatales et de la morbidité néonatale [45,46]. Ainsi, il convient de traiter une infection vaginale pour contribuer à améliorer les résultats néonataux.

3. Parité

Dans l'étude préliminaire permettant l'élaboration du score à partir de 107 patientes, il avait été observé que la primiparité était associée à un risque accru de décès néonatal (OR = 0,55 ; IC_{95%} 0,33-0,91). Nos résultats préliminaires ne permettaient pas d'observer de corrélation entre la parité et la survenue d'un décès néonatal. En effet, la parité moyenne était identique entre les deux groupes. On peut noter que Homer *et al.* avaient identifié la gestité comme paramètre influençant le pronostic sur une série rétrospective incluant 40 patientes. Dans ce travail, les patientes primigestes étaient plus exposées à un décès périnatal (OR = 5,6 ; IC_{95%} 0,99-36,59) [42]. La gestité et la parité sont des facteurs indépendants isolés semblant influencer le pronostic mais cela doit être démontré par des études complémentaires.

4. Evaluation échographique de la quantité de liquide amniotique

Dans la littérature, la mesure de la quantité de liquide amniotique constitue un paramètre dans l'évaluation du bien-être fœtal. Dans leur revue de la littérature, Sim *et al.* rapportaient l'association entre l'oligoamnios sévère et l'augmentation de la mortalité périnatale en cas de RPM au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse [18]. Cependant, comme dans l'étude de Paumier *et al.* nos résultats préliminaires sur notre série prospective ne permettaient pas d'observer cette corrélation. On peut noter que nos deux groupes étaient similaires avec une grande citerne de liquide amniotique supérieure à 2 cm, correspondant à une quantité de liquide amniotique normale selon Chamberlain *et al.* [34].

Dans la littérature, la quantité de liquide amniotique est constamment corrélée à la survie des enfants avec un taux de survie périnatale de 85 % vs 9,9 % en cas d'oligoamnios pour Hadi *et al.* (p < 0,01), confirmé par Xiao *et al.* (80% vs 30,8 % ; p < 0,01) et Muris *et al.* [40,47,48]. Souza *et al.* avaient noté une fréquence plus élevée de mortalité néonatale précoce lorsque l'oligoamnios était considéré comme sévère (défini par une mesure échographique de la grande citerne de liquide amniotique < 3 cm) [49]. D'autres études confirmaient que les résultats néonataux étaient défavorables lorsque la grande citerne de liquide amniotique était inférieure à 3 cm en échographie [25-27]. Strorness-Bliss *et al.* comparaient le devenir de deux groupes de patientes : avec une grande citerne de liquide amniotique ≥ 1 cm et < 1 cm. Dans cette étude, la survie était sept fois plus élevée en cas chez les patientes avec une grande citerne de liquide amniotique ≥ 1 cm par rapport aux femmes présentant un oligoamnios sévère (<1 cm) (60% VS

8,3%, $p = 0,02$). De plus, le second groupe avec un oligoamnios était associé à un terme de naissance plus précoce (23 SA vs 27,5 SA, $p = 0,07$) [50].

Ces taux élevés de mortalité étaient liés à la plus grande fréquence de survenue d'une hypoplasie pulmonaire en cas d'oligoamnios. En effet, le développement du poumon fœtal nécessitait une quantité de liquide amniotique adéquate. Il se produit en cinq phases : embryonnaire, pseudo-glandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire. La phase canaliculaire qui se produit entre 16 et 28 SA constitue une étape capitale pour le développement des bronchioles terminales et des pneumocytes de type II [46]. Le surfactant, une phospholipoteine facilitant l'expansion alvéolaire et les échanges gazeux, est produit par les pneumocytes de type II dès 24 SA. L'oligoamnios est responsable d'une réduction du nombre d'alvéoles et de pneumocytes de type II et d'une altération de la résistance vasculaire pulmonaire.

De même, Ekin *et al.* retrouvaient que l'oligoamnios après une RPM était associé avec un intervalle de latence plus court, un taux plus élevé de chorioamnionite clinique [51]. Hadi *et al.* retrouvaient également une fréquence plus élevée de chorioamnionite (69,2 % vs 24,1 % ; $p < 0,01$) parmi les enfants nés vivants entre 26 et 34 SA dont la grossesse a été compliquée par un oligoamnios sévère après une RPM [47]. Ces éléments expliquaient également les résultats néonataux plus défavorables notamment en terme de survie en cas d'oligoamnios sévère. Il faut cependant noter que la définition de l'oligoamnios sévère pouvait être variable entre les études.

Nos résultats étaient encourageants, l'inclusion d'un nombre plus important de patientes présentant une RPM avant 32 SA est indispensable afin de démontrer la corrélation de chacun des paramètres de notre score avec la mortalité périnatale.

5. *Autres facteurs prédictifs rapportés dans la littérature*

Dans leur revue de littérature, Sim *et al.* rapportaient notamment comme facteur prédictif de la survie néonatale un intervalle de latence long entre la RPM et l'accouchement, une CRP < 1 mg/dl dans les 24 heures suivant l'admission [18].

- Intervalle de latence entre la RPM et l'accouchement

Comme le terme de naissance, il est important de souligner que l'intervalle entre la RPM et l'accouchement ne peut pas être connu à l'admission de la patiente. Ainsi, l'avantage de notre score est qu'il repose uniquement sur des paramètres connus dès la RPM. En effet, l'objectif est d'apporter les conseils adéquats en ce qui concerne le pronostic au cours de l'hospitalisation dans le service de grossesse pathologique et non au moment de la naissance.

De plus, l'impact du délai de latence entre la RPM et l'accouchement sur la mortalité périnatale est discuté. Dans notre série, le délai de latence moyen était de 16,9 jours. Il est connu que de nombreux facteurs ont un impact sur le délai de latence notamment l'oligoamnios, le nombre de fœtus et les complications de la grossesse comme l'infection intra-amniotique et la mise en travail [2]. Walker *et al.* ont rapporté que la RPM d'une durée supérieure à 28 jours était associée à un risque accru de décès et de morbidité [52]. Cependant, l'étude EPIPAGE 2 a montré qu'une période de latence prolongée n'aggravait pas le pronostic néonatal [53]. L'étude DOMINOS, étude prospective concernant les patientes avec une RPM entre 24 SA et 33⁺⁶ SA montrait une augmentation du taux de mortalité chez les nouveau-nés avec une courte période de latence inférieure à 48 heures avant 30 SA (16,3% versus 7,3%, $p < 0,001$). Inversement, un délai de latence inférieur à 48 heures après 30 SA était associé à une diminution du taux de mortalité [27].

- Taux sanguin de CRP

Un taux sanguin de CRP < 1 mg / dl dans les 24 heures suivant l'admission était également rapporté comme un paramètre prédictif de la survie néonatale ($p=0,042$) par Acaia *et al.* En effet, cette étude rapportait une corrélation positive entre la chorioamniotite clinique et histologique avec une élévation du marqueur de l'inflammation (CRP > 1 mg/dl à l'admission) [28]. De même, Homer *et al.* avaient identifié que la valeur de la CRP > 6 mg/l à l'admission était associée à une augmentation du risque de décès périnatal (OR=4,3 ; IC 95 % 0,99-22,1) [42]. Cependant, il s'agissait de 2 séries avec des effectifs moindre en comparaison avec notre étude rétrospective ayant permis la création du score "Predict-PROM". Dans ce travail, l'analyse univariée ne retrouvait pas la CRP en tant que facteur prédictif de la mortalité périnatale. Par conséquent, le taux sanguin de CRP n'avait pas été inclus parmi les paramètres de notre modèle.

6. Scores prédictifs existants

Des études rétrospectives aboutissant à la création d'un score prédictif sont rapportées dans la littérature. Acaia *et al.* retrouvaient 4 variables prédictives de la survie néonatale comprenant : la RPM secondaire à une amniocentèse, l'âge gestationnel à la RPM, le taux sanguin de CRP < 1 mg/l à l'admission et l'oligoamnios avec une grande citerne < 2cm. Un score prédictif a été obtenu avec une aire sous la courbe de 0,70 IC_{95%} : (0,59-0,82) p 0,001 [28]. Notre score "Predict-PROM" présentait une meilleure capacité prédictive puisque l'aire sous la courbe était de 0,88 IC_{95%} (0,81-0,95) p < 0,0001. De plus, notre analyse comportait un effectif plus important avec 22 patientes supplémentaires [28]. Selon les mêmes modalités, Van der Heyden *et al.* ont été également capables de construire un modèle prédictif reposant sur 4 paramètres : l'âge gestationnel à la RPM, l'intervalle de latence entre la RPM et l'accouchement, le prélèvement vaginal, et l'utilisation des antibiotiques à l'admission. Malgré une performance prédictive correcte, l'impact pratique de ce score était moindre car l'intervalle de latence n'était pas connu lors de la RPM mais uniquement à l'accouchement [37].

Ainsi, des modèles pronostiques ont été développés mais peu ont leur performance prédictive validée sur une nouvelle cohorte. Dans le but de pouvoir utiliser notre modèle prédictif, une étude de validation était primordiale. De plus, nos résultats étaient prometteurs et concordants avec les données de la littérature encourageant à poursuivre ce travail.

D. Perspectives

Nous avons préalablement établi lors de la rédaction du protocole de recherche de l'étude "Predict-PROM" que, sous l'hypothèse d'une sensibilité/spécificité attendue de 80%, l'observation de 60 décès parmi les RPM permettrait de conclure. Il avait été établi que 160 patientes au moins devront participer à cette étude.

Actuellement, aucun progrès dans le domaine de la médecine ne peut être fait sans la recherche clinique. Cependant, élaborer et mettre en place une recherche clinique est une procédure complexe. Ce processus est long, entre l'idée initiale du projet et la première inclusion, il faut compter un délai minimum de 12 mois, auquel il faut ajouter la durée de l'étude.

La mise en place d'une étude multicentrique notamment avec les CHU de Rouen et Caen permettrait d'atteindre cet objectif et un effectif suffisant pour valider le score prédictif PROM. Les démarches sont actuellement en cours afin de finaliser l'inclusion de ces deux centres. Le protocole de recherche étant rédigé, il est nécessaire d'obtenir l'accord des chefs de services de gynécologie-obstétrique des centres participants à l'étude. Un attaché de recherche clinique ou un médecin-investigateur doit être attaché dans chaque centre afin d'effectuer l'inclusion des patientes et de recueillir les données maternelles, obstétricales, néonatales. Le formulaire d'information et le consentement doivent être remis et signés à chaque nouvelle inclusion.

Afin d'optimiser le recueil des données notamment dans le cadre d'un projet de recherche multicentrique, il a été nécessaire de créer un e-CRF (Case Report Form) ou cahier d'observation électronique. La saisie des données sur e-CRF va permettre d'accélérer et de simplifier le recueil, la validation et le traitement des données mais également d'améliorer la qualité des données par des contrôles. Le contrôle de la cohérence des données est maintenant basé sur l'exécution de *queries* directement dans l'e-CRF, alertant sur la saisie de données erronées, incohérentes ou manquantes, au moyen de différents signaux d'alerte. L'e-CRF va permettre un accès restreint aux données (accès par mot de passe) et donc garantir la confidentialité et la sécurité. Il va permettre également de centraliser toutes les données, et ainsi faciliter leur traitement par le promoteur.

De même, afin de faciliter l'adhésion d'autres centres, les données demandées ont été simplifiées afin de ne sélectionner que les variables indispensables et pertinentes cliniquement. La facilité d'utilisation était une de nos priorités. Les 4 pages constituant l'e-CRF de l'étude "Predict-PROM" sont présentées dans l'annexe 4.

VII. CONCLUSION

Complicant 2 à 4 % des grossesses, la RPM se trouve impliquée dans environ 30 % des accouchements prématurés. La RPM est responsable de 18 à 20 % des décès périnataux. Au cours de notre étude, le taux de mortalité globale était de 17,8% en cas de RPM entre 22-31⁺⁶ SA.

L'objectif de ce travail était de présenter l'élaboration, la mise en place et les résultats préliminaires de l'étude "Predict-PROM", dont le but est de valider un score pronostique reposant sur des données cliniques et paracliniques, présentes dès la RPM. Ainsi, l'élaboration de critères pronostiques permet de partager avec les futurs parents des informations objectives en complément des autres informations cliniques pertinentes, de l'intuition du clinicien et des recommandations professionnelles. Evidemment, le score est un outil qui doit être intégré dans un faisceau d'arguments afin de moduler le pronostic et de conseiller au mieux les futurs parents.

En raison de la fréquence de la RPM au cours du 2ème trimestre de la grossesse qui est faible et à la suite de nos premiers résultats encourageants, la poursuite des inclusions et la mise en place d'une étude multicentrique intégrant d'autres maternités de niveau III permettra d'évaluer les performances prédictives du score.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet* 2008;371:75–84.
2. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:11–22.
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178–193.
4. Ye G, Jiang Z, Lu S, Le Y. Premature infants born after preterm premature rupture of membranes with 24–34 weeks of gestation: a study of factors influencing length of neonatal intensive care unit stay. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:960–965.
5. Blanchon L, Accoceberry M, Belville C, Delabaere A, Prat C, Lemery D, Sapin V, Gallot D. Rupture des membranes : physiopathologie, diagnostic, conséquences et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42, 105-116
6. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500–1507.
7. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection. *J Clin Invest* 1990;85:1392.
8. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2016;127:39-51.
9. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Libr* 2011 (consulté 15 juillet 2017)
Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007062>.

10. Lorthe E, Goffinet F, Marret S, Vayssiere C, Flamant C, Quere M, Benhammou V, Ancel PY, Kayem G. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:212
11. Van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:124–129.
12. Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. *Seminars in perinatology*. 1996;20:375–380.
13. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:209–216.
14. Recommandations de bonne pratique : rupture prématurée des membranes. Site Web du CNGOF – Collège national des gynécologues et obstétriciens français [en ligne], 1999 (consulté le 15 juillet 2017) Disponible sur Internet : www.cngof.asso.fr/.
15. Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Dev Disabil Res Rev* 2002;8:46–50.
16. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112:4–9.
17. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194–202.

18. Sim WH, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *J Perinat Med* 2017;45:29–44.
19. Van Teeffelen AS, Van der Ham DP, Willekes C, Al Nasiry S, Nijhuis JG, Van Kuijk S, Schuyt E, Muldern T, Franssen M, Oepkes D, Jansen F, Woiski M, Bekker M, Bax C, Porath M, WM de Laat M, W Mol B, Pajkrt E. Midtrimester preterm prelabour rupture of membranes (PROM): expectant management or amnioinfusion for improving perinatal outcomes (PROMEXIL–III trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:128.
20. Ravelli AC, Schaaf JM, Mol BWJ, Tamminga P, Eskes M, Van der Post JA, Abu-Hanna A. Antenatal prediction of neonatal mortality in very premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176:126–131.
21. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338:375.
22. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 2009;338:606.
23. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 (consulté le 15 juillet 2017) Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004735.pub3>
24. Huang S, Qi HB, Li L. Residue amniotic fluid volume after preterm premature rupture of membranes and maternal-fetal outcome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009;44:726–730.
25. Ernest JM. Neonatal consequences of preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:827–831.

26. Tavassoli F, Ghasemi M, Mohamadzade A, Sharifian J. Survey of pregnancy outcome in preterm premature rupture of membranes with amniotic fluid index < 5 and ≥ 5 . *Oman Med J* 2010;25:118–23.
27. Pasquier J-C, Picaud J-C, Rabilloud M, Claris O, Ecochard R, Moret S, Mellier G. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:18–23.
28. Acaia B, Crovetto F, Ossola MW, Nozza S, Baffero GM, Somigliana E, Pietransanta C, Pagni L, Mosca F, Fedele L. Predictive factors for neonatal survival in women with periviable preterm rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1628–34.
29. Hunter TJ, Byrnes MJ, Nathan E, Gill A, Pennell CE. Factors influencing survival in pre-viable preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1755–1761.
30. Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed* 2008;93:207–211.
31. Paumier A, Gras-Leguen C, Branger B, Boog G, Roze JC, Philippe HJ, Winer N. Premature rupture of membranes before 32 weeks of gestation: prenatal prognosis factors. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;36:748–756.
32. Chaleur et al Chauleur C, Rochigneux S, Seffert P, Chere G, Billiemaz K, Collet F. Neonatal outcomes and four year follow-up after spontaneous or iatrogenic preterm prelabor rupture of membranes before 24 weeks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinava* 2009;88:801-806
33. Ronzino-Dubost V, Sananès N, Lavaux T, Youssef C, Gaudineau A, Lecointre L, Langer B. Évaluation de l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic de chorioamniotite dans

les ruptures prématurées des membranes. Étude prospective observationnelle. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2016;45:745–53.

34. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:245–249.
35. Farooqi A, Hagglof B, Seclin G, Serenius F. Impact at age eleven years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm 2011;127:1247-1257
36. Yu H, Wang X, Gao H, You Y, Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends* 2015;9:35–41.
37. Van der Heyden JL, Van der Ham DP, Van Kuijk S, Notten KJ, Janssen T, Nijhuis JG, Willekes C, Porath M, Van der Post JA, Halbertsma F, Mol BW, Pajkrt E. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:125–130.
38. Al-Riyami N, Al-Shezawi F, Al-Ruheili I, Al-Dughhaishi T, Al-Khabori M. Perinatal outcome in pregnancies with extreme preterm premature rupture of membranes (Mid-Trimester PROM). *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13:51.
39. Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, Ehrenkranz AR, Donovang F. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:269–274.
40. Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131:163–168.

41. Esteves JS, de Sá RAM, de Carvalho PRN, Coca Velarde LG. Neonatal outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PROM) between 18 and 26 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1108–1112.
42. Homer L, Bernard C, Collet M. Prise en charge et issues des grossesses compliquées d'une rupture prématurée des membranes avant 26 semaines d'aménorrhée. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2014;42:71–77.
43. Stuart EL, Evans GS, Lin YS, Powers HJ. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membranerupture in women. *Biol Reprod* 2005;72:230–235.
44. Kacerovsky M, Skogstrand K, Hougaard D, Khatibi A, Jacobsson B. Intraamniotic inflammatory response to bacteria: analysis of multiple amniotic fluid proteins in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Journal of Matern Fetal and Neonatal Medicine* 2012;25:2014-2019
45. Mercer BM. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:461–468.
46. Kenyon S, Bouvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (consulté le 15 juillet 2017) Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001058.pub2/full>
47. Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1139–1144.
48. Xiao ZH, André P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;90:67–71.

49. Souza ASR, Patriota AF, Guerra GV de QL, Melo BCP de. Evaluation of perinatal outcomes in pregnant women with preterm premature rupture of membranes. *Rev Assoc Médica Bras.* 2016;62:269–275.
50. Storness-Bliss C, Metcalfe A, Simrose R, Wilson RD, Cooper SL. Correlation of residual amniotic fluid and perinatal outcomes in periviable preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34:154–158.
51. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Uyar I, Gulhan I. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:449–455.
52. Walker MW, Picklesimer AH, Clark RH, Spitzer AR, Garite TJ. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol.* 2014;34:669–672.
53. Lortie E, Ancel P-Y, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, Sentilhes MD, Arnaud C, Carbonne B, Debillon T, Delorme P, D'Ercole C, Dreyfus M, Lebeaux C, Galimard JE, Vayssiere C, Winer N, Foix l'Helias L, Goffinet F, Kayem G. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 2017;212:37-43.

IX. ANNEXES

A. ANNEXE 1: **Predictive neonatal mortality score for women with premature rupture of membranes after 22 to 27 weeks of gestation**, article original accepté à publication dans *The Journal of maternal-fetal neonatal medicine*.



A predictive neonatal mortality score for women with premature rupture of membranes after 22 to 27 weeks of gestation

Journal:	<i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i>
Manuscript ID	DJMF-2017-0842.R1
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	28-Aug-2017
Complete List of Authors:	Toukam, Michèle-eve; Hôpital Robert Ballanger, Département de Gynécologie-obstétrique, Pôle Femme-enfant LUISIN, Marion; CHU Amiens, Service de gynécologie-obstétrique, pôle femme couple enfant Chevreau, Julien; Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Pôle Femme-Couple-Enfant; INSERM UMR 1105, GRAMFC Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale Lanta-delmas, Ségolène; CHU Amiens, Service de gynécologie-obstétrique, Pôle Femme-Couple-Enfant Gondry, Jean; Gynécologie-Obstétrique, Pôle Femme-Couple-Enfant, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens; INSERM UMR 1105, GRAMFC Tourneux, Pierre; CHU Amiens, Médecine Néonatale et Réanimation Pédiatrique, Pôle Femme-Couple-Enfant; UFR Médecine, UPJV, PériTox UMI 01 INERIS
Keywords:	preterm infant, premature rupture of membranes, amniotic fluid index, outcome, vaginal culture

Abstract

Objective: Premature rupture of the membranes (PROM) remains a leading cause of neonatal morbidity. The objectives of the present study were to analyse the outcomes of pregnancies complicated by PROM between 22 and 27⁺⁶ weeks of gestation (WG) and to study antepartum risk factors that might predict neonatal death.

Patients and methods: One hundred and seven pregnancies were analyzed over a three-year period in a tertiary maternity hospital. The collected maternal and neonatal data were used to model and predict the outcome of PROM.

Results: Prevalence of PROM (for live births) was 0.98%, and the overall survival rate was 59.8%. From preselected candidate variables, gestational age (GA) at PROM ($p=0.0002$), a positive vaginal culture for pathogenic bacteria ($p=0.01$), primiparity ($p=0.02$), and the quantity of amniotic fluid ($p=0.03$) were included in a multivariable logistic regression analysis.

The corresponding adjusted odds ratios [95% confidence interval] were respectively 0.91 [0.87–0.96], 11.08 [1.65–74.42], 0.55 [0.33–0.91], and 0.97 [0.95–0.99]. These parameters were used to build a predictive score for neonatal death.

Conclusion: The survival rate after PROM at 22 to 27⁺⁶ weeks of gestation was 59.8%. Our predictive model (built using multivariable logistic regression) may be of value for obstetricians and neonatologists counselling couples after PROM.

B. ANNEXE 2 : Autorisation de la Sous-commission d'évaluation des recherches non-interventionnelles.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES NORD-OUEST II

Agréé par arrêté ministériel en date du 31/05/2012
Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé de la région de Picardie en date du 01/10/2015.
C.H.U. - Bât. Pharmacie - 1^{er} étage - Place Victor Pauchet - - 80054 AMIENS Cedex 1
Secrétariat : ☎ 03 22 66 85 43 - 📠 03 22 66 86 26 - e-mail cpp.nordouest2@chu-amiens.fr

SOUS-COMMISSION D'EVALUATION DES RECHERCHES NON-INTERVENTIONNELLES

Président : M. BOURGUEIL
Vice-président : M. le Dr DESCHASSE
Mme le Dr BENZINEB
Mme DEPRET-ROHMER
M. le Dr ESPEJO FLORES
M. le Dr HERMANT
M. le Dr KRIM

Amiens, le - 6 JUIL. 2016

Monsieur Arnaud COLLIN
Direction de la délégation à la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU - Place V. Pauchet
80054 AMIENS Cedex 1
A l'attention de Mme L. DESJARDINS (chef de projet)

Copie à

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX
Service de réanimation et soins continus pédiatriques
CHU Amiens Picardie - Site sud
D 408
80054 AMIENS Cedex 1

N/Réf. : TB/LR/2016-37

Titre de l'étude : «Score anténatal prédictif de la mortalité périnatale dans les ruptures prématurées des membranes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhées».

Monsieur,

Afin de répondre aux souhaits de la sous-commission d'évaluation des recherches non interventionnelles du CPP Nord-Ouest II, suite à l'examen de votre dossier lors de la réunion du 31 mars 2016, vous avez adressé le 20 juin 2016 un complément d'informations concernant le dossier cité en objet.

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint un exemplaire de l'avis favorable.

Toutefois, quelques corrections sont encore à apporter à la lettre d'information :

- « Mme Marion LUISIN, interne, vous propose... »
- la numérotation des § est à revoir,
- le § 2 « quel est l'objectif de cette recherche » pourrait être ainsi rédigé « ... trouver et valider un score plus représentatif dans certaines situations afin d'accompagner au mieux... »,
- « ...la Sous-commission d'évaluation des recherches non-interventionnelles a émis un avis... ».

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président de la sous-commission
d'évaluation des recherches non interventionnelles,



Thierry BOURGUEIL.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES NORD-OUEST II

Agréé par arrêté ministériel en date du 31/05/2012

Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé de la région de Picardie en date du 01/10/2015

C.H.U. - Place Victor Pauchet - Bât. Pharmacie - 1^{er} étage - 80054 AMIENS Cedex 1

Secrétariat : ☎ 03 22 66 85 43 - 📠 03 22 66 86 26 - e-mail cpp.nordouest2@chu-amiens.fr

SOUS-COMMISSION D'ÉVALUATION DES RECHERCHES NON-INTERVENTIONNELLES

Président : M. BOURGUEIL

Vice-président : M. le Dr DESCHASSE

Mme le Dr BENZINEB

Mme DEPRET-ROHMER

M. le Dr ESPEJO FLORES

M. le Dr HERMANT

M. le Dr KRIM

A votre demande et dans le cadre d'une possible publication dans une revue scientifique à comité de lecture, la sous-commission pluridisciplinaire d'évaluation des recherches non interventionnelles, constituée de membres disposant de toute l'expertise et l'indépendance voulues pour évaluer les projets soumis, a étudié votre protocole, intitulé : «Score anténatal prédictif de la mortalité périnatale dans les ruptures prématurées des membranes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée» (Version 1 du 01/06/2016).

Ce protocole n'a pas posé de problème scientifique ou éthique.

Conformément à la réglementation française, la classification en recherche non interventionnelle reste de votre responsabilité. Cette classification n'implique aucun avis délibératif d'un Comité de Protection des Personnes.

Fait à Amiens, le - 6 JUL. 2016

Le Président de la sous-commission
d'évaluation des recherches non interventionnelles,



Thierry BOURGUEIL.

**FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE
RECHERCHE NON-INTERVENTIONNELLE**

Titre de l'étude :	<u>Score anténatal prédictif dans les ruptures prématurées des membranes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée.</u>
Protocole No : TB/LR/2016-37	
<u>Promoteur :</u> CHU d'Amiens Place Victor Pauchet 80054 Amiens Cedex 1	<u>Investigateur coordonnateur :</u> <i>Professeur TOURNEUX Pierre</i> <i>Professeur GONDRY Jean</i>
INVESTIGATEUR en charge du patient :	

Madame, vous avez été prise en charge au CHU d'AMIENS pour une rupture prématurée de la poche des eaux survenue entre 22⁺⁰ et 31⁺⁶ semaines d'aménorrhée (SA). Madame Marion LUISIN, interne vous propose de participer à une recherche non interventionnelle dont le CHU d'Amiens est le promoteur.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à lui poser toutes les questions que vous jugerez utiles, avant de prendre une décision.

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. Votre refus de participation n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués dans le cadre de votre prise en charge.

1. Pourquoi cette recherche ?

La rupture prématurée de la poche des eaux avant 32 semaines d'aménorrhée est une complication rare de la grossesse.

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

Pour chaque patiente présentant une rupture prématurée des membranes entre 22⁺⁰ et 31⁺⁶ SA incluses, on calcule un score dans les 48 heures suivant l'hospitalisation

Notre objectif est de trouver et valider un score plus représentatif dans certaines situations pour que l'équipe médicale puisse accompagner au mieux les futurs parents.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

Il s'agit d'une étude réalisée au CHU d'AMIENS.

Les données sont recueillies sous forme de questionnaire à remplir par le médecin en charge de votre dossier et sont anonymes.

4. Qui peut participer ?

Les femmes enceintes qui présentent une rupture prématurée des membranes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée.

5. Que vous demandera-t-on ?

Cette étude est une recherche non interventionnelle pour laquelle la sous-commission d'évaluation des recherches non-interventionnelles a émis un avis favorable le 06/07/2016.

Ce type d'étude est encadré par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part, vos données seront codifiées et utilisées pour les besoins de la recherche.

6. Quels sont vos droits ?

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHU d'Amiens vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche. Ces données seront traitées de manière confidentielle et codifiées par un identifiant numérique et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé française.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité, le Professeur TOURNEUX (Réanimation et Soins Continus Pédiatriques, CHU Amiens, 80054 Amiens cedex 1 Tel: +33 322 08 76 04)

A l'issue de la recherche, si vous le souhaitez, vous pourrez être informée des résultats globaux de cette recherche.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Il vous sera possible de poser ces questions à tout moment, avant et en cours d'étude.

Lettre d'information remise : le...../...../20..... à

Par le Dr/Pr. :

Signature de la patiente :

D. ANNEXE 4 : Mise en place d'un cahier d'observation électronique

1. Page de garde

Initiales Patiente :
Identifiant Patiente :

Score anténatal prédictif de la mortalité périnatale dans les ruptures prématurées des membranes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée



Promoteur	CHU AMIENS
Titre abrégé	PPROM
Identifiant	2016/13

Contacts :

Promoteur : CHU AMIENS	03.22.66.80.60	
Coordonnateurs : Pr Pierre TOURNEUX	03.22.08.76.03	Tourneux.pierre@chu-amiens.fr
Pr Jean GONDRY	03.22.08.74.21	Gondry.jean@chu-amiens.fr
Chef de projet : Mme Lucie DESJARDINS	03.22.66.86.57	Desjardins.lucie@chu-amiens.fr
Data Manager : M. PICARD Carl	03.22.66.81.39	Picard.carl@chu-amiens.fr

2. Inclusion/Evaluation

PPROM



Initiales Patiente :
Identifiant Patiente :

INFORMATION DE LA PATIENTE

Note d'information remise à la patiente

Si oui, Date de remise (jj/mm/aaaa) :

CRITERES D'INCLUSION

Patiente présentant une rupture prématurée des membranes (RPM) entre 22+0 et 31+6 SA incluses

CRITERES DE NON INCLUSION

Patiente en travail (dilatation cervicale au-delà de 3cm) au moment de la RPM

Mort fœtale in utero concomitante

Grossesse triple

Interruption médicale de grossesse

Personne ne pouvant lire ou comprendre le français

EVALUATION

Date de naissance (mm/aaaa)	<input type="text"/>	Date de début de grossesse (jj/mm/aaaa)	<input type="text"/>
Parité	<input type="text"/>	Date de la RPM (jj/mm/aaaa)	<input type="text"/>
Type de grossesse	<input type="text" value="-"/>	Age gestationnel (SA + jours)	+ 0
Chorionicité		<input type="text" value="-"/>	
Antécédents personnel de RPM et/ou MAP avant 37 SA			<input type="text" value="-"/>
Quantité de LA	<input type="text"/>	Choix de l'unité	<input type="text" value="-"/>
CRP (mg/L)	<input type="text"/>	ARCF	<input type="text" value="-"/>
Prélèvement vaginal bactériologique	<input type="text" value="-"/>		
Corticothérapie anténatale	<input type="text" value="-"/>		
Tocolyse initiale	<input type="text" value="-"/>		
Geste(s) Invasif(s) au cours de la grossesse <small>(Amniocentèse, Ponction de sang fœtal, Transfusion, exanguino-transfusion, Foetoscopie Laser, Interruption sélective)</small>			<input type="text" value="-"/>
Evaluation du pronostic de mortalité hospitalière par l'obstétricien dans les 24-48 heures suivant l'admission de la patiente		<input type="text" value="-"/>	Si oui, % : <input type="text"/>
Score PPRM (%)			<input type="text"/>
Le score PPRM n'a pas été calculé car un paramètre est manquant pour le calcul			

3. Naissance

PPROM



Initiales Patiente :

Identifiant Patiente :

NAISSANCE

Date de la naissance (jj/mm/aaaa)	<input type="text"/>	Température fœtale (°C)	<input type="text"/>
Age gestationnel à l'accouchement (SA + jours)	+ 0	Base Excess (mmol/L)	<input type="text"/>
Délai entre la RPM et la naissance (jours)		Score de CRIBB II	
Voie d'accouchement	-		
Sexe	-	pH artériel	<input type="text"/>
Poids (g)	<input type="text"/>	Lactates (mmol/L)	<input type="text"/>
Score d'Apgar à 1 min connu	-	Valeur	<input type="text"/>
Score d'Apgar à 5 min connu	-	Valeur	<input type="text"/>
Score d'Apgar à 10 min connu	-	Valeur	<input type="text"/>

MORBI-MORTALITE

HIV : Hémorragie intraventriculaire la plus élevée au cours du séjour et sans tenir compte de la latéralité	-		
Leucomalacie périventriculaire	-	Oxygénothérapie à J28	-
Entérocolite ulcéronécrosante	-	Oxygénothérapie à 36 SA	-
Remplissage vasculaire	-	Amines vasoactives	-
Canal artériel persistant	-		

SORTIE

Statut du nouveau-né	-
<i>Si décès, date de décès (jj/mm/aaaa) :</i>	<input type="text"/>
Date de sortie d'hospitalisation (jj/mm/aaaa) :	<input type="text"/>
Durée du séjour (jours)	

4. *Fin d'étude*

PPROM



Initiales Patiente :

Identifiant Patiente :

FIN D'ETUDE

Le recueil de données est –il complet ?	<input type="text" value="-"/> ▼
Date de fin du recueil	<input type="text"/> 