



Rupture prématuée des membranes avant 33 semaines d'aménorrhée : prise en charge anténatale et déterminants du pronostic de l'enfant

Elsa Lorthe

► To cite this version:

Elsa Lorthe. Rupture prématuée des membranes avant 33 semaines d'aménorrhée : prise en charge anténatale et déterminants du pronostic de l'enfant. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT: 2017PA066350 . tel-01895129

HAL Id: tel-01895129

<https://theses.hal.science/tel-01895129>

Submitted on 14 Oct 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.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS :
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Spécialité
Epidémiologie

Présentée par

Elsa LORTHE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Rupture prématuée des membranes avant 33 semaines d'aménorrhée : prise en charge anténatale et déterminants du pronostic de l'enfant

Soutenue le 12 octobre 2017

Devant le jury composé de :

Rapporteurs Madame le Professeur Sophie Alexander
 Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

Examinateurs Madame le Professeur Delphine Mitanchez
 Monsieur le Professeur Michel Cot
 Monsieur le Docteur Ronan Garlantézec

Directeur de thèse Monsieur le Professeur Gilles Kayem

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS :
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Spécialité
Epidémiologie

Présentée par

Elsa LORTHE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Rupture prématuée des membranes avant 33 semaines d'aménorrhée : prise en charge anténatale et déterminants du pronostic de l'enfant

Soutenue le 12 octobre 2017

Devant le jury composé de :

Rapporteurs Madame le Professeur Sophie Alexander
 Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

Examinateurs Madame le Professeur Delphine Mitanchez
 Monsieur le Professeur Michel Cot
 Monsieur le Docteur Ronan Garlantézec

Directeur de thèse Monsieur le Professeur Gilles Kayem

*L'important ce n'est pas la destination,
mais le voyage en lui-même.*

Robert Louis Stevenson

REMERCIEMENTS

Mettre un point final à ce manuscrit est aussi l'occasion de prendre le temps de se retourner sur le chemin parcouru et de penser à ceux qui m'ont accompagnée, soutenue et inspirée...

Je tiens à remercier :

Gilles Kayem, en premier lieu, bien évidemment. Pour ta ténacité, ton soutien sans faille et ces rêves toujours plus grands auxquels tu m'as permis de croire. Mais aussi pour nos incompréhensions, nos points de vue parfois divergents et les riches débats qu'ils ont suscités. Merci d'avoir de l'ambition pour moi depuis presque 10 ans, et d'avoir réussi à me la faire partager. Je crois qu'on forme une bonne équipe, et on peut trinquer à nos projets d'avenir puisque l'on va être bien occupés ces prochaines années. Je te dois beaucoup...

Pour tout, un immense merci !

Sophie Alexander et Philippe Deruelle. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. J'associe à ces remerciements Ronan Garlantézec pour avoir accepté d'examiner mon travail.

Delphine Mitanchez. Il y a des visages derrière les chiffres que je manipule, tu fais partie des gens extraordinaires qui, en plus des longues heures passées sur le terrain, font avancer la recherche dans tout ce qu'elle a de plus concret. Merci pour ton implication énergique dans la constitution et le suivi de la cohorte.

Michel Cot. Depuis le jury d'attribution des contrats doctoraux, et régulièrement au cours de ces trois ans, vous avez manifesté un intérêt sincère et bienveillant à l'égard de mes travaux. Je suis très heureuse de vous les présenter aujourd'hui.

Pierre-Yves Ancel. Tu démontres chaque jour que l'excellence scientifique alliée à de grandes qualités humaines fait progresser la recherche. J'ai énormément appris à tes côtés, depuis le début de l'aventure EPIPAGE 2, et espère continuer à le faire pendant longtemps !

Monique Kaminski. Je suis toujours aussi impressionnée par votre capacité à vous approprier n'importe quel sujet, à poser LA question pertinente et à apporter des pistes de réflexion

constructives. J'ai beaucoup appris de nos discussions, de vos conseils toujours avisés et de votre façon de penser l'épidémiologie. Mes travaux, dont ce manuscrit, vous doivent beaucoup, et moi aussi.

François Goffinet. Merci pour ta hauteur de vue et tes conseils qui ont largement contribué à l'amélioration de mes travaux.

Laurence Foix L'Hélias et Pascal Boileau, le duo de choc. Présents et soutenants dès la première heure, vous avez largement contribué à dessiner mon orientation professionnelle. J'ai beaucoup de chance d'avoir partagé ma première expérience de co-encadrement avec vous... et que la prochaine s'annonce !

Patricia Dargent-Molinat. J'ai eu la grande chance de bénéficier de vos conseils précieux de tutrice tout au long de la thèse. Merci de votre grande bienveillance et de vos encouragements !

Jean Bouyer et Nelly Briand pour m'avoir enseigné les fondamentaux des biostatistiques, et Laetitia Marchand-Martin et Aurélie Piedvache pour m'avoir aidée à dompter Stata.

L'histoire d'EPIPAGE 2 et celle de cette thèse sont étroitement mêlées. Je remercie toutes les familles et tous les cliniciens qui donnent de leur temps et de leur énergie depuis 6 ans. Sans le travail formidable de l'équipe de Tenon, la cohorte n'existerait pas. Je vous remercie infiniment pour cette ambiance de travail bienveillante et détendue, mais aussi pour tout ce que l'on partage depuis 6 ans, les poulets braisés, les cours de yoga, les bonnes comme les mauvaises nouvelles de la vie, sans oublier cette gourmandise qui nous caractérise ! Un merci tout particulier à Carine Duffaut, Cécile Lebeaux, Valérie Benhammou (et tes crêpes salvatrices), Véronique Delormel, Anaëlle Coquelin, Véronique Pierrat, Solène Vigoureux et Emeline Maisonneuve pour votre amitié.

Je n'oublie pas le reste de l'équipe EPOPé, en particulier Sophie Gouvaert, Camille Bonnet, Anne-Sylvia Sacri et Nathalie Lelong.

Merci aux doctorants qui font de St Malo un rendez-vous incontournable et fédérateur.

Merci aux chercheurs inspirants qui mettent du cœur à transmettre leur savoir-faire, en particulier Agnès Dechartres, Raphaël Porcher, Jennifer Zeitlin et Catherine Deneux.

Il n'est de plus grande richesse que la collaboration et le travail d'équipe. Je remercie chaleureusement les membres du groupe obstétrique EPIPAGE 2, en particulier Damien Subtil et Loïc Sentilhes, qui s'impliquent avec enthousiasme dans de nombreux projets malgré des emplois du temps bien remplis.

Mathilde Quere et Mathilde Letouzey. Vous avez chacune à votre tour supporté mes premiers pas dans l'encadrement... Même si tout n'a pas toujours été facile, vous m'avez énormément appris sur moi-même. Merci de votre enthousiasme, de votre confiance et de votre amitié.

Henrique Barros et Ana Cristina Santos. Merci de m'accueillir prochainement à l'ISPUP. J'ai hâte de découvrir Porto, le Portugal et ma nouvelle équipe.

Merci aux membres du bureau Europe de l'UPMC. Même si les heures m'ont parfois semblé longues dans ce labyrinthe qu'est H2020, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Ma carrière professionnelle est faite de nombreux détours et chemins de traverse. Je dois l'un des tournants décisifs à la Fondation l'Oréal et aux membres de l'Académie des Sciences qui m'ont attribué l'une des bourses l'Oréal-UNESCO pour les Femmes et la Science. Quel privilège d'avoir rencontré ces jeunes femmes brillantes et inspirantes. Merci à toutes les lauréates, à Alexandre Kouchner et à Diane Barras. Le mot de la fin sera légitimité.

Merci à mes collègues de maternité d'avoir accepté que je termine mes TD à 4h du matin pendant les gardes calmes et que je refuse tous les CDI « parce que je veux continuer à faire de la recherche ».

Merci à Pauline Blanc Petitjean, Anne Chantry, Priscille Sauvegrain, Bénédicte Coulm, Isabelle Monier et aux sages-femmes chercheur.e.s d'avancer avec détermination et ténacité sur cette voie pleine d'embûches. Que l'avenir nous donne raison...

Un merci tout particulier à Héloïse Torchin, qui a partagé tous les hauts et tous les bas de ces quatre dernières années. Les choses n'auraient pas été les mêmes sans toi. Notre binôme de recherche et de rando's a de beaux jours devant lui.

Et parce qu'il n'y a pas que le travail, merci à tou(te)s celles et ceux qui mettent de jolies couleurs dans ma vie.

Ariane, Gail et Lison. « Grimper aux rideaux » était parfois douloureux ou vertigineux... Mais quel plaisir d'avoir partagé les cours de tissu aérien et bien plus avec vous !

Karim, Olivier et les siffleurs de verres. Le Patio, ses habitués et son patron ne me manquent presque plus. Seulement deux à trois fois par semaine. J'attends la prochaine terrasse !

Merci aux souffleurs de vers dont les mots ont accompagné les miens et dont les notes ne savent que m'émouvoir. Merci Stéphane Balmino (je n'oublie pas que je te dois un apéro), Cédric Laronche (je n'oublie rien, surtout pas le temps perdu de la rue des Fantasques), Matthieu Côte, Hervé Lapalud, Imbert Imbert, Ben Mazué, Barabara Weldens, Damien Saez, Camille Hardouin, Yves Jamait, Fauve, Syrano... Et tant d'autres que je suis sûre d'en oublier.

Merci à Geneviève sur les Picos, et en particulier à Sébastien, pour les pissemits arborescents, les faux-plats montants, les concours de fléchettes et notre poncha nationale ! Madère reste l'un de mes plus jolis souvenirs...

Béryl Marjolin et les Perchées, pour m'avoir initiée à explorer avec bienveillance et curiosité ce qui est là, ici et maintenant. Ou comment se sentir pousser des racines et des ailes...

Agnès, pour les Cévenolades, les grandes tablées et les p'tits déjà au chant des cigales.

Radjiv et Alex, pour notre amitié depuis plus de 20 ans (pff....), et Marie, pour les échanges de canapé et les câlins d'Indira par écran interposé quand j'en avais besoin !

Hélène, pour avoir atteint ensemble ce bout du monde majestueux, pour les dizaines qui comptent, et pour nos parcours qui, contre toute attente, se ressemblent tant.

Gaëlle, pour les cafés dans le quartier et les journées privilégiées à Sieck.

Julie, pour m'avoir ouvert tellement d'horizons depuis mon arrivée à Paris, pour les bouquins qui comptent et pour ton enthousiasme.

Isa, pour avoir partagé tous les moments importants de ces dernières années, les apéros et les coiffures graphiques.

Jules, pour cette évidence, et parce que si l'on ignore où l'on va, on a choisi d'y aller.

Marion, pour nos dînettes aux Epinettes, nos concerts sous la pluie et les dizaines de brunchs partagés. Du vent dans tes mollets !

Marion, pour ce haricot magique, pour ta force de caractère et ton parcours inspirant.

Céline et Caro, pour le fan club, les fruits de mer, les escapades au soleil, les meilleurs merveilleux du monde et votre soutien depuis le début !

Nat, pour les concerts (avec ou sans première partie !), pour nos escapades ressourçantes, pour ton sommeil profond, pour ton soutien inconditionnel dans les meilleurs comme les pires moments de la vie, pour le privilège de t'avoir accompagnée dans ta maternité, et pour cette curiosité partagée sur la nature humaine.

Sarah, Marion, Pierre et Nanette, pour tout ce que l'on partage depuis plus de 30 ans, et surtout pour le bonheur simple d'avoir une deuxième famille.

Anne, pour les bonnes tables, les rendez-vous téléphoniques et le pied à terre à l'autre bout des Cévennes qui me permet de littéralement nager dans le Bonheur.

Louise, pour ce que l'on a su faire de ce qui nous a été (ou pas) donné, pour ta confiance, et pour ce que l'on partage au-delà des mots. Je suis fière de toi.

A celle qui de là-haut ou d'ailleurs regarde son petit zèbre depuis bien trop longtemps, je dédie cette thèse. Pour ce que j'ai appris à la lumière de ton absence.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	5
Table des matières	11
Résumé	15
Abstract.....	17
Unité de recherche.....	19
Financement, Bourse et Prix.....	21
Publications.....	23
Communications issues de cette thèse	25
Vulgarisation et médiation scientifique	27
Coordination scientifique, expertise et encadrement	29
Liste des figures	31
Liste des tableaux	33
Abréviations	35
Introduction	37
Partie 1 : Etat des connaissances	39
1. Rupture prématuée des membranes avant terme : définition, fréquence et facteurs de risque.....	39
1.1 Définition	39
1.2 Fréquence	39
1.3 Facteurs de risque de RPMAT spontanée	42
2. Physiopathologie de la RPMAT.....	43
2.1 Rôle des facteurs chimiques et mécaniques	44
2.2 Rôle de l'infection	44

3. Prolongation de la grossesse après une RPMAT : un équilibre bénéfices/risques délicat

3.1	Bénéfice attendu de la prolongation de la grossesse : réduire la prématureté et ses conséquences délétères.....	46
3.1.1	Définition et fréquence de la prématureté	47
3.1.2	Conséquences de la prématureté à court et long terme	47
3.2	Risques potentiels de la prolongation de la grossesse : accroître l'exposition fœtale à l'inflammation et à l'infection	56
3.2.1	Définition et fréquence de l'inflammation/infection.....	56
3.2.2	Conséquences de l'inflammation/infection à court et long terme.....	61
3.3	Risques potentiels de la prolongation de la grossesse : exposer la mère et le fœtus aux autres complications de la RPMAT	69
3.4	Gain de maturité vs complications : évaluer le rôle de la durée de latence sur le pronostic de l'enfant	71
3.4.1	Estimation de la durée de la période de latence	71
3.4.2	Facteurs influençant la durée de latence	74
3.4.3	Impact de la durée de latence sur le fœtus et l'enfant.....	76

4. Prise en charge anténatale de la RPMAT: améliorer le pronostic de l'enfant prématuré

4.1	Prise en charge expectative ou interventionnelle ?	80
4.2	Tocolyse	82
4.3	Autres composantes de la prise en charge anténatale	86
4.3.1	Information des parents	86
4.3.2	Hospitalisation	87
4.3.3	Transfert in utero vers une structure adaptée	88
4.3.4	Surveillance médicale.....	89
4.3.5	Antibiothérapie	90
4.3.6	Corticothérapie anténatale.....	92

4.3.7	Sulfate de magnésium	94
5.	Cas particulier des RPMAT avant 24 SA	95
5.1	Complications néonatales spécifiques des RPMAT précoces.....	96
5.2	Pronostic des RPMAT avant 24 SA	96
5.3	Prise en charge.....	100
6.	Objectifs du travail doctoral.....	103
Partie 2 : Méthodes		105
1.	Source de données : la cohorte Epipage 2.....	105
1.1	Contexte.....	105
1.2	Objectifs.....	106
1.3	Constitution de la cohorte	106
1.4	Organisation du suivi.....	107
2.	Méthodologie statistique.....	108
2.1	Prise en compte de l'échantillonnage de la cohorte EPIPAGE2 : la pondération 109	
2.2	Détermination de l'association entre une exposition et un évènement de santé : la régression logistique.....	109
2.3	Prise en compte des données corrélées : le modèle GEE et la variance robuste 111	
2.4	Evaluation de pratiques médicales à partir de données observationnelles : le score de propension	112
2.5	Données manquantes et attrition : l'imputation multiple	116
Partie 3 : Résultats		119
1.	Impact de la durée de latence sur le pronostic de l'enfant	119
2.	Impact de l'administration d'une tocolyse apres RPMAT sur le pronostic de l'enfant 129	

3. Impact de l'âge gestationnel à la RPMAT sur le pronostic des RPMAT précoce143
Partie 4 : Discussion générale et perspectives	163
1. Synthèse de l'ensemble des résultats.....	163
2. Forces et Limites de ce travail doctoral	164
2.1 Sélection de la population d'analyse	164
2.2 Evaluation de pratiques et d'issues à partir de données observationnelles....	166
2.3 Données françaises et généralisation des résultats.....	167
3. Implications pour la pratique clinique	170
4. Implications pour la recherche et perspectives	171
Conclusion	175
Bibliographie	176
Annexe	212
Tableau de synthèse du protocole de l'essai TOCOPROM	212

RESUME

La rupture prématuée des membranes avant terme (RPMAT) est une complication de la grossesse responsable d'une importante morbi-mortalité périnatale. La prise en charge anténatale vise à réduire les conséquences délétères de cette pathologie, liées à l'inflammation intra-utérine et à la prématurité, à la fois pour la mère et pour l'enfant.

L'objectif de cette thèse était d'étudier les déterminants obstétricaux du pronostic de l'enfant prématué né dans un contexte de RPMAT, à partir des données de la cohorte EPIPAGE 2.

Nous avons d'abord évalué l'impact de la durée de latence, comprise entre la RPMAT et l'accouchement, sur le pronostic néonatal. Nos résultats montrent que pour un âge gestationnel de naissance donné, la durée de latence après une RPMAT entre 24 et 32 SA n'est pas associée à la survie ou à la survie sans morbidité sévère. Le principal déterminant du pronostic néonatal est l'âge gestationnel à la naissance.

Nous avons ensuite étudié la tocolyse, un traitement médicamenteux largement utilisé après une RPMAT dans le but de prolonger la grossesse. L'administration d'une tocolyse après une RPMAT n'est associée ni à l'amélioration de la survie sans morbidité du prématué, ni à la prolongation de la grossesse.

Enfin, une analyse descriptive des cas de RPMAT entre 22 et 25 SA montre qu'à ces âges gestationnels extrêmes, la RPMAT est associée à un risque élevé de mortalité périnatale et de morbidité à court et à long terme, avec de grandes variations selon l'âge gestationnel à la rupture.

Nos travaux fournissent des informations pertinentes pour les équipes médicales et les femmes enceintes et questionnent certaines pratiques obstétricales, notamment l'administration d'une tocolyse après une RPMAT. Ils soulèvent des questions qui feront l'objet de nouveaux projets de recherche, en particulier un essai contrôlé randomisé sur la tocolyse après RPMAT, financé par le PHRC-N 2016 (essai TOCOPROM).

Mots-clés : rupture prématuée des membranes avant terme, prématurité, inflammation, latence, tocolyse, pronostic

ABSTRACT

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is a complication of pregnancy responsible for significant perinatal mortality and morbidity. Antenatal management aims to reduce adverse consequences, relating to intrauterine inflammation and prematurity, for both mother and child.

This thesis aimed to study obstetric determinants impacting the outcome of preterm babies born following PPROM, using data from the EPIPAGE 2 cohort.

We first evaluated the impact of latency duration, i.e. the time from PPROM to delivery, on neonatal prognosis. For a given gestational age at birth, latency duration after PPROM at 24-32 weeks' gestation was not associated with survival or survival without severe morbidity. The principal determinant of neonatal prognosis was gestational age at birth.

We then studied tocolysis, a treatment widely used after PPROM to prolong pregnancy. Administration of tocolysis after PPROM was not associated with either improved survival without morbidity of the preterm infant or prolongation of pregnancy.

Finally, a descriptive analysis of cases of PPROM occurring at 22-25 weeks' gestation demonstrated that, at these extreme gestational ages, PPROM was associated with high risks of perinatal mortality and short- and long-term morbidity, with large variations according to gestational age at rupture.

Our work provides relevant information for medical teams and pregnant women and questions some obstetric practices, particularly the use of tocolysis after PPROM. They raise issues that will be the subject of future research projects, specifically a randomized controlled trial on tocolysis after PPROM, already funded by PHRC-N 2016 (TOCOPROM trial).

Key words: preterm premature rupture of membranes, prematurity, inflammation, latency duration, tocolysis, prognosis

UNITE DE RECHERCHE

Cette thèse a été préparée au sein du Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), INSERM UMR 1153, dirigée par le Professeur Philippe Ravaud, et plus particulièrement au sein de l'équipe d'Épidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPé), dirigée par le Professeur Pierre-Yves Ancel.

Hôpital Tenon, Bâtiment Recherche, 4 rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France

FINANCEMENT, BOURSE ET PRIX

Cette thèse a fait l'objet d'un financement par l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), dans le cadre d'un contrat doctoral.

Nos travaux portant sur « Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. » ont été récompensés par le Prix de la meilleure communication orale lors de la Journée Jeunes Chercheurs du Département Hospitalo-Universitaire Risques et Grossesse (Paris, juillet 2016) et par le Prix du meilleur poster lors des Journées de l'Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique (Saint Malo, octobre 2016).

Mon parcours professionnel et académique a été distingué par l'obtention d'une Bourse l'Oréal-UNESCO pour les Femmes et la Science en 2016.

PUBLICATIONS

Publications issues de cette thèse :

Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, Sentilhes L, Arnaud C, Carbonne B, Debillon T, Delorme P, D'Ercole C, Dreyfus M, Lebeaux C, Galimard JE, Vayssiere C, Winer N, L'Hélias LF, 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 Mar;182:47-52.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.074. PMID: 28081890

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 Aug;217(2):212.e1-212.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.015. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28412086

Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix l'Hélias L, Gire C, d'Ercole C, Winer N, Sentilhes L, Subtil D, Goffinet F, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and two-years outcomes within a national population-based study. (soumission prévue en septembre 2017)

Travaux en rapport avec la prématurité :

Lorthe E, Quere M, Kayem G. Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an independent risk factor for neonatal sepsis? (Letter) Am J Obstet Gynecol. 2017 Jan;216(1):84. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.022. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27565047

Dehaene I, Bergman L, Turtiainen P, Ridout A, Mol BW, **Lorthe E**, from the International Spontaneous Preterm Birth Young Investigators group (I-SPY). Maintaining and repeating tocolysis: a reflection on evidence. Seminars in Perinatology (article accepté).

Torchin H, **Lorthe E**, Goffinet F, Kayem G, Subtil D, Truffert P, Devisme L, Benhammou V, Jarreau PH, Ancel PY. Histologic Chorioamnionitis and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: The Epidemiologic Study on Low Gestational Ages 2 Cohort. J Pediatr. 2017 Aug;187:98-104.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.019. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583707

Diguisto C, Goffinet F, **Lorthe E**, Kayem G, Roze JC, Boileau P, Khoshnood B, Benhammou V, Langer B, Sentilhes L, Subtil D, Azria E, Kaminski M, Ancel PY, Foix-L'Hélias L. Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE 2 cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Jun 30. pii: fetalneonatal-2016-312322. doi: 10.1136/archdischild-2016-312322. [Epub ahead of print]

Kayem G, **Lorthe E**, Doret M. Management of preterm labor. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016 Dec;45(10):1364-1373. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.029. Epub 2016 Oct 24. Review. French. PMID: 27789054

Delorme P, Goffinet F, Ancel PY, Foix-L'Hélias L, Langer B, Lebeaux C, Marchand LM, Zeitlin J, Ego A, Arnaud C, Vayssiere C, **Lorthe E**, Durrmeyer X, Sentilhes L, Subtil D, Debillon T, Winer N, Kaminski M, D'Ercole C, Dreyfus M, Carbone B, Kayem G. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. Obstet Gynecol. 2016 Jan;127(1):40-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000001179.

Travaux en rapport avec la voie d'accouchement de l'enfant prématûré :

Lorthe E, Quere M, Sentilhes L, Delorme P, Kayem G. Incidence and risk factors of caesarean section in preterm breech births: A population-based cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 May;212:37-43. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.019. Epub 2017 Mar 10.

Sentilhes L, Brun S, **Lorthe E**, Kayem G. Preterm Breech Presentation: A Comparison of Intended Vaginal and Intended Cesarean Delivery. (Letter) Obstet Gynecol. 2016 Jun;127(6):1170. doi: 10.1097/AOG.0000000000001458. PMID: 27214176

Kayem G, Combaud V, **Lorthe E**, Haddad B, Descamps P, Marpeau L, Goffinet F, Sentilhes L. Mortality and morbidity in early preterm breech singlettons: impact of a policy of planned vaginal delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Sep;192:61-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.019. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26164568

COMMUNICATIONS ISSUES DE CETTE THESE

Lorthe E, Goffinet F, Marret S, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. **Poster**, *37th Annual Pregnancy Meeting, Society for Maternal Fetal Medicine*, Las Vegas, USA, janvier 2017.

Lorthe E, Goffinet F, Marret S, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. **ePoster**, *40^e Journées du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français*, Montpellier, décembre 2016.

Lorthe E, Kayem G. L'administration d'une tocolyse est-elle bénéfique pour l'enfant prématuré né dans un contexte de rupture prématuée des membranes avant terme?

Communication orale, *Journée Jeunes Chercheurs du DHU Risques et Grossesse*, Paris, juillet 2016.

Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Impact of latency duration on preterm infant prognosis after preterm premature rupture of membranes: the EPIPAGE 2 national population-based study. **Poster**, *European Spontaneous Preterm Birth Congress*, Göthenburg, Suède, mai 2016.

Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Rupture prématuée des membranes avant terme : impact de la durée de latence sur le pronostic des enfants prématurés (cohorte EPIPAGE 2).

Communication orale sur invitation, *Conseil de l'Ordre des Sages-femmes*, Suresnes, décembre 2015.

Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Evaluation de l'impact de la durée de latence sur le pronostic des prématurés nés entre 24 et 34 SA après une rupture prématuée des membranes. **Communication orale**, *Congrès de la Société Française de Médecine Périnatale*, Lyon, octobre 2014.

Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Evaluation de l'impact de la durée de latence sur le pronostic des prématurés nés entre 24 et 34 SA après une rupture prématuée des membranes. **Poster**, *Journée Jeunes Chercheurs du DHU Risques et Grossesse*, Paris, juillet 2014.

3 **communications orales** auprès des professionnels de santé (staffs des maternités Louis Mourier et Armand Trousseau, 2014-2016)

VULGARISATION ET MEDIATION SCIENTIFIQUE

Lorthe E. Donner toutes leurs chances aux enfants prématurés. **Communication orale de type conférence TED**, *Génération Jeunes Chercheuses*, Paris, octobre 2016.

Ambassadrice du programme Pour les Filles et la Science : promotion des carrières scientifiques auprès de collégiens et de lycéens (interventions en classe et participation à des forums des métiers)

Médiatisation de mes projets de recherche, dans le cadre de la bourse L'Oréal-UNESCO : magazine national (Famili), articles de presse régionale (Midi Libre, Alès Agglo, Objectif Gard, La gazette de Nîmes), interviews radiophoniques (NRJ Nîmes, France Bleu Gard-Lozère, Radio Totem)

COORDINATION SCIENTIFIQUE, EXPERTISE ET ENCADREMENT

Coordination du groupe Obstétrique EPIPAGE 2 regroupant une quarantaine de cliniciens et de chercheurs impliqués dans la constitution et le suivi de la cohorte, ainsi que dans les analyses des déterminants obstétricaux du pronostic de l'enfant prématuré (depuis 2014).

Représentante des doctorants et post-doctorants de l'équipe EPOPé.

Recrutement et encadrement de Mathilde Quere, statisticienne en charge des analyses du groupe Obstétrique EPIPAGE 2 (Février 2015 – Décembre 2016). Thématique principale : impact de la voie d'accouchement sur le pronostic des prématurés (sièges et jumeaux).

Co-encadrement du stage de Master 2 de Mathilde Letouzey, pédiatre (Février 2017 - Juillet 2017). Thématique : association entre la cause de prématurité et les infections néonatales bactériennes tardives chez les prématurés nés avant 32 SA.

Encadrement du mémoire de fin d'étude de Déborah Belhassen (étudiante sage-femme) (Novembre 2016 – Juin 2018) Thématique : comparaison de deux politiques de prise en charge en cas de RPM à terme avec un col défavorable.

Lectrice des Recommandations de Bonnes Pratiques – Infections Néonatales Bactériennes Précoce, Société Française de Néonatalogie – Société Française de Pédiatrie (Février 2017)

Lectrice des Recommandations pour la Pratique Clinique - Menace d'Accouchement Prématuré à membranes intactes, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (Août 2016)

Epidémiologiste du comité scientifique «travaux de recherche des étudiants» - Ecole de Sages-femmes de Saint Antoine (Janvier - Juin 2016)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure et composition des membranes fœtales (d'après Blanchon et al. 2013).....	43
Figure 2 : Voies potentielles de l'infection intra-utérine (d'après Goldenberg 2008).....	45
Figure 3 : Sites potentiels de l'infection bactérienne intra-utérine (d'après Goldenberg 2000)	57
Figure 4 : Distribution du score de propension (SP) chez les traités et les non traités (exemple issu de notre travail portant sur la tocolyse)	113
Figure 5 : Distribution du score de propension (SP) chez les traités et les non traités, après appariement (exemple issu de notre travail portant sur la tocolyse)	114
Figure 6 : Différences standardisées des covariables avant (en bleu) et après (en rouge) pondération inverse sur le score de propension (exemple issu de notre travail portant sur la tocolyse).....	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Survie des enfants prématurés selon l'âge gestationnel de naissance : résultats de cohortes en population depuis 2005.....	49
Tableau 2 : Morbidité sévère des enfants prématurés selon l'âge gestationnel de naissance : résultats de cohortes en population depuis 2005	55
Tableau 3 : Fréquence du diagnostic de chorioamniotite infra-clinique, clinique et histologique en cas de RPMAT.....	60
Tableau 4 : Synthèse des études rapportant la durée de latence en cas de RPMAT	72
Tableau 5 : Synthèse des essais contrôlés randomisés comparant l'administration d'une tocolyse vs pas de tocolyse ou vs placebo en cas de RPMAT.....	83
Tableau 6 : Pronostic fœtal et néonatal à court et à long terme des RPMAT survenues autour de la viabilité	98
Tableau 7 : Association entre la durée de latence et les critères de jugement néonataux, après ajustement sur l'âge gestationnel à la RPMAT.....	120
Tableau 8 : Association entre l'administration d'une tocolyse après RPMAT et pronostic obstétrical et néonatal: comparaison des résultats obtenus après IPTW et après appariement.....	130
Tableau 9 : Recommandations françaises et internationales de prise en charge de la RPMAT	169

ABRÉVIATIONS

- ACOG : The American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AG : Age Gestationnel
ATB : Antibiothérapie
ATE : Average Treatment Effect (effet moyen du traitement)
AUC : Area Under (the ROC) Curve
BSID-II / BSID-III : Bayley Scales of Infant and Toddler Development (2^e et 3^e éditions)
C3G : Céphalosporine de 3e Génération
CAH : Chorioamniotite Histologique
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CTC : Corticothérapie
CU : Contractions Utérines
DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire
DS : Déviation Standard
ECR : Essai Contrôlé Randomisé
ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante
ENP : Enquête Nationale Périnatale
EPICE : Effective Perinatal Intensive Care in Europe
EPIPAGE 2 : 2^e étude EPIdémiologique sur les Petits Ages GEstationnels
GEE : Generalized Estimating Equations (équations d'estimation généralisées)
GLM : Generalized Linear Model (modèle linéaire généralisé)
HAD : Hospitalisation A Domicile
HIV : Hémorragie Intraventriculaire
HRP : Hématome Rétro-Placentaire
HSE : Health Service Executive
HTA : Hypertension Artérielle
IAI : Intra-Amniotic Inflammation
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%
IGFBP-1 : Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 1
IIQ : Intervalle Interquartiles
IL-1 / IL-6 / IL-8 : Interleukine 1 / Interleukine 6 / Interleukine 8
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
INBP : Infection Néonatale Bactérienne Précoce
INBT : Infection Néonatale Bactérienne Tardive
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IOG : Institute of Obstetricians and Gynaecologists
IPTW : Inverse Probability of Treatment Weighting
ISPUP : Institut de Santé Publique de l'Université de Porto

I-SPY : International Spontaneous Preterm birth Young investigators
K-ABC : Kaufman-Assessment Battery for Children
LPV : Leucomalacie Périventriculaire
MAR : Missing At Random
MCAR : Missing Completely At Random
MNAR : Missing Not At Random
MFIU : Mort Fœtale In Utero
MIAC : Microbial Invasion of the Amniotic Cavity
MICE : Multiple Imputation by Chained Equations (imputation multiple par équations chaînées)
MMP : Matrix Métalloprotéinases
NCC-WCH : National Collaborating Centre for Woemn's and Children's Health
ND : Non Disponible
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
NICHD : National Institute of Child Health and Human Development
NIH : National Institute of Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR / Ora / ORb : Odds Ratio / Odds Ratio ajusté / Odds Ratio brut
PAMG-1 : Placental Alpha 1-Microglobulin
PC : Paralysie Cérébrale
PGE₂ : Prostaglandines E₂
PHRC-N : Programme Hospitalier de Recherche Clinique National
PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information
PN : Poids de Naissance
PPROM : Preterm Premature Rupture Of Membranes
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RCPI : Royal College of Physicians of Ireland
RECAP : Research on European Children and Adults born Preterm
ROP : Rétinopathie du Prématuré
RPM : Rupture Prématurée des Membranes
RPMAT : Rupture Prématurée des Membranes Avant Terme
RR : Risque Relatif
SA : Semaines d'Aménorrhée
SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative
SMFM : Society for Maternal-Fetal Medicine (Société de médecine materno-fœtale)
SP : Score de Propension
SRIF : Syndrome de Réponse Inflammatoire Fœtale
TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale α
USA : United States of America

INTRODUCTION

La rupture prématuée des membranes avant terme (RPMAT) est une ouverture spontanée de la cavité amniotique survenant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) et avant le début du travail. Cette pathologie de la grossesse est d'origine multifactorielle, faisant intervenir des causes mécaniques, environnementales, génétiques et biochimiques. La rupture des membranes n'est pas nécessairement annonciatrice de l'imminence de l'accouchement : la grossesse peut en effet se prolonger de quelques heures à plusieurs semaines. Le laps de temps compris entre la RPMAT et l'accouchement est appelée durée de latence.

En cas de RPMAT avant 33 SA, la majorité des enfants va naître prématurément. L'âge gestationnel de naissance constitue un déterminant majeur de la mortalité et de la morbidité de ces enfants. Cependant, le contexte particulier de la RPMAT, marqué par l'existence fréquente d'une inflammation infra-clinique, peut aggraver le pronostic de l'enfant prématuré. La prise en charge médicale consiste donc à trouver le meilleur équilibre entre la prolongation de la grossesse qui permet un gain de maturité fœtale et la prolongation de l'exposition aux potentielles complications obstétricales, inflammatoires et infectieuses.

L'objectif général de ce travail doctoral était d'étudier les déterminants anténataux du pronostic de l'enfant prématuré né dans un contexte de RPMAT. Nous avons choisi d'aborder trois aspects de la prise en charge anténatale pour lesquels il n'existe pas de données suffisamment consensuelles ou pertinentes dans la littérature pour optimiser les pratiques médicales. Il s'agira dans un premier temps d'étudier l'impact de la durée de latence sur le pronostic de l'enfant, indépendamment de l'âge gestationnel. Nous évaluerons ensuite une stratégie thérapeutique controversée dans le cadre de la RPMAT, qui consiste à administrer une tocolyse, c'est-à-dire un traitement médicamenteux destiné à inhiber les contractions utérines afin de prolonger la grossesse. Enfin, nous décrirons l'évolution à court et à long terme des grossesses et des enfants confrontés à une RPMAT survenue autour de la viabilité fœtale. Ce dernier travail fournira des informations sur

l'évolution de la pathologie, de la grossesse et sur le pronostic de l'enfant à naître, indispensable pour informer les parents et adapter la prise en charge, dans cette situation à risque de prématurité extrême et de handicap sévère.

Ce manuscrit est organisé de la façon suivante : dans une première partie, nous présenterons une revue de la littérature destinée à synthétiser les connaissances disponibles au sujet de la RPMAT, de sa prise en charge anténatale et du pronostic de l'enfant prématuré né dans ce contexte. La deuxième partie décrira les données de la cohorte EPIPAGE 2 ainsi que des éléments de méthodologie statistique utilisés dans nos travaux. La troisième partie présentera les trois articles issus de notre travail doctoral. Enfin, la quatrième et dernière partie nous permettra de discuter les forces et les faiblesses de l'ensemble de cette thèse et d'envisager ses implications pour la pratique clinique et pour la recherche.

PARTIE 1 : ETAT DES CONNAISSANCES

1. RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES AVANT TERME : DEFINITION, FREQUENCE ET FACTEURS DE RISQUE

1.1 DEFINITION

La rupture prématuée des membranes avant terme est définie comme une rupture spontanée des membranes survenant avant le début du travail (rupture « prématuée ») et avant 37 SA (rupture « avant terme ») (Parry 1998; Lee 2001; Mercer 2003; Romero 2015).

Cette définition est en partie imprécise : il est en effet parfois impossible de distinguer une RPMAT rapidement suivie d'une mise en travail spontané d'une rupture des membranes survenue au début de la phase de dilatation. Il apparaît donc nécessaire de fixer un délai entre la rupture spontanée des membranes et le début du travail pour différencier une RPMAT d'une rupture pendant travail. Différents seuils sont classiquement utilisés dans la littérature : 1h, 2h, 12h ou 24h (McGregor 1995; Marret 1998; Simhan 2005; Goldenberg 2008; EXPRESS Group 2010; Kacerovsky 2012). Pourtant, déterminer le moment du début du travail n'est pas toujours évident. En effet, le travail est un processus dynamique qui associe contractions utérines et modifications cervicales ; son diagnostic nécessite souvent de répéter les examens du col et demande donc un certain laps de temps. De nombreuses études considèrent donc l'intervalle entre la rupture des membranes et l'accouchement, dont la date et l'heure sont connus avec précision (Schaaf 2011; Delorme 2016).

1.2 FRÉQUENCE

La fréquence globale de la RPMAT est estimée à 1,0 à 4,5 % des grossesses (Parry 1998; Mercer 2000; Mercer 2003; Schaaf 2011). Les RPMAT du deuxième trimestre de la grossesse concernent 0,4 à 1,0% des grossesses (Taylor 1984; Mercer 2003; Everest 2008). Il s'agit de la principale cause de prématurité puisqu'elle est à l'origine de 24 à 42 % des

accouchements prématurés (Berkowitz 1998; Parry 1998; Mercer 2000; Lee 2001; Mercer 2003; Mercer 2005; Goldenberg 2008; Pasquier 2008; Leal 2016; Delorme 2016).

La variabilité des estimations rapportées dans les études reflète des différences dans la définition utilisée pour la RPMAT, les populations étudiées ou les sources de données utilisées (bases de données hospitalières, registres nationaux, études prospectives en population...). Nous décrirons plus longuement trois études en population menées en France et aux Pays-Bas avec des méthodologies différentes.

A notre connaissance, il existe une seule cohorte prospective, observationnelle et en population ayant inclus 598 patientes présentant une RPMAT, définie comme une rupture des membranes survenue au moins 12 heures avant l'accouchement. Cette étude intitulée DOMINOS a été menée entre 1999 et 2001 dans les 81 maternités de la région Rhône-Alpes (Pasquier 2005; Pasquier 2007). Toutes les femmes avec une RPMAT entre 24 et 33 SA étaient incluses, y compris dans deux cas particuliers : si une césarienne ou un déclenchement du travail étaient réalisés dans les 12 premières heures, et si la RPMAT avait lieu avant 24 SA avec un accouchement après 24 SA. Les auteurs rapportaient une fréquence globale des RPMAT entre 24 et 33 SA de 0,4%.

Les Enquêtes Nationales Périnatales (ENP) sont des études transversales en population qui visent à établir un état des lieux de la situation périnatale en France et de suivre l'évolution des principaux indicateurs relatifs à la santé périnatale (Blondel 2012). Elles portent sur la totalité des naissances survenues pendant une semaine dans toutes les maternités françaises, publiques et privées. La définition des naissances inclut les enfants nés vivants ou mort-nés (morts fœtales et interruptions médicales de grossesse) à un âge gestationnel d'au moins 22 SA ou avec un poids de naissance d'au moins 500 grammes. Le recueil des données de l'ENP 2010 s'est déroulé entre le 15 et le 21 mars 2010 au sein de 552 maternités. En métropole, 535 maternités ont été enquêtées, correspondant à un échantillon de 14903 naissances, dont 14460 naissances uniques et 14761 enfants nés vivants. La représentativité de l'échantillon a été démontrée en comparant des indicateurs communs à deux bases de référence : les données de l'état civil fournies par l'Institut

National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) et les données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) (Quantin 2014). En France, en 2010, les taux de prématurité (naissance < 37 SA) et de grande prématurité (naissance < 32 SA) étaient respectivement de 7,4% et 1,5% (Blondel 2012). Pour chaque naissance, étaient également collectés la date et l'âge gestationnel de la rupture des membranes. A partir de ces données, nous avons estimé la fréquence globale de la RPMAT, définie comme une rupture des membranes survenue au moins 12 heures avant l'accouchement, à 0,53% entre 22 et 34 SA, et à 1,6% entre 22 et 36 SA, avec une fréquence plus élevée chez les grossesses multiples (9,1%) que chez les grossesses uniques (1,6%).

Les Pays-Bas disposent d'un registre périnatal national prospectif couvrant 96% des accouchements du pays, issu de la fusion de trois registres distincts (registre des sages-femmes, registre obstétrical et registre de néonatalogie). Ces données en population colligent des informations sur la grossesse, l'accouchement et les admissions jusqu'à 28 jours après la naissance. Les taux de prématurité et de grande prématurité entre 2000 et 2007 étaient respectivement de 7,7% et 1,3%, ces chiffres étaient stables sur la période étudiée. Dans une analyse portant sur les naissances d'enfants vivants et mort-nés entre 2000 et 2007 (1451246 grossesses au total), et en définissant les RPMAT comme survenant plus de 24 heures avant l'accouchement, Schaaf et al. rapportaient une fréquence globale des accouchements prématurés après RPMAT de 1,1%, avec une fréquence de 1,0% chez les grossesses uniques et de 5,4% chez les grossesses multiples (Schaaf 2011). Ce chiffre est inférieur à celui-ci retrouvé dans l'ENP 2010, ce qui peut s'expliquer par une définition plus stricte de la RPMAT, la non prise en compte des cas de RPMAT accouchant après 37 SA et/ou par une potentielle classification de certains cas de RPMAT dans le groupe des naissances induites.

Ces trois études montraient également l'augmentation de la fréquence de la RPMAT au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse, de 0,03-0,05% à 24-25 SA à 0,15-0,20% à 32-33 SA.

1.3 FACTEURS DE RISQUE DE RPMAT SPONTANEE

Parmi les facteurs de risque de RPMAT, on peut distinguer les facteurs préalables à la grossesse de ceux liés à la grossesse. Un statut socio-économique défavorisé est associé à une augmentation du risque de RPMAT, tout comme un faible niveau d'étude, l'origine afro-américaine, la consommation de tabac ou de cocaïne ou le célibat (Berkowitz 1998; Ancel 1999; Lee 2001; Mercer 2003; Caughey 2008; Kayem 2009; Mingione 2006). Il n'est pas toujours évident de distinguer l'effet général de conditions socio-économiques défavorables d'effets plus spécifiques (Lee 2001). Ainsi, les résultats sont conflictuels concernant le lien entre un indice de masse corporelle faible ($<19,8-20 \text{ kg/m}^2$) et la RPMAT (Berkowitz 1998; Ancel 1999; Mercer 2000; Dekker 2012). Certains facteurs nutritionnels pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la RPMAT, comme un déficit en vitamine C ou en oligo-éléments (Zinc, Cuivre) (Ancel 1999; Siega-Riz 2003; Caughey 2008). Une augmentation du risque de RPMAT a été observée chez les femmes nullipares qui travaillent, en particulier en cas de travail considéré comme pénible (position debout, travail avec des machines industrielles, travail physique, travail répétitif ou dans un environnement bruyant, trop chaud ou trop froid), avec un effet-dose en fonction du nombre de critères de pénibilité, ou en cas de durée hebdomadaire de travail > 40 heures (Newman 2001).

Une augmentation du risque de RPMAT est également trouvée chez les femmes ayant un antécédent de RPMAT et/ou d'accouchement prématuré, ou une anomalie cervico-isthmique (conisation, incompétence cervicale, exposition au Distilbène®...) (Ancel 1999; Mercer 2000; Lee 2001; Caughey 2008; Waters 2009).

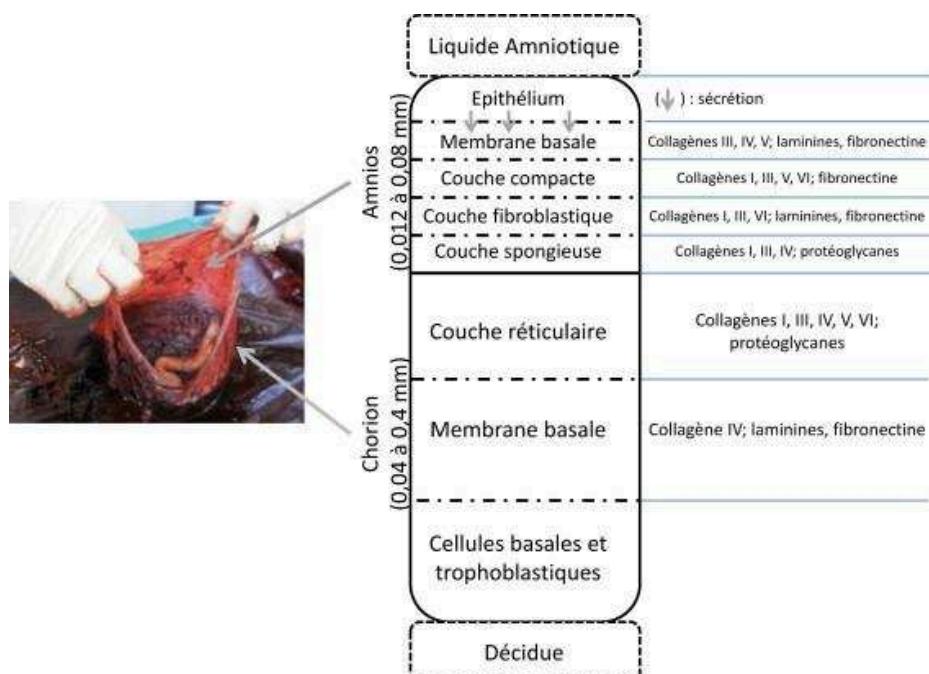
Enfin, de nombreuses complications de la grossesse sont associées à la RPMAT : la surdistension utérine en cas de grossesse multiple ou d'hydramnios, un col raccourci ($<25 \text{ mm}$) ou la présence de métrorragies (Berkowitz 1998; Mercer 2000; Lee 2001; Mercer 2003; Caughey 2008; Mingione 2006; Waters 2009). On observe fréquemment une association les infections cervico-vaginales comme la vaginose bactérienne, l'infection à Chlamydia Trachomatis ou à Gonocoque, et la RPMAT (Gravett 1986; McGregor 1995; Ancel 1999; Mercer 2000; Nadeau 2016).

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RPMAT

Au cours de la grossesse, le fœtus se développe dans le liquide amniotique au sein d'une cavité délimitée par deux membranes, l'amnios et le chorion (Figure 1) (Parry 1998). Ces deux membranes accolées sont situées à l'interface materno-fœtale et jouent un rôle important en participant aux échanges fœtaux-maternels et en protégeant le fœtus contre les micro-organismes pathogènes présents dans la flore vaginale et cervicale (Parry 1998). L'intégrité membranaire permet le maintien du volume de liquide amniotique, indispensable pour éviter les compressions du cordon ombilical, protéger le fœtus des traumatismes contondants, et faciliter ses mouvements (Aagaard-Tillery 2005).

Les membranes fœtales se renouvellent tout au long de la grossesse. Leur intégrité et leur résistance dépendent de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation de composants de la matrice extra-cellulaire, en particulier le collagène, et du contrôle du renouvellement cellulaire (Parry 1998; Aagaard-Tillery 2005). Un déséquilibre dans ces processus, lié à des facteurs mécaniques, chimiques ou infectieux, peut fragiliser les membranes et aboutir à leur rupture (Marret 1998; Mercer 2003; Waters 2009; Kayem 2009).

Figure 1 : Structure et composition des membranes fœtales (d'après Blanchon et al. 2013)



2.1 ROLE DES FACTEURS CHIMIQUES ET MECANIQUES

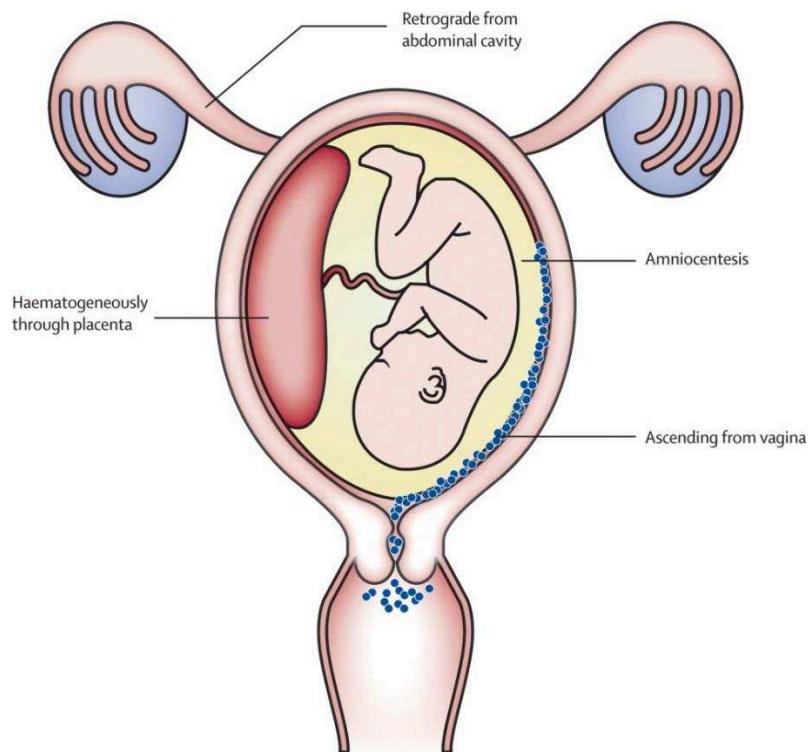
La dégradation des fibres de collagène est assurée par différentes enzymes de la famille des matrix métalloprotéinases (MMP) (Parry 1998; Aagaard-Tillery 2005). Cette dégradation peut être accélérée du fait d'une diminution de la concentration des inhibiteurs tissulaires des MMP et/ou d'une augmentation des facteurs qui stimulent la synthèse et/ou l'activité des MMP (thrombine, apoptose cellulaire, formes réactives de l'oxygène...) (Parry 1998; Mercer 2003; Romero 2014). D'autres protéases sont impliquées dans la genèse de la RPM : la trypsine, l'élastase, les cystines protéinases et les protéoglycanases. Ces facteurs sont stimulés par l'inflammation intra-utérine.

L'expression des MMP peut également être stimulée mécaniquement par la surdistension membranaire retrouvée en cas d'hydramnios, de grossesse multiple ou de contractions utérines (Parry 1998). Cette tension excessive augmenterait de façon conjointe la production de prostaglandines E₂ (PGE₂) et de cytokines inflammatoires, qui stimulent les modifications cervicales et les contractions utérines et ont une action synergique sur la collagénolyse (Parry 1998).

2.2 ROLE DE L'INFECTION

L'infection intra-utérine participerait à la pathogénèse de la RPMAT. La plupart des infections sont d'origine ascendante, depuis la filière génitale (Figure 2) (Romero 2001; Klein 2004; Kim 2015). Plus rarement, il existe des infections d'origine hématogène (par transmission transplacentaire), rétrograde (contamination par les trompes de Fallope suite à une infection intrapéritonéale) ou iatrogénique (suite à un geste invasif comme une amniocentèse) (Romero 2001; Kim 2015).

Figure 2 : Voies potentielles de l'infection intra-utérine (d'après Goldenberg 2008)



Les germes pathogènes pénètreraient la décidue et les membranes fœtales entraînant des cascades d'évènements conduisant à la collagénolyse et à la stimulation de la contractilité utérine (Aagaard-Tillery 2005). L'infection jouerait un rôle synergique dans la dégradation du collagène, du fait de la libération directe de protéases par les bactéries pathogènes (staphylocoque doré, streptocoque B, entérobactéries...), de la synthèse de MMP par l'endotoxine de bactéries à Gram négatif, et de la réaction inflammatoire médiée par le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de monocytes qui produisent des cytokines, notamment les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF α) (Parry 1998; Romero 2014). Les cytokines ont également pour effet de stimuler la production de prostaglandines par le myomètre, la décidue et l'amnios, à l'origine de contractions utérines (Romero 2006).

La RPMAT est donc un phénomène complexe qui débuterait plusieurs semaines avant de se manifester cliniquement par l'écoulement de liquide amniotique (Romero 2006; Romero 2015).

3. PROLONGATION DE LA GROSSESSE APRES UNE RPMAT : UN EQUILIBRE BENEFICES/RISQUES DELICAT

La RPMAT n'est pas nécessairement annonciatrice de l'imminence de l'accouchement. La grossesse se prolonge souvent par une période de latence d'une durée pouvant varier de quelques heures à plusieurs semaines.

La prolongation de la durée de latence peut être bénéfique puisqu'elle permet au fœtus de gagner en maturité et de naître à un âge gestationnel plus élevé, ce qui est associé à une réduction des risques de mortalité et de morbidité néonatale. Le contexte particulier de la RPMAT peut cependant aggraver le pronostic néonatal puisque la mère et le fœtus sont exposés pendant un laps de temps non négligeable à des complications infectieuses et obstétricales qui peuvent être à l'origine de la mort fœtale in utero (MFIU) ou d'un sur-risque de morbi-mortalité ultérieure (Mercer 2003; Buchanan 2010; Bond 2017). En raison de ces effets opposés, il est difficile de déterminer si la prolongation de la durée de latence est bénéfique ou délétère pour l'enfant à naître.

Nous allons décrire les conséquences à court et à long terme de la prématureté et de l'exposition anténatale à l'inflammation et/ou à l'infection et aux autres complications obstétricales, avant de résumer les données de la littérature concernant l'impact de la durée de latence sur le pronostic de l'enfant.

3.1 BENEFICE ATTENDU DE LA PROLONGATION DE LA GROSSESSE : REDUIRE LA PREMATURITE ET SES CONSEQUENCES DELETERES

Dans la quasi-totalité des cas de RPMAT survenant avant 33 SA, l'accouchement aura lieu prématurément, après une latence de durée aussi variable que difficile à prédire. Le travail se manifeste par des contractions utérines régulières et douloureuses associées à des modifications cervicales, se terminant par l'expulsion du fœtus hors de la filière génitale. Lorsqu'il est prématuré, le travail spontané peut être considéré comme un mécanisme de

protection qui vise à soustraire le fœtus à l'inflammation et/ou à l'infection intra-utérine, responsables d'une morbidité néonatale élevée voire même du décès in utero (Kayem 2009). L'accouchement peut aussi être induit, par un déclenchement du travail ou une césarienne avant travail, si une complication est diagnostiquée.

3.1.1 DEFINITION ET FREQUENCE DE LA PREMATURITE

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la prématureté comme une naissance survenant avant 37 SA (WHO 2017). On distingue habituellement différents degrés de prématureté : la prématureté tardive (34-36 SA), la prématureté modérée (32-33 SA), la grande prématureté (28-31 SA) et l'extrême prématureté (≤ 27 SA) (Goldenberg 2008; Blencowe 2012).

Au niveau mondial, on estime que près de 15 millions d'enfants naissent prématuretement chaque année, soit environ 11% des naissances (Blencowe 2012). Parmi ces naissances, 85% relèvent de la prématureté modérée ou tardive, 10% de la grande prématureté et 5% de l'extrême prématureté (Blencowe 2012). Les taux de prématureté varient également selon les pays, passant de 5% dans certains pays d'Europe du Nord à 18% au Malawi (Blencowe 2012; Zeitlin 2013).

En France, les données de l'Enquête Nationale Périnatale de 2010 montrent que 7,4% des naissances (enfant né vivant ou mort-né) surviennent avant 37 SA, et 1,5% avant 32 SA (Blondel 2012). Ainsi, près de 60000 enfants naissent prématuretement chaque année, dont 12000 sont grands prématurés. L'incidence de la prématureté a légèrement augmenté entre 1995 et 2010, passant de 5,9% à 7,4% (Blondel 2012).

3.1.2 CONSEQUENCES DE LA PREMATURITE A COURT ET LONG TERME

Les enfants nés prématuretement présentent un risque élevé de morbi-mortalité, à court comme à long terme, et ce d'autant plus que l'âge gestационnel de naissance est faible (Saigal 2008; Romero 2014). Les pathologies neurologiques et respiratoires sont des complications majeures de la prématureté, et constituent des facteurs pronostiques

importants du devenir psycho-moteur et fonctionnel. Nous allons décrire les principales pathologies liées à la prématurité, avant de donner leur fréquence dans les cohortes en population les plus récentes (Tableaux 1 et 2).

Survie

La prématurité est devenue la première cause de mortalité au cours de la période néonatale (c'est-à-dire de la naissance au 28^e jour de vie), mais également chez l'enfant de moins de 5 ans (Liu 2015). L'OMS a ainsi estimé qu'en 2013, au niveau mondial, la prématurité était responsable de 15,4% (intervalle de confiance à 95% [IC95%] 9,8-24,5) des décès néonataux, soit 965 000 cas (615 000 – 1 537 000). La contribution relative de la prématurité à la mortalité néonatale globale était de 23% dans les pays développés, contre 10 à 20% dans les pays en développement (Liu 2015).

L'âge gestationnel de naissance est le principal déterminant du pronostic vital de l'enfant prématuré (Slattery 2002; Stoll 2010; Patel 2015). Chaque semaine supplémentaire passée in utero est associée à une augmentation des chances de survie. A titre d'illustration, les données de la cohorte EPIPAGE 2 montrent que la survie à la sortie d'hospitalisation, parmi les naissances vivantes en France en 2011, est quasiment nulle à 22 et 23 SA (0% et 1,1%), atteint 31% à 24 SA, 59% à 25 SA, 75% à 26 SA, 86% à 27-28 SA, et dépasse 95% à partir de 29 SA (Ancel 2015). Pour les prématurés nés entre 34 et 36 SA, le risque de mortalité néonatale est faible mais largement supérieur à celui des enfants nés à terme (0,38% vs 0,07%, risque relatif [RR] 5,9 [5,0-6,9]) (Teune 2011). Depuis la fin des années 1990, la survie des enfants nés grands prématurés a connu une amélioration significative (Patel 2015; Ancel 2015).

On constate néanmoins des différences marquées entre pays et entre centres d'un même pays (Saigal 2008; Diguisto 2017), en particulier pour les naissances extrêmement prématurées. Les chances de survie dépendent largement du seuil à partir duquel une prise en charge périnatale « active » est proposée (Saigal 2008). Ainsi, certains pays sont favorables à l'administration d'une corticothérapie anténatale, à la réalisation d'une césarienne d'indication fœtale et à une réanimation active en salle de naissance dès 22-23

SA, tandis que ces mesures restent exceptionnelles avant 24-25 SA dans d'autres pays, dont la France. Ces choix éthiques sont souvent liés à la crainte de séquelles ou de handicaps sévères chez les enfants les plus immatures.

Tableau 1 : Survie des enfants prématurés selon l'âge gestationnel de naissance : résultats de cohortes en population depuis 2005

Cohorte, pays, année (référence)	Age gestationnel, effectif	Survie % (range)	Survie sans morbidité néonatale sévère % (range)	Survie sans handicap neurodéveloppemental % (range)
EPIPAGE 2, France, 2011 (Ancel 2015; Pierrat 2017)	22-34 SA, n= 7804 (dont 5170 naissances vivantes)	A la sortie d'hospitalisation : 22-26 SA : 52% ^b (0-75) 27-31 SA : 94% ^b (82-97) 32-34 SA : 99% ^b (98-99)	A la sortie d'hospitalisation : 24-26 SA : 34% ^b 27-31 SA : 81% ^b 32-34 SA : 97% ^b	A 2 ans : 22-26 SA : 49% ^b 27-31 SA : 90% ^b 32-34 SA : 98% ^b
PrePre-study, Pays-Bas, 2007 (de Waal 2012)	23-26 SA, n=345 (dont 276 naissances vivantes)	A la sortie d'hospitalisation : 23-26 SA : 42% ^a 52% ^b (0-66)	A la sortie d'hospitalisation : 24-26 SA : 57% ^c (41-66)	A 2 ans : 24-26 SA : 71% ^e (64-75)
EXPRESS, Suède, 2004-2007 (EXPRESS Group 2009, EXPRESS Group 2010; Serenius 2015)	22-26 SA, n=1011 (dont 707 naissances vivantes)	A 1 an : 22-26 SA : 49% ^a (4-72) 70% ^b (10-85) 78% ^d (26-86)	A la sortie d'hospitalisation : 22-26 SA : 32% ^b (2-54)	A 2,5 ans : 22-26 SA : 53% ^b 71% ^e
EPICure 2, England, 2006 (Costeloe 2012; Moore 2012)	22-26 SA, n=3133 (dont 2034 naissances vivantes)	A la sortie d'hospitalisation : 22-26 SA : 33% ^a (1-61) 51% ^b (2-77) 62% ^d (16-78)	A la sortie d'hospitalisation : 22-26 SA : 41% ^c (23-50)	A 3 ans : 22-26 SA : 75% ^e (55-80)
Cohorte de l'état de Victoria, Australie, 2005 (Doyle 2010)	22-27 SA, n=270 naissances vivantes	A 2 ans : 22-27 SA : 60% ^b (3-89)	ND	A 2 ans : 22-27 SA : 51% ^e

^a Parmi tous les fœtus inclus (y compris les morts-nés), ^b Parmi les enfants nés vivants,

^c Parmi les enfants sortis vivants d'hospitalisation, ^d Parmi les enfants admis en réanimation néonatale, ^e Parmi les survivants à l'étape de suivi

Handicap neurodéveloppemental : score composite incluant PC, cécité, surdité et/ou Bayley-III<-2 DS, sauf dans EPIPAGE 2 (PC, cécité et/ou surdité)

DS : déviation standard, ND : non disponible, PC : paralysie cérébrale, SA : semaine d'aménorrhée

Atteintes neurologiques

Au cours de la période néonatale, le cerveau de l'enfant prématuré est caractérisé par son immaturité et sa vulnérabilité (Saigal 2008). Avant 32 SA, la zone la plus fragile est la substance blanche, ce qui explique que les lésions cérébrales du grand prématuré atteignent volontiers la région périventriculaire.

Les **hémorragies intraventriculaires** (HIV) surviennent au cours des premières semaines de vie, dans la matrice germinale, une zone très vascularisée qui est le site de prolifération des neurones et des cellules gliales. Les HIV sont notamment dues à la fragilité vasculaire et aux anomalies du flux sanguin cérébral. La classification de Papile distingue 4 degrés croissants de gravité (Papile 1978) :

- Grade I : hémorragie sous-épendymaire,
- Grade II : hémorragie intraventriculaire sans dilatation ventriculaire,
- Grade III : hémorragie intraventriculaire avec dilatation ventriculaire,
- Grade IV (aussi appelé hémorragie intra-parenchymateuse) : hémorragie avec extension intra-parenchymateuse.

Les HIV de bas grades (I et II) ont un pronostic favorable, alors que les HIV de grades III et IV sont considérées comme des formes sévères et exposent à des troubles du neurodéveloppement.

Les **leucomalacies périventriculaires** (LPV) sont des lésions de nécrose de la substance blanche périventriculaire, évoluant vers une cicatrisation gliale, éventuellement associée à l'apparition de kystes (on parle alors de LPV kystique) (Baud 1998). Ces lésions touchent essentiellement les fibres motrices, ce qui explique la prédominance de l'atteinte motrice observée chez les survivants. La survenue d'une LPV au cours de la période néonatale peut avoir des conséquences sévères à long terme puisqu'il s'agit d'un facteur de risque majeur de paralysie cérébrale, de troubles cognitifs, de troubles du comportement et de déficience sensorielle (Marret 1998; Volpe 2009).

La paralysie cérébrale est définie comme tout déficit moteur permanent résultant d'une lésion non évolutive d'un cerveau immature (Cans 1996). Les déficiences motrices constituent une complication grave de la prématureté, et regroupent les diplégies, hémiplégies et quadriplégies spastiques, mais aussi des formes hypotoniques et des troubles de la coordination et des mouvements involontaires (Marret 1998; Ancel 2000; Ashwal 2004; Colver 2014). Le diagnostic est posé dans les premières années de vie, à partir d'examens cliniques répétés et d'une imagerie cérébrale (Ashwal 2004). La paralysie cérébrale est associée à une fréquence plus élevée de retard intellectuel, de déficience auditive et/ou visuelle et de troubles de la parole et du langage (Ashwal 2004).

Les enfants prématurés, même indemnes de paralysie cérébrale, sont à risque d'**atteintes cognitives et comportementales**, notamment un retard intellectuel, des troubles de l'attention et des fonctions exécutives (Bhutta 2002; Saigal 2008; Aarnoudse-Moens 2009; Delobel-Ayoub 2006; Delobel-Ayoub 2009). A 8 ans, les troubles du comportement, notamment l'hyperactivité et les difficultés émotionnelles, sont plus fréquents chez les prématurés que chez les enfants nés à terme (Saigal 2008; Larroque 2011; Spittle 2015). Les difficultés d'apprentissage peuvent affecter la scolarité en nécessitant le redoublement de classes ou la scolarisation en milieu adapté (Aarnoudse-Moens 2009). Les difficultés semblent cependant s'atténuer avec le temps : les évaluations à l'adolescence et à l'âge adulte montrent une qualité de vie correcte et une insertion socio-professionnelle satisfaisante (Zwicker 2008; Saigal 2008).

Déficiences sensorielles

La **rétinopathie du prématuré** (ROP) est une anomalie du développement des vaisseaux sanguins de la rétine, pouvant entraîner un décollement de la rétine et donc une baisse de l'acuité visuelle voire une **cécité** (Saigal 2008; Tan 2015; Ophthalmology 2013). La classification internationale distingue 5 stades d'évolution de la maladie (Classification of Retinopathy of Prematurity 2005) :

- Stade 1 : présence d'une ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée,
- Stade 2 : formation d'un bourrelet dans la région de la ligne de démarcation,
- Stade 3 : prolifération fibrovasculaire ou néovascularisation extra-rétinienne s'étendant jusqu'au vitré,
- Stade 4 : décollement partiel de la rétine,
- Stade 5 : décollement total de la rétine.

Il existe deux traitements principaux, par laser et par cryothérapie, qui visent à stopper le développement des vaisseaux sanguins anormaux afin de prévenir le décollement de la rétine (Classification of Retinopathy of Prematurity 2005).

La prématureté et le faible poids de naissance sont des facteurs de risque de déficit auditif et de **surdité** (Vohr 2000; Wood 2000; Saigal 2008; Jarjour 2015), pouvant nécessiter un appareillage auditif (Bolisetty 2014). Les formes sévères de déficiences sensorielles concernent les ROP de stades 3 à 5 et/ou traitées par laser (Ancel 2015), et une cécité ou une surdité bilatérales (Pierrat 2017).

Pathologies respiratoires

La prématureté expose l'enfant à un risque important de détresse respiratoire néonatale. La cause la plus fréquente est la **maladie des membranes hyalines**, secondaire à un déficit en surfactant, conduisant à un collapsus alvéolaire expiratoire et à une détresse respiratoire aiguë d'apparition rapide après la naissance. Son traitement consiste à instiller du surfactant exogène et à ventiler par voie nasale ou endotrachéale avec une pression expiratoire positive (Verma 1995). D'autres pathologies peuvent être responsables d'une détresse respiratoire, dont l'infection, le pneumothorax, et l'hémorragie pulmonaire.

L'hypoplasie pulmonaire est une cause rare de détresse respiratoire, touchant préférentiellement les enfants exposés à une RPMAT précoce et un oligoamnios prolongé. Elle est caractérisée par une diminution du nombre d'alvéoles et du nombre de capillaires

pulmonaires, résultant en un poumon de taille et de poids réduits (Lauria 1995; Storme 2007). Les nouveau-nés atteints d'hypoplasie pulmonaire présentent un petit thorax, et une détresse respiratoire sévère et immédiate (Lauria 1995). La mortalité périnatale associée à l'hypoplasie pulmonaire est élevée, entre 64% et 87% (Lauria 1995; Kilbride 1996; Manuck 2009). Le diagnostic formel d'hypoplasie pulmonaire ne peut être posé qu'en post-mortem, lors d'une autopsie, quand le rapport entre le poids pulmonaire et le poids total est inférieur à 0,015 (Lauria 1995; Cavoretto 2012).

La **dysplasie broncho-pulmonaire** résulte d'un développement alvéolaire et vasculaire anormal dans les poumons (Jobe 2001; Bhatt 2001). La dysplasie broncho-pulmonaire sévère est définie par l'association d'une supplémentation en oxygène pendant au moins 28 jours et d'une oxygéno-dépendance persistante à 36 semaines d'âge corrigé ($\text{FiO}_2 \geq 30\%$ et/ou support ventilatoire par ventilation mécanique ou pression positive continue) (Jobe 2001). Cette pathologie pulmonaire entraîne des difficultés respiratoires chroniques et une morbi-mortalité importante (Schmidt 2003; Anderson 2006; Doyle 2006; Doyle 2006).

Pathologies digestives

L'**entérocolite ulcéro-nécrosante** (ECUN) se caractérise par une inflammation de la muqueuse intestinale favorisant l'apparition de lésions de nécrose et/ou d'ulcérations, susceptibles d'évoluer vers une perforation digestive et/ou un tableau de défaillance multiviscérale. Le tableau clinique peut s'installer progressivement ou de façon fulminante (Neu 2011). Le traitement est chirurgical dans 20 à 40% des cas (Shulhan 2017), et le pronostic sévère avec une morbi-mortalité importante (Bell 1978; Neu 2011).

La classification de Bell distingue 3 stades, dont les stades II et III sont considérés comme sévères (Bell 1978) :

- Stade I – ECUN douteuse : Altération non spécifique de l'état général (bradycardie, léthargie, instabilité thermique), signes digestifs avec des résidus gastriques et du sang dans les selles, radiographie normale ou non spécifique,

- Stade II – ECUN prouvée de gravité faible à moyenne : Altération de l'état général avec acidose et thrombocytopénie, signes digestifs avec une distension abdominale sensible à la palpation, des bruits abdominaux absents, un œdème de la paroi abdominale et du sang dans les selles, radiographie montrant un iléus avec anses dilatées et pneumatose intestinale,

- Stade III – ECUN prouvée et grave : Altération de l'état général avec acidose, état de choc et malaises, signes digestifs avec un œdème diffus, un abdomen induré et/ou des signes de perforation, radiographie montrant un épanchement péritonéal important et/ou un pneumopéritoine.

Pathologies infectieuses

L'**infection néonatale bactérienne précoce** (INBP) est définie par la présence d'une bactérie dans le sang (hémoculture) ou dans le liquide céphalo-rachidien (ponction lombaire), au cours des trois premiers jours de vie. Les germes les plus fréquemment trouvés sont le Streptocoque B et l'*Escherichia Coli*. Ce résultat bactériologique est généralement accompagné de signes cliniques, souvent non spécifiques (hyper ou hypothermie, détresse respiratoire, troubles hémodynamiques, neurologiques et digestifs) (Shah 2014). Les infections bactériennes de cette période sont presque exclusivement d'origine materno-fœtale. Les **infections néonatales bactériennes tardives** surviennent après le 3^e jour de vie. Elles résultent de la transmission horizontale de germes pathogènes, principalement le Staphylocoque à Coagulase négative. Les infections néonatales, précoces et tardives, sont notamment associées à des complications neurologiques à court (HIV, LPV) comme à long terme (paralysie cérébrale) (Stoll 2004; Klinger 2010; Schlapbach 2011; Mitha 2013; Strunk 2014).

Tableau 2 : Morbidité sévère des enfants prématurés selon l'âge gestationnel de naissance : résultats de cohortes en population depuis 2005

Cohorte, pays, année [référence]	Age gestationnel n	Morbidité neurologique : HIV 3-4, LPV, PC % (range)	Morbidité sensorielle : ROP, cécité, surdité % (range)	Morbidité respiratoire: DBP sévère % (range)	Morbidité digestive : ECUN % (range)	Morbidité infectieuse : INBT, septicémie % (range)
EPIPAGE 2, France, 2011 (Ancel 2015; Pierrat 2017)	22-34 SA, n= 7804 (dont 5170 naissances vivantes)	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : HIV 13%, LPV 2% 27-31 SA : HIV 4%, LPV 2% 32-34 SA : HIV <1%, LPV <1% <u>A 2 ans :</u> 23-26 SA : PC 7% 27-31 SA : PC 4% 32-34 SA : PC 1%	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : ROP 6% 27-31 SA : ROP <1% 32-34 SA : ROP 0% <u>A 2 ans :</u> 23-26 SA : cécité <1% 27-31 SA : surdité 1% 32-34 SA : cécité <1% surdité <1%	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : 26% 27-31 SA : 5% 32-34 SA : 0% <u>A 2 ans :</u> 23-26 SA : cécité <1%, surdité <1% 27-31 SA : cécité <1% 32-34 SA : cécité <1% surdité <1%	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : 26% 27-31 SA : 5% 32-34 SA : <1%	ND
PrePre-study, Pays-Bas, 2007 (de Waal 2012)	23-26 SA, n=345 (dont 276 naissances vivantes)	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : HIV 7% (6-9), LPV 15% (13-18)	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : ROP 8% (4-33)	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : 24% (21-33) (13-18)	<u>A la sortie :</u> 23-26 SA : 9% (9-9)	ND
EPICure 2, England, 2006 (Costeloe 2012; Moore 2012)	22-26 SA, n=3133 (dont 2034 naissances vivantes)	<u>A la sortie :</u> HIV et/ou LPV : 13% (6-33) <u>A 3 ans :</u> PC 16%	<u>A la sortie :</u> ROP 21% (11-42), <u>A 3 ans :</u> cécité 1% (<1-3), surdité <1% (0-3)	<u>A la sortie :</u> 41% (34-67) (11-42), <u>A 3 ans :</u> cécité 1% (<1-3), surdité <1% (0-3)	<u>A la sortie :</u> 8% (6-33) (0-18), <u>A 3 ans :</u> INBT SCN : 50% (43-100)	INBT gram négatif : 8% (0-18) INBT SCN : 50% (43-100)
EXPRESS, Suède, 2004-2007 (EXPRESS Group 2009, EXPRESS Group 2010; Serenius 2015)	22-26 SA, n=1011 (dont 707 naissances vivantes)	<u>A 1 an :</u> HIV 10% (5-20) LPV 6% (0-9)	<u>A 1 an :</u> ROP 34% (19-80)	<u>A 1 an :</u> 25% (17-40) (19-80)	<u>A 1 an :</u> 6% (0-9)	Septicémie : 41% (36-49)

(Tableau poursuivi page suivante)

(suite du tableau 2)

Cohorte, pays, année [référence]	Age gestationnel, n	Morbidité neurologique : HIV 3-4, LPV, PC % (range)	Morbidité sensorielle : ROP, cécité, surdité % (range)	Morbidité respiratoire: DBP sévère % (range)	Morbidité digestive : ECUN % (range)	Morbidité infectieuse : INBT, septicémie % (range)
Cohorte de l'état de Victoria, Australie, 2005 (Doyle 2010)	22-27 SA, n=270	<u>A 2 ans :</u> PC 10%	<u>A 2 ans :</u> cécité 0%, surdité 3%	ND	ND	ND

INBP : infection néonatale bactérienne précoce, INBT : infection néonatale bactérienne tardive, SA : semaine d'aménorrhée, SCN : Staphylocoque à coagulase négative

La fréquence de chaque morbidité est exprimée par rapport au nombre d'enfants vivants au moment de l'étape mentionnée. Le range correspond aux fréquences minimales et maximales sur l'intervalle d'âge gestationnel mentionné. La sortie correspond à la sortie d'hospitalisation.

EXPRESS : morbidité néonatale, parmi les enfants vivants à 1 an.

Conclusion

La prématurité est associée à une morbi-mortalité importante, en particulier pour les âges gestationnels les plus faibles. Depuis les années 1990, l'évolution des prises en charge anténatales et postnatales a permis une amélioration de la survie qui ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de la fréquence des complications néonatales sévères ou des handicaps de la petite enfance (Pierrat 2017).

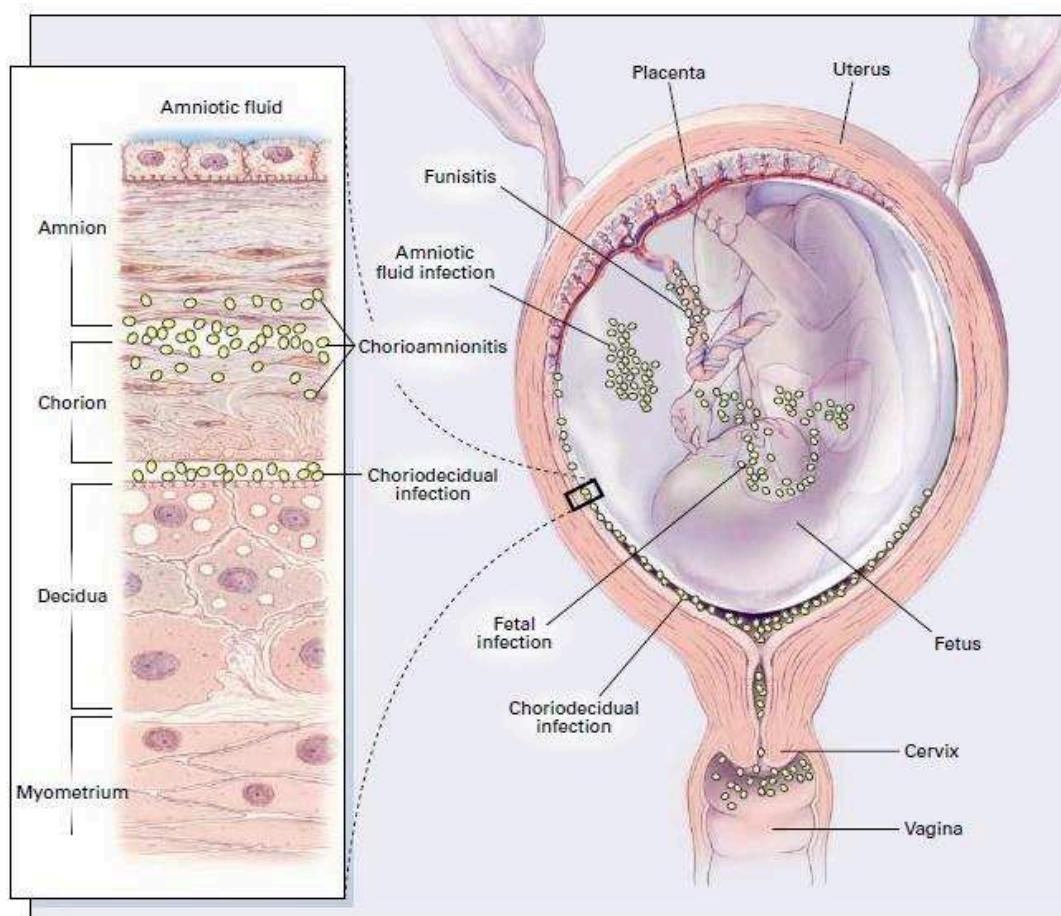
3.2 RISQUES POTENTIELS DE LA PROLONGATION DE LA GROSSESSE : ACCROITRE L'EXPOSITION FŒTALE A L'INFLAMMATION ET A L'INFECTION

3.2.1 DEFINITION ET FREQUENCE DE L'INFLAMMATION/INFECTION

La chorioamniotite est fréquemment associée à la RPMAT. De façon stricte, ce terme fait référence à une inflammation et/ou une infection du chorion et/ou de l'amnios (Higgins 2016). L'inflammation suppose l'augmentation de la concentration de médiateurs pro-inflammatoires (notamment l'IL-6) et/ou de marqueurs enzymatiques impliqués dans la dégradation de la matrice extra-cellulaire (comme la MMP-8) tandis que l'infection est

définie comme la présence de bactéries dans un environnement habituellement stérile (Shim 2004; Kayem 2015). Ces phénomènes inflammatoires et/ou infectieux peuvent être la cause (cf chapitre physiopathologie) mais aussi la conséquence de la rupture des membranes, puisque la cavité amniotique est mise en communication avec les germes pathogènes naturellement présents dans la flore vaginale, comme *Streptococcus Agalactiae* ou *Escherichia Coli* (Menon 2010; Romero 2015). Par extension, le terme chorioamniotite est souvent employé pour désigner toutes les inflammations placentaires et les infections intra-utérines (Figure 3) (Higgins 2016). On distinguera donc différentes définitions pour la chorioamniotite.

Figure 3 : Sites potentiels de l'infection bactérienne intra-utérine (d'après Goldenberg 2000)



On parle de **chorioamniotite infraclinique** lorsqu'une amniocentèse objective la présence d'une inflammation (ou intra-amniotic inflammation [IAI]) ou d'une colonisation bactérienne du liquide amniotique (ou microbial invasion of the amniotic cavity [MIAC]), dans 25 à 67% et 17 à 58% des cas, respectivement (Shim 2004; Buhimschi 2007; Kim 2007; DiGiulio 2010; Cobo 2012; Kacerovsky 2012; Cobo 2014; Kacerovsky 2014; Kim 2015; Musilova 2015; Romero 2015; Rodríguez-Trujillo 2016). Ces chiffres sont probablement sous-estimés du fait de l'impossibilité de réaliser un prélèvement de liquide amniotique en cas d'anamnios ou d'accouchement imminent (Averbuch 1995; Romero 2001). Le choix des marqueurs étudiés et la technique d'analyse peut aussi influencer grandement les résultats, notamment pour les micro-organismes difficiles à cultiver. L'amniocentèse est un examen invasif avec un taux d'échec non négligeable et pouvant conduire à une infection intra-utérine et à la mise en travail, ce n'est donc pas un geste réalisé en routine après une RPMAT. Le CNGOF considère d'ailleurs qu'elle n'a aucune indication en dehors d'un protocole de recherche (CNGOF 1999).

Formellement, la **chorioamniotite clinique** est définie par une hyperthermie maternelle supérieure à 37,8°C (100°F) associée à au moins deux symptômes parmi : un utérus contractile, des pertes vaginales nauséabondes, une tachycardie maternelle (>100 battements par minute), une tachycardie fœtale (>160 battements par minute) ou une hyperleucocytose (>15000 globules blancs par ml) (Gibbs 1982; Pasquier 2008; Menon 2010; Tita 2010; Higgins 2016). En pratique, on retrouve fréquemment dans les dossiers médicaux la mention d'une suspicion de chorioamniotite, qui ne se base pas nécessairement sur ces critères (Higgins 2016), menant à une possible surestimation de cette pathologie. En fonction de la population d'étude et de l'âge gestationnel, la chorioamniotite clinique, définie comme mentionné précédemment, est observée dans 4 à 32% des cas de RPMAT (Romero 2001; Shim 2004; Ramsey 2005; DiGiulio 2010; Le Ray 2015; Romero 2015; Park 2017).

La **chorioamniotite histologique** fait quant à elle référence à la présence d'un infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles au niveau de la plaque choriale placentaire et éventuellement du cordon ombilical (on parle alors de funiculite), dont le diagnostic est

anatomo-pathologique, donc post-natal (Redline 2015). La sévérité de la chorioamniotite est couramment quantifiée par trois stades (réflétant la durée du processus inflammatoire) et deux grades (réflétant l'intensité de l'inflammation : maternelle et/ou fœtale) (Kim 2015). Ce diagnostic est rapporté dans 40 à 70% des cas de RPMAT (Mueller-Heubach 1990; Cobo 2012; Kacerovsky 2013; Musilova 2015; Xie 2015; Ko 2017; Park 2017; Torchin 2017), ce qui est probablement sous-estimé puisque les placentas ne sont pas envoyés systématiquement pour analyse histologique.

L'exposition anténatale à l'inflammation et/ou à l'infection peut induire une réponse systémique du fœtus, et notamment stimuler la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (Gomez 1998; Romero 2014). L'augmentation de la concentration sanguine en IL-6 et/ou le diagnostic histologique de funiculite peuvent marquer l'existence d'un **syndrome de réponse inflammatoire fœtale** (SRIF), impliqué dans l'augmentation de la morbidité néonatale ultérieure (Yoon 1996; Gomez 1998; Romero 2006; Maisonneuve 2017).

Le terme chorioamniotite désigne donc un ensemble de pathologies hétérogènes avec des localisations et des degrés de sévérité variables et un diagnostic parfois difficile. La concordance entre les différents diagnostics de chorioamniotite, clinique, infra-clinique et histologique est mauvaise (Oh 2017). Pour pallier l'imprécision de ce terme, un groupe de travail incluant des représentants de différentes sociétés savantes américaines (National Institute of Health and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, the Society for Maternal-Fetal Medicine, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Academy of Pediatrics) a récemment proposé de le remplacer par "Inflammation Intra-utérine et/ou Infection", abrégé en « **Triple I** » (Higgins 2016). Le Triple I est « suspecté » en présence d'une hyperthermie maternelle $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ ($102,0^{\circ}\text{F}$) associée à un symptôme parmi : une tachycardie fœtale (>160 battements par minute), une hyperleucocytose maternelle (>15000 globules blancs par ml), un écoulement purulent d'origine endo-utérine. Le Triple I est « confirmé » par des prélèvements biochimiques, bactériologiques ou histologiques positifs. Cette définition est plus restrictive que celle de la chorioamniotite clinique classiquement considérée. Son utilité clinique reste à évaluer.

Tableau 3 : Fréquence du diagnostic de chorioamniotite infra-clinique, clinique et histologique en cas de RPMAT

Auteur, année	Type d'étude	Critères d'inclusion	Chorio infra clinique	Chorio clinique	Chorio histologique
Romero, 2001	Revue de la littérature, 18 études, 1979-2000	RPMAT, avec amniocentèse	MIAC : 473/1462 (32%)	49/165 (30%)	-
Shim, 2004	Cohorte rétrospective, monocentrique, Corée du Sud, 1993-2002	RPMAT <35 SA, grossesse unique, avec amniocentèse	IAI : 93/219 (42%)	13/219 (5,9%)	CAH : 114/181 Funiculite : 74/181 (40,9%)
DiGiulio, 2010	Cohorte rétrospective, monocentrique, USA, 1997-2007	RPMAT 15-36 SA, grossesse unique, avec amniocentèse	MIAC : 50/219 (23%)	16/204 (7,8%)	CAH : 61/146 Funiculite : 39/146 (26,7%)
Kacerovsky, 2012	Cohorte rétrospective, monocentrique, République Tchèque, 2008-2010	RPMAT 24-36 SA, grossesse unique, sans autre pathologie (RCIU, HTA, mètrorragies...)	MIAC : 34-50%	-	CAH : 61/115 (53,0%) Funiculite : 18/115 (15,7%)
Le Ray, 2015	Cohorte prospective, multicentrique, France 2008-2010	RPMAT 24-33 SA, délai admission – accouchement >12h	MIAC : 49/115 (42,6%)	6/121 (5,0%)	CAH : 54/121 (44,6%)
Romero, 2015	Cohorte rétrospective sur biobanque, NICHD, USA	RPMAT, grossesse unique, amniocentèse 20-35 SA	-	4/59 (6,8%)	CAH : 28/47 (59,6%) Funiculite : 20/47 (42,6%)
Musilova, 2015	Cohorte prospective, monocentrique, République Tchèque, 2012-2014	RPMAT 24-36 SA, grossesse unique, sans autre pathologie (RCIU, HTA, mètrorragies...)	IAI : 34/59 (57,6%)	-	CAH : 109/166 (65,7%) Funiculite : 61/166 (36,7)
Park, 2017	Cohorte rétrospective, monocentrique, Corée du Sud, 2004-2011	Acct 20-34 SA après RPMAT, grossesse unique, acct dans les 48h après amniocentèse	MIAC : 14/59 (23,7%)	3/76 (3,9%)	CAH : 40/73 (54,8%)
Linehan, 2016	Cohorte rétrospective, monocentrique, Irlande, 2007-2012	14-23 SA, RPMAT>24h, traitement conservateur (IMG interdites)	IAI : 41/166 (24,7%)	5/42 (12%)	CAH : 22/42 (69%)

CAH : chorioamniotite histologique, Chorio : chorioamniotite, HTA : hypertension artérielle, IAI : intra-amniotic inflammation, IMG : interruption médicale de grossesse, MIAC : microbial invasion of the amniotic cavity , NICHD : National Institute of Child Health and Human Development, RCIU : retard de croissance intra-utérin

Les principaux facteurs cliniques associés à une augmentation du risque de chorioamniotite sont la survenue de la RPMAT à un âge gestationnel précoce et la présence d'un oligoamnios (Vintzileos 1985; Mercer 2003; Shim 2004; Pasquier 007; Melamed 2009; Romero 2015). L'association entre la durée de latence et la chorioamniotite est controversé : théoriquement, une durée de latence courte pourrait refléter l'existence d'une infection préalable à la RPMAT, mais une durée de latence prolongée pourrait aussi favoriser les infections secondaires d'origine ascendante (Romero 1988, Romero 1993). La temporalité de ces évènements est souvent difficile à définir.

3.2.2 CONSEQUENCES DE L'INFLAMMATION/INFECTION A COURT ET LONG TERME

Dans le cadre de la prématurité consécutive à une RPMAT, la présence d'une inflammation et/ou d'une infection constitue un facteur de risque supplémentaire de morbi-mortalité, en particulier sur le plan neurologique. Cet effet peut être indirect, médié par un âge gestationnel plus faible à la naissance, mais aussi direct, via des mécanismes physiopathologiques indépendants de la prématurité. L'évaluation de l'effet direct est difficile du fait de l'impact majeur de l'âge gestationnel sur le pronostic néonatal, dont on ne s'affranchit peut-être pas totalement en ajustant les analyses statistiques. Les études évaluant l'impact de la chorioamniotite sur le pronostic néonatal ne se focalisent que rarement sur les cas de RPMAT, nous allons donc rapporter des résultats observés dans différents contextes de prématurité, qu'il y ait ou non une RPMAT.

Mortalité

L'infection materno-fœtale peut être à l'origine d'une défaillance multiviscérale et/ou d'un état de choc potentiellement létal, en anténatal ou en postnatal. La chorioamniotite est

ainsi une cause importante de mort fœtale in utero, en particulier pour les âges gestationnels les plus précoce (Quinn 1987; Lahra 2007; Goldenberg 2010).

Des études anciennes portant spécifiquement sur des cas de RPMAT, sans traitement anténatal par corticoïdes ou tocolyse pour l'une d'entre elles, montraient une augmentation significative de la mortalité néonatale en cas de chorioamniotite (Garite 1982; Morales 1987). La plupart des études menées plus récemment, quel que soit le contexte de l'accouchement prématuré, ne retrouvent pas cette association, en particulier après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance, que l'exposition considérée soit la chorioamniotite clinique (Alexander 1998; Dexter 1999; Soraisham 2009), infra-clinique (Rodríguez-Trujillo 2016), histologique (Tsiartas 2013; Yamada 2015; Huetz 2016) ou le syndrome de réponse inflammatoire fœtale (Tsiartas 2013). La stratégie d'ajustement et le choix de la variable d'exposition peuvent expliquer les résultats contradictoires mis en évidence par d'autres travaux (Lau 2005; Hendson 2011; Salas 2013; Pappas 2014). L'association entre chorioamniotite et mortalité pourrait également avoir été modifiée par les pratiques médicales, en particulier depuis l'usage répandu des antibiotiques et des corticoïdes anténataux (Been 2011).

Atteintes neurologiques

La réponse inflammatoire fœtale à la chorioamniotite, clinique ou infra-clinique, peut contribuer à la formation de lésions cérébrales au cours de la période périnatale (Gomez 1998; Wu 2000; Viscardi 2004).

L'association entre l'inflammation anténatale et les **hémorragies intraventriculaires** est controversée. Une étude menée au sein du réseau de recherche en néonatalogie du National Institute of Child Health and Human Development (NICHD, 16 centres et 2390 prématurés nés avant 27 SA) montrait une augmentation significative du risque de HIV sévère chez les enfants exposés à une chorioamniotite clinique et/ou histologique (29,3% vs 20,9% en l'absence de chorioamniotite, $p=0,03$), après ajustement sur l'âge gestationnel et

d'autres facteurs de confusion (Pappas 2014). Cet excès de risque de HIV sévère en cas de chorioamniotite histologique était retrouvé dans d'autres études, mais il s'agissait souvent de résultats non ajustés (Morales 1987; Salafia 1995; Alexander 1998; DiSalvo 1998; Vergani 2000; Ogunyemi 2003; Polam 2005; Kaukola 2006; Zanardo 2008; Soraisham 2009; Henderson 2011; Arayici 2014). Parfois, une association significative en analyse univariée disparaissait après ajustement sur l'âge gestationnel et d'autres facteurs de confusion (Rocha 2007; Sato 2011; Soraisham 2013; Yamada 2015). Enfin, de nombreuses études ne rapportaient aucune association entre chorioamniotite clinique ou histologique et HIV sévères, y compris chez les RPMAT (Osmanağaoğlu 2005; Sarkar 2005; Andrews 2006; Mehta 2006; Been 2009; Rovira 2011; Tsiartas 2013; Lee 2015). Peu de données concernent spécifiquement le syndrome de réponse inflammatoire fœtale, leurs résultats ne montrent pas d'association avec le risque de HIV (Kaukola 2006; Salas 2013; Yamada 2015).

De très nombreuses études ont évalué l'association entre chorioamniotite et **leucomalacie périventriculaire** et/ou **paralysie cérébrale**. Des hypothèses physiopathologiques suggèrent en effet que les lésions de la substance blanche seraient favorisées par l'augmentation de la concentration en cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α) dans le liquide amniotique, le sang, le liquide céphalo-rachidien et/ou le tissu cérébral, dès la vie intra-utérine (Yoon 1996; Yoon 1997; Viscardi 2004; Baud 2007). Nous rapportons ici les résultats de trois méta-analyses publiées en 2000, 2010 et 2017 (Wu 2000; Shatrov 2010; Shi 2017).

La première méta-analyse montrait une augmentation significative du risque de LPV kystique chez le prématuré exposé à une chorioamniotite clinique (6 études publiées entre 1996 et 1999, RR 3,0 [2,2-4,0]) ou à une chorioamniotite histologique (2 études publiées entre 1996 et 1999, RR 2,1 [1,5-2,9]) (Wu 2000). Cette association n'était pas retrouvée par la quasi-totalité des études publiées ultérieurement (Maisonneuve 2017).

Une association significative était montrée entre la chorioamniotite clinique et la paralysie cérébrale parmi 11 études publiées entre 1985 et 2000 (RR 1,9 [1,4-2,5]) et parmi 12 études publiées entre 2000 et 2009 (OR 2,4 [1,5-3,8]) (Wu 2000; Shatrov 2010). En

revanche, l'association n'était pas significative parmi 6 études publiées entre 1997 et 2016 (RR 1,4 [0,9-2,3]) (Shi 2017). Inversement, la méta-analyse basée sur les études les plus anciennes ne rapportait pas d'association entre chorioamniotite histologique et paralysie cérébrale (5 études publiées entre 1997 et 2000, RR 1,6 [0,9-2,7]), alors que les méta-analyses plus récentes montraient une association significative (8 études publiées entre 2000 et 2008 : odds ratio [OR] 1,8 [1,2-2,9], 8 études publiées entre 2005 et 2016 : RR 1,3 (1,1-1,7) (Shatrov 2010; Shi 2017). Une hétérogénéité modérée à importante existait entre les études portant sur la chorioamniotite clinique, elle était faible à modérée pour les études sur la chorioamniotite histologique (Shatrov 2010; Shi 2017).

L'évolution du diagnostic de chorioamniotite et la diminution de la fréquence de la paralysie cérébrale au fil des ans peut expliquer en partie les résultats de ces méta-analyses (Colver 2014). D'autres limites résident dans la variabilité du diagnostic de paralysie cérébrale (examen réalisé par un professionnel ou non, âge de l'enfant), dans le poids important de certaines études présentant des biais non négligeables, dans l'analyse conjointe des grossesses uniques et multiples, dans les stratégies d'ajustement ou dans la prise en compte du risque compétitif qu'est le décès (Wu 2000; Shatrov 2010; Shi 2017). Un dernier point concerne l'impact de la cause de l'accouchement prématuré sur la relation entre chorioamniotite et paralysie cérébrale, qui est rarement pris en compte dans les analyses. La chorioamniotite survient principalement en cas de MAP ou de RPMAT, alors que le retard de croissance intra-utérin est un facteur de risque important de paralysie cérébrale (O'Callaghan 2011; Colver 2014). Comparer la fréquence de la paralysie cérébrale selon l'existence d'une chorioamniotite peut donc schématiquement revenir à comparer des enfants nés dans un contexte de prématurité spontanée à des enfants nés dans un contexte de pathologie vasculaire, dont le risque de paralysie cérébrale est différent. Il pourrait donc être intéressant d'étudier l'association entre chorioamniotite et paralysie cérébrale uniquement chez des enfants nés après MAP ou RPMAT.

Une méta-analyse a évalué l'effet des infections périnatales (chorioamniotite, sepsis, ECUN, méningite) sur le **neurodéveloppement** d'enfants grands prématurés ou de faible poids de naissance à partir de 18 études et 13755 enfants (Vliet 2013). Le

neurodéveloppement était mesuré à partir du BSID-II (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 2nd edition), un test standardisé évaluant le développement cognitif et la motricité. Les résultats montraient que les infections périnatales étaient globalement associées à un moins bon développement moteur et cognitif, mais cet effet était principalement lié aux infections post-natales puisque les analyses en sous-groupe ne montraient pas d'association entre chorioamniotite et neurodéveloppement. Des études ciblées sur le neurodéveloppement à 7 mois et à 2 ans d'enfants nés après MAP ou RPMAT rapportaient des résultats concordants (Dexter 1999; Dexter 2000; Vander Haar 2016). L'évaluation du développement cognitif à 18-22 mois chez 1194 prématurés nés avant 27 SA montrait cependant une augmentation du risque de score cognitif < 70 (BSID-III) chez les enfants exposés à une chorioamniotite histologique et clinique vs pas de chorioamniotite (14,4% vs 7,1%, p=0,024) après ajustement sur l'âge gestationnel et d'autres facteurs de confusion (Pappas 2014). Il n'y avait pas de différence entre les groupes au niveau du langage ou du comportement.

Déficiences sensorielles

L'association entre la chorioamniotite et le risque de **rétinopathie du prématuré** a été étudiée dans une méta-analyse regroupant 27 études publiées entre 1997 et 2013 et 10590 enfants prématurés (Mitra 2014). Les résultats non ajustés allaient dans le sens d'un excès de risque de ROP et de ROP sévère en cas de chorioamniotite clinique et/ou histologique (27 études, RR 1,33 [1,14-1,55] et 16 études, RR 1,27 [0,99-1,63], respectivement), avec une hétérogénéité importante. Cependant, cette association disparaissait lorsque les résultats étaient ajustés sur l'âge gestationnel (8 études, RR 0,98 [0,77-1,26]). Les études publiées ultérieurement qui prenaient en compte l'âge gestationnel ne montraient pas d'association entre chorioamniotite et ROP (Tsiartas 2013; Soraisham 2013; Pappas 2014; Lynch 2017). La chorioamniotite n'est donc actuellement pas considérée comme un facteur de risque indépendant de ROP. Il n'y a pas non plus d'association avec la **cécité** ou la **surdité** (Hendson 2011; Soraisham 2013; Pappas 2014).

Pathologies respiratoires

Le syndrome inflammatoire fœtal a un impact fort sur la croissance et le développement pulmonaire en anténatal et en postnatal (Storme 2007). Un processus inflammatoire anténatal modéré pourrait accélérer la maturation pulmonaire et réduire l'incidence et la sévérité de la maladie des membranes hyalines alors qu'une inflammation plus importante pourrait inactiver ou altérer le surfactant des extrêmes prématurés et induire des détresses respiratoires sévères (Storme 2007; Bersani 2012; Martinelli 2012; Hartling 2012). Le syndrome inflammatoire foetal pourrait également inhiber l'alvéolarisation et le développement microvasculaire et prédisposer à des pathologies respiratoires chroniques comme la dysplasie broncho-pulmonaire (Watterberg 1996; Speer 2003; Storme 2007; Hartling 2012).

Une méta-analyse regroupant 59 études et 15295 patients, toutes causes d'accouchement confondues, montrait une association entre chorioamniotite et DBP, avec des odds ratios variant entre 0,6 (IC95% 0,4-0,96) et 3,1 (IC95% 1,2-8,2) selon les définitions utilisées et les facteurs d'ajustement considérés (en particulier l'âge gestationnel et le poids de naissance) (Hartling 2012). Les auteurs soulignaient la grande hétérogénéité entre les études ainsi que la probable existence d'un biais de publication. Une étude issue de la cohorte EPIPAGE 2 ne montrait pas d'association entre la chorioamniotite histologique et la DBP après ajustement sur l'âge gestationnel dans un groupe homogène d'enfants nés entre 24 et 31 SA après une RPMAT (ORa=0,6 [0,3-1,3]) (Torchin 2017).

Pathologies digestives

Les phénomènes inflammatoires postnataux, dont la septicémie, sont associés au développement de l'inflammation intestinale qui est l'une des caractéristiques de l'**entérocolite ulcéro-nécrosante** (Neu 2011). L'impact de la chorioamniotite, inconstamment retrouvé dans la littérature, a été étudié dans une méta-analyse regroupant 33 études publiées entre 1992 et 2012 (Been 2013). Les auteurs ne mettaient pas en

évidence de biais de publication et estimaient la qualité des études incluses de modérée à haute. Peu d'études présentaient des résultats ajustés, ne pouvant pas permettre une analyse en sous-groupe, mais suggérant une potentielle surestimation des associations rapportées. La chorioamniotite clinique était significativement associée à une augmentation du risque d'ECUN (OR 1,2 [1,0-1,5], 12 études, n=22601), avec un effet plus important lorsque l'analyse était restreinte aux études portant spécifiquement sur les RPMAT (OR 1,9 [1,1-3,3], 2 études). Il n'y avait pas d'association entre la chorioamniotite histologique et l'ECUN (OR 1,4 [0,9-2,0], 13 études, n=5889), mais une hétérogénéité importante existait entre ces études. En revanche, le SRIF était associé à une augmentation importante du risque d'ECUN (OR 3,3 [1,9-5,8], 3 études, n=1641).

Pathologies infectieuses

La chorioamniotite clinique est un facteur de risque majeur d'**infection néonatale bactérienne précoce** chez l'enfant prématuré. Les études qui prennent en compte l'âge gestationnel et/ou le poids de naissance rapportent une fréquence d'INBP multipliée par un facteur variant de 2 à 6 selon les études (Alexander 1998; Soraisham 2009; Been 2009; Bersani 2012; Pappas 2014; Ofman 2016). Ce résultat est retrouvé dans les études portant spécifiquement sur les RPMAT et/ou les cas de prématurité spontanée (Dexter 1999).

La chorioamniotite histologique, avec ou sans funiculite, est également associée à une augmentation importante du risque d'infection néonatale bactérienne précoce, après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance (Yoon 2000; Romero 2006; Strunk 2012; Bersani 2012; Tsiartas 2013; Pappas 2014; Yamada 2015). En revanche, il a été montré une diminution du risque d'infection néonatale bactérienne tardive en cas de chorioamniotite histologique (Strunk 2012).

Limites de ces études

Les études évaluant l'impact de la chorioamniotite sur le pronostic néonatal présentent certaines limites méthodologiques. Il existe un risque compétitif entre la mortalité (*in utero* ou *post-natale*) et la morbidité, souvent non pris en compte dans les analyses qui se restreignent aux enfants survivants (Goldenberg 2010). La variabilité des définitions utilisées pour la chorioamniotite (clinique, infra-clinique, histologique, SRIF), tout comme l'évolution des prises en charge médicales, peut influencer les associations rapportées (Hartling 2012; Strunk 2014). Un biais de diagnostic peut exister, en particulier pour les chorioamniotites infra-cliniques qui sont fréquentes, mais probablement sous-estimées. Le choix des groupes comparés est un point de discussion majeur : il existe une association entre la chorioamniotite et la cause de l'accouchement (fréquente en cas de RPMAT et de MAP, rare en cas de pathologie vasculaire) mais aussi entre la cause d'accouchement et le pronostic néonatal (Dammann 2005). Comparer deux groupes avec et sans chorioamniotite sans tenir compte de la cause de l'accouchement peut donc biaiser les associations. La prise en charge anténatale et post-natale, notamment l'antibiothérapie, pourrait également moduler l'impact du contexte inflammatoire (Bersani 2012). Enfin, il n'est pas toujours évident de déterminer s'il faut ajuster sur l'âge gestationnel selon qu'on le considère comme un facteur intermédiaire ou un facteur de confusion.

Conclusion

La chorioamniotite est fréquemment associée à la RPMAT, elle contribue à l'augmentation des risques de morbidité à court et à long terme, chez l'enfant prématuré déjà à haut risque de complications. La prématurité et la chorioamniotite sont des facteurs de risque indépendants et majeurs de morti-morbidité, mais avec un effet potentiellement synergique. Le pronostic néonatal en cas de RPMAT dépend de la contribution relative de ces deux facteurs de risque, mais aussi de l'existence de complications obstétricales.

3.3 RISQUES POTENTIELS DE LA PROLONGATION DE LA GROSSESSE : EXPOSER LA MÈRE ET LE FŒTUS AUX AUTRES COMPLICATIONS DE LA RPMAT

En plus de la prématurité et de l'inflammation/infection, d'autres complications materno-fœtales peuvent survenir au cours de la période de latence. Le risque de complications obstétricales diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel à la RPMAT (Mercer 2003; Buchanan 2010).

La production de liquide amniotique persiste pendant la phase de latence, mais la fréquence et l'abondance des écoulements sont fréquemment à l'origine d'une anomalie de la quantité de liquide. L'**oligoamnios** et l'**anamnios** correspondent respectivement à une diminution de la quantité de liquide amniotique et à son absence totale. Le volume résiduel de liquide amniotique est estimé échographiquement, par la mesure de l'index amniotique, qui correspond à la somme des plus grandes citerne verticales de liquide amniotique de chacun des 4 quadrants de l'utérus, ou par la mesure de la plus grande citerne. Le diagnostic d'oligoamnios est posé si l'index amniotique est inférieur à 5 cm ou si la plus grande citerne est inférieure à 1-2 cm, quel que soit l'âge gestationnel (Phelan 1987; Magann 2000; van Teeffelen 2010). La diminution de la quantité de liquide est observée dans 29 à 79% des RPMAT, et serait associée à la survenue de complications ultérieures, notamment infectieuses (Vintzileos 1985; Vermillion 2000; Park 2001; Melamed 2011; Ekin 2014; Kacerovsky 2014; Wagner 2016).

L'**hématome rétro-placentaire** (HRP) correspond au décollement prématuré, complet ou partiel, du placenta normalement inséré. Il se manifeste par des métrorragies de sang noir, des douleurs abdominales soudaines et/ou une hyperactivité utérine pouvant s'accompagner d'une hypoxie fœtale aigüe et de troubles hémodynamiques maternels. Si l'accouchement n'est pas imminent, le traitement est une césarienne en extrême urgence pour le sauvetage de la mère et de l'enfant. Un HRP survient dans 2,3 à 6,3 % des grossesses avec une RPMAT (Nelson 1986; Vintzileos 1987; Gonen 1989; Major 1995; Ananth 2004; Pasquier 2007). Les facteurs de risque d'HRP dans cette situation, inconstamment retrouvés, sont l'existence de métrorragies préalables ou postérieures à la RPMAT, la présence d'un

oligoamnios, la survenue d'une chorioamniotite, le faible âge gestationnel à la RPMAT et une durée de latence prolongée (Nelson 1986; Vintzileos 1987; Gonen 1989; Major 1995; Holmgren 1997; Ananth 2004).

Des **complications funiculaires** sont souvent observées suite à une RPMAT. Il peut s'agir de compressions du cordon qui entraînent des anomalies du rythme cardiaque fœtal, dans 30 à 76% des RPMAT (Moberg 1984; Vintzileos 1985; Smith 1987; Mercer 2003; Pasquier 2007). Ces compressions funiculaires sont majorées en présence d'un oligoamnios (Vintzileos 1985; Simhan 2005). La procidence du cordon, c'est-à-dire le passage du cordon ombilical en avant de la présentation fœtale, est la complication funiculaire la plus grave, potentiellement responsable d'une anoxie fœtale sévère, voire de la mort fœtale in utero (MFIU) (Nizard 2005; Holbrook 2013). Bien que relativement rare (0,14 à 0,62% toutes situations confondues), cette urgence obstétricale survient principalement en cas de RPMAT (2,5-7,0% avant 34 SA). Elle est en effet favorisée par la rupture des membranes en dehors du travail, la prématureté, un petit poids de naissance, une présentation non céphalique, la multiparité et une dilatation cervicale avancée (Ylä-Outinen 1985; Kahana 2004; Dilbaz 2006; Pasquier 2008). La procidence du cordon reste associée à une morbi-mortalité périnatale élevée, bien qu'il soit souvent difficile de distinguer l'impact de la prématureté de celui de l'éventuelle anoxie périnatale (Murphy 1995; Faiz 2003; Kahana 2004; Nizard 2005; Dilbaz 2006; Ekin 2014).

La RPMAT, en particulier lorsqu'elle est associée à une chorioamniotite et/ou à une naissance par césarienne, majore le **risque infectieux maternel**, notamment le risque de sepsis et d'endométrite. Le sepsis correspond à dysfonction d'un ou plusieurs organes résultant d'une infection, pouvant survenir pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum (Singer 2016; Bonet 2017). Il est associé à une létalité importante. L'endométrite est une infection de l'endomètre se manifestant par une hyperthermie du post-partum, accompagnée de signes locaux évocateurs (Marret 1998; Marcellin 2012; Mackeen 2015). Le **risque thrombo-embolique** est également augmenté de façon indirecte, du fait de l'hospitalisation prolongée (avec une mobilisation souvent réduite), et du risque plus important d'infection et de césarienne (Marret 1998; Marcellin 2012). Sur le plan

psychologique, la RPMAT est une situation particulièrement stressante. L'expectative parfois prolongée, le risque de complications fœtales et maternelles et la perspective d'une prématurité inévitable sont autant de facteurs d'incertitude et d'inquiétude pour les parents (Gaucher 2011; Engemise 2014). Aucune étude n'a, à notre connaissance, évalué les **conséquences psychologiques** à court et long terme de la RPMAT.

3.4 GAIN DE MATURITE VS COMPLICATIONS : EVALUER LE ROLE DE LA DUREE DE LATENCE SUR LE PRONOSTIC DE L'ENFANT

3.4.1 ESTIMATION DE LA DUREE DE LA PERIODE DE LATENCE

En fonction des études, la durée de latency médiane est comprise entre 1,9 et 9,5 jours, avec des différences importantes selon l'âge gestationnel de la RPMAT. L'accouchement survient dans les 48 heures suivant la RPMAT pour 40 à 93% des cas, dans les 7 jours pour 57 à 96% et dans les 28 jours pour 78 à 100% (Tableau 4). Cette grande variabilité peut s'expliquer par des différences dans les critères d'inclusion (notamment la définition de la RPMAT et l'âge gestationnel), les caractéristiques des patientes ou les stratégies thérapeutiques en fonction des études.

Ces données proviennent d'études observationnelles, prospectives ou rétrospectives, ou d'études interventionnelles en se limitant au bras « prise en charge expectative ». Il n'existe pas de données au sujet de l'évolution spontanée des grossesses confrontées à une RPMAT, puisque cela nécessiterait de constituer une cohorte de patientes et de les suivre jusqu'à l'accouchement, sans intervention médicale. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas éthique d'envisager une telle étude car d'une part, certaines prises en charge médicales permettent de prolonger la grossesse ou d'améliorer le pronostic de l'enfant, et d'autre part, l'accouchement doit être induit en cas de survenue d'une complication.

Tableau 4 : Synthèse des études rapportant la durée de latence en cas de RPMAT

Auteur, pays, année	Type d'étude, effectif	Critères d'inclusion (dont AG à la RPMAT)	Traitements	Accouchement dans les 24 h, 48h, 7 jours, 28 jours	Durée de latence (jours)
Graham, USA, 1982	Monocentrique rétrospective, n=109	< 34 SA, sans chorioamniotite ni indication d'extraction	Pas de CTC, pas de tocolyse	51%, ND, 69%, 89%	Si traitement conservateur : Médiane 7 j Range 2-105 j
Cox, USA, 1988	Monocentrique rétrospective, n=298 grossesses (dont 20 gémellaires)	< 34 SA, singuliers et jumeaux	Pas de CTC, pas de tocolyse	Si PN≥750g : 67%, 93%, 96%, 100%	ND
Dale, Norvège, 1989	Observationnelle prospective, n=111	20-34 SA, singuliers, jumeaux et triplés	CTC hebdomadaire, ATB pour 22% des patientes, tocolyse possible	ND	Médiane 7 j (range 0-109) 20-26 SA : 12 j (range 0-109) 32-34 SA : 4 j (range 0-12)
Nelson, USA, 1994	Observationnelle prospective, n=511	20-35 SA	Pas de CTC, pas de tocolyse, pas d'ATB	ND, 52%, 87%, ND	ND
Schucker, 1996	Revue de la littérature (8 études, 1984-1994, n=472)	15-26 SA, singuliers et jumeaux	Pas d'ATB (sauf 1 étude)	ND, ND, 57%, 78%	Médiane 6,6 j
Savitz, Canada, 1997	Rétrospective sur base de données hospitalière	< 33 SA, naissances vivantes	ND	24-28 SA : ND, 40%, 60%, ND 29-32 SA : ND, 65%, 80%, ND 33-36 SA : ND, 80%, 90%, ND	ND
Nicaise, France, 2008	Monocentrique, prospective, observationnelle, n=118	24-34 SA	ATB, CTC, pas de tocolyse	ND, 50%, ND, ND	Médiane 1,9 j (IIQ 0,5-5,4)
Gopalani, USA, 2004	Monocentrique, retrospective, n=134	24-31 SA	ATB et CTC, tocolyse pour 58%	ND, 39%, 68%, ND	Médiane (range) 24-25 SA : 6.0 j (0-15) 26-27 SA : 6.0 j (0-34) 28-29 SA : 3.0 j (0-26) 30-31 SA : 3.0 j (0-43)

(Tableau poursuivi page suivante)

(Suite du tableau 4)

Auteur, pays, année	Type d'étude, effectif	Critères d'inclusion (dont AG à la RPMAT)	Traitements	Accouchement dans les 24 h, 48h, 7 jours, 28 jours	Durée de latence (jours)
Lieman, USA, 2005	Rétrospective sur base de données hospitalière, n=430	24-36 SA, prise en charge expectative, accouchement < 37 SA	CTC si < 32 SA, ATB,	ND	Moyenne 3,3 \pm 6,8 j, variant selon l'AG à la RPMAT
Pasquier, France, 2008	Observationnelle, prospective, en population, n=542 grossesses	24-33 SA, singletons et jumeaux	Majoritairement ATB, CTC et tocolyse	ND, 37%, 60%, 85%	32-33 SA : Médiane 4,2 j (IC 95 % 3,5- 5,0)
Peaceman, USA, 2015	Analyse secondaire d'un essai contrôlé randomisé multicentrique sur le sulfate de magnésium, n=1377	24-31 SA, prise en charge expectative, <6 CU/h à l'admission, singletons et jumeaux	ATB	ND, ND, de 36% à 24 SA à 58% à 31 SA, ND	24-29 SA : Médiane entre 7,0 j (IIQ 4,0-15,0) et 9,5 j (IIQ 4,0-26,0) 30-31 SA : 5,0 j (IIQ 2,0- 12,0)
Kibel, Canada, 2016	Rétrospective, n=698 grossesses (597 singletons, 101 gémellaires)	24-34 SA, singletons et jumeaux	ND	ND	> 28 SA : singletons $7,0 \pm 0,4$ j Jumeaux 5,0 $\pm 0,8$ j

AG : âge gestationnel, ATB : antibiothérapie, CTC : corticothérapie, CU : contractions utérines, h : heures, IC 95% : intervalle de confiance à 95%, IIQ : intervalle interquartiles, j : jours, Med : médiane, Moy : moyenne, ND : non disponible, PN : poids de naissance, RPMAT : rupture prématurée des membranes avant terme, SA : semaines d'aménorrhée, USA : United States of America

Au total, la majorité des patientes accouche dans la semaine qui suit la rupture, et la durée de latence diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel à la RPMAT.

3.4.2 FACTEURS INFLUENÇANT LA DUREE DE LATENCE

L'âge gestationnel à la RPMAT est le principal facteur associé à la prolongation de la grossesse : la durée de latence est d'autant plus longue que la RPMAT survient précocement en cours de grossesse (Dale 1989; Savitz 1997; Pasquier 2008; Aziz 2008; Caughey 2008; Melamed 2009; Peaceman 2015; Wagner 2016).

D'autres facteurs sont associés à la durée de latence. Certains sont intrinsèques (type de grossesse, quantité de liquide amniotique) tandis que d'autres sont liés à la prise en charge médicale (fréquence des touchers vaginaux, traitements médicamenteux).

L'influence du **type de grossesse** (unique vs multiple) sur la durée de latence est fréquemment mise en évidence. De nombreuses études rapportent une latence médiane plus courte, ou une fréquence plus élevée des accouchements dans les 48h, chez les grossesses gémellaires par rapport aux grossesses uniques, y compris après ajustement sur l'âge gestationnel à la RPMAT (Bianco 1996; Myles 1997; Caughey 2008; Pasquier 2008; Peaceman 2015; Kibel 2016). D'autres ne retrouvent cet effet que dans certains sous-groupes d'âge gestationnel (Hsieh 1999; Ehsanipoor 2011). Les grossesses multiples présentent plus fréquemment une surdistension utérine et/ou une incompétence cervicale que les grossesses uniques. Ces facteurs mécaniques, moins accessibles à des thérapeutiques efficaces, pourraient expliquer en partie cette durée de latence plus courte chez les grossesses gémellaires (Kibel 2016).

Les **conditions cervicales** évaluées lors de l'admission pour RPMAT peuvent influer sur le délai entre la rupture et l'accouchement. Il est ainsi décrit une durée de latence plus courte chez les patientes présentant une dilatation cervicale supérieure à 1 ou 2 cm (Melamed 2009; Phupong 2015), un col raccourci à l'échographie (Goya 2013), une menace d'accouchement prématuré préalable à la RPMAT (Pasquier 2008) ou des contractions utérines (Phupong 2015).

La **quantité de liquide amniotique** est parfois difficile à évaluer en pratique clinique, notamment lorsque la patiente accouche rapidement après l'admission. Néanmoins, de

nombreuses études rapportent une association significative entre un oligoamnios et une durée de latence plus courte, persistant après ajustement sur l'âge gestationnel de rupture (Vermillion 2000; Park 2001; Gopalani 2004; Caughey 2008; Coolen 2010; Melamed 2011; Goya 2013; Ekin 2014; Wagner 2016).

La présence d'une **infection** intra-utérine, qu'elle soit clinique ou infra-clinique, va raccourcir la durée de latence, du fait de la mise en travail spontané, ou de l'intervention médicale visant à faire naître l'enfant (déclenchement ou césarienne avant travail) (Simhan 2005). La durée de latence est donc réduite lorsqu'une chorioamniotite est diagnostiquée (Dagklis 2013) ou lorsque les résultats biologiques ou bactériologiques sont en faveur d'une infection, tels que les cultures cervicales et vaginales positives à l'admission (Goya 2013) ou l'hyperleucocytose à l'admission (Gopalani 2004).

De façon plus générale, la survenue d'une **complication materno-fœtale** de la RPMAT (décrisées de façon détaillée dans le chapitre suivant) constitue une indication d'extraction fœtale ce qui a pour conséquence de réduire la durée de latence (Caughey 2008).

En revanche, le rôle de la **parité** n'est pas clairement déterminé. En fonction des études, on trouve une durée de latence plus courte soit chez les nullipares (Melamed 2009), soit chez les multipares (Phupong 2015), une durée de latence $\geq 72\text{h}$ chez les multipares (Test 2011) ou bien aucune association entre ces deux facteurs (Pasquier 2008; Peaceman 2015).

Le **toucher vaginal**, réalisé à l'admission ou répété au cours de la prise en charge, est associé à un raccourcissement significatif de la durée de latence moyenne (Adoni 1990; Lewis 1992; Alexander 2000). Il existe également une tendance en faveur d'une augmentation du risque infectieux (chorioamniotite clinique et/ou endométrite) chez les femmes examinées vaginalement (Adoni 1990; Lewis 1992). Ces études sont probablement sujettes à des biais d'indication. Néanmoins, il est biologiquement plausible que le toucher vaginal puisse favoriser les infections d'origine ascendante (Lewis 1992).

L'impact des **traitements médicamenteux**, antibiotiques et tocolytiques, sur la durée de latence sera abordé dans la partie « Prise en charge anténatale ».

De nombreux facteurs sont donc associés à la prolongation ou au raccourcissement de la durée de latence après une RPMAT. Il n'est pas toujours évident de distinguer l'impact de chaque facteur puisqu'ils sont souvent liés et interdépendants.

3.4.3 IMPACT DE LA DUREE DE LATENCE SUR LE FŒTUS ET L'ENFANT

La période de latence débute au moment de la rupture des membranes et s'achève à la naissance de l'enfant. Une durée de latence prolongée peut améliorer le pronostic néonatal en augmentant l'âge gestационnel de naissance, mais peut aussi l'aggraver du fait de l'exposition fœtale aux complications infectieuses et obstétricales.

Quelques études ont évalué l'association entre la durée de latence et le pronostic néonatal. La comparaison de ces études n'est pas toujours aisée du fait de populations différentes, de critères de jugement variables, et de seuils de latence contrastés qui ne reflètent souvent pas les préoccupations cliniques. De plus, il existe une dépendance logique entre l'âge gestационnel à la RPMAT, la durée de latence et l'âge gestационnel à la naissance : si l'on ajoute la durée de latence à l'âge gestационnel à la RPMAT, on peut calculer l'âge gestационnel à la naissance. Ceci explique que ces trois informations ne peuvent pas être incluses dans le même modèle statistique. L'impact de la durée de latence sur le pronostic de l'enfant peut donc être étudié en ajustant soit sur l'âge gestационnel à la RPMAT, soit sur l'âge gestационnel à la naissance.

Une étude monocentrique rétrospective portant sur 196 singuliers nés à 24- 33 SA entre 1993 et 2002, après une RPMAT survenue avant 34 SA, et vivants 7 jours après la naissance montrait que l'âge gestационnel à la RPMAT était prédictif du risque de maladies de la substance blanche, mais pas la durée de latence (Locatelli 2005). Un vaste essai randomisé portant sur la prévention de la paralysie cérébrale par le sulfate de magnésium ($n=2241$, dont 86.7% de RPMAT (Rouse 2008)) a donné lieu à de nombreuses analyses

secondaires, dont plusieurs ont étudié l'impact de la durée de latence sur le pronostic néonatal. Après ajustement sur l'âge gestationnel à la RPMAT, une durée de latence prolongée (≥ 4 semaines) n'était pas associée à une augmentation du risque de décès ou de paralysie cérébrale modérée à sévère à 2 ans (ORa 0.56 [0.26-1.24]) alors qu'elle était associée à une diminution du risque de sepsis néonatal (ORa 0.21 [0.10-0.41]) (Drassinower 2016; Drassinower 2016). Si ce dernier résultat peut sembler logique, puisque les patientes stables qui ont les durées de latence les plus longues ont probablement un risque faible de chorioamniotite, plusieurs points méthodologiques limitent l'interprétation des conclusions de cet article (Lorthe 2017).

Les études qui prennent en compte l'âge gestationnel à la naissance ont des résultats contradictoires concernant la survie sans morbidité sévère et le neurodéveloppement. Une vaste étude portant sur 37233 cas de RPMAT entre 23 et 34 SA, identifiés rétrospectivement sur les bases de données hospitalières d'un réseau de 330 services de réanimation néonatale, montrait une augmentation de la mortalité et une diminution de la survie sans morbidité sévère pour les durées de latence supérieures à 28 jours, pour toutes les catégories d'âge gestationnel de naissance (Walker 2014). Cependant, il existait un biais de sélection lié à l'absence de prise en compte de tous les cas de décès survenus in utero et en salle de naissance, qui sont des risques compétitifs avec la mortalité et la morbidité ultérieures. A l'inverse, dans une cohorte rétrospective de 306 cas de RPMAT entre 22 et 33 SA, issus de deux maternités de type 3 aux Etats-Unis, la durée de latence n'était pas associée à la survie sans morbidité sévère dans un modèle de régression logistique ajusté sur l'âge gestationnel de naissance (Manuck 2009). L'association entre une durée de latence prolongée et les troubles du neurodéveloppement à 2 ans a été évaluée chez 1305 femmes avec une RPMAT entre 24 et 31 SA, incluses dans l'essai randomisé décrit dans le paragraphe précédent (Drassinower 2016). Lorsque la durée de latence était traitée comme une variable continue, chaque semaine supplémentaire de latence était associée à une augmentation du risque de troubles moteurs (ORa 1.18 [1.10-1.28]) et cognitifs (ORa 1.13 [1.05-1.23]), évalués par les composantes motrice et mentale du score de Bayley < -2DS. Cependant, lorsque la durée de latence était traitée comme une variable catégorielle, seule une durée de latence ≥ 3 semaines était un facteur de risque indépendant de troubles moteurs (ORa 2.12 [1.29-

3.49]) et cognitifs (OR_a 1.83 [1.13-3.00]). A partir des données de la première cohorte EPIPAGE, Mura et al. ont étudié l'impact de la RPMAT sur le risque de troubles cognitifs à 5 ans, évalué par le test Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC) (Mura 2013). En comparaison avec les autres causes d'accouchement prématuré, la RPMAT n'était pas associée à une fréquence plus élevée de déficience cognitive à 5 ans. En revanche, parmi les enfants nés entre 24 et 32 SA dans un contexte de RPMAT, le risque de trouble cognitif était plus élevé en cas de durée de latence inférieure à 3 jours (OR_a 2.32 [1.07-5.02]).

Après ajustement sur l'âge gestationnel à la RPMAT, une durée de latence prolongée n'aurait donc pas d'effet délétère sur le pronostic neurologique (maladies de la substance blanche, paralysie cérébrale modérée à sévère) et pourrait avoir un effet protecteur sur le risque de sepsis néonatal (Locatelli 2005; Drassinower 2016; Drassinower 2016). Après prise en compte de l'âge gestationnel à la naissance, une durée de latence prolongée pourrait ne pas être associée, ou associée défavorablement à la survie sans morbidité sévère (Manuck 2009; Walker 2014). Les données sur le neurodéveloppement à 2 et 5 ans sont également contradictoires (Mura 2013; Drassinower 2016). Le lien entre durée de latence et pronostic néonatal n'est donc pas clairement établi, d'autant plus qu'il est difficile de distinguer les rôles propres de l'âge gestationnel et de la durée de latence (Locatelli 2005).

4. PRISE EN CHARGE ANTENATALE DE LA RPMAT : AMELIORER LE PRONOSTIC DE L'ENFANT PREMATURE

La rupture des membranes occasionne un écoulement vaginal de liquide amniotique, le plus souvent abondant et de survenue brutale, qui amène la patiente à consulter. Le diagnostic est essentiellement clinique, reposant dans 90% des cas sur l'interrogatoire de la patiente et l'examen au spéculum qui permet de visualiser un écoulement liquidien par le col de l'utérus et/ou la présence de liquide amniotique dans le cul de sac postérieur du vagin (Ladfors 1997; Verspyck 1999; CNGOF 1999; Caughey 2008; Blanchon 2013). Le diagnostic peut être plus incertain si l'écoulement est faible ou s'il a débuté depuis plus d'une heure (Caughey 2008), avec un risque de faux-négatif estimé à 12% (Ladfors 1997). Les diagnostics

différentiels à évoquer sont une fuite d'urine, une hydrorrhée gravidique ou la rupture d'une poche amnio-choriale (correspondant à un épanchement liquidien entre l'amnios et le chorion) (Verspyck 1999; Blanchon 2013).

En cas de situation clinique équivoque, il est nécessaire d'avoir recours à un ou des examen(s) complémentaire(s) pour confirmer ou infirmer la suspicion de RPMAT (NICE 2015). En effet, toute erreur diagnostique peut exposer la mère et le fœtus à une perte de chance (en cas de faux négatif) ou à des interventions non nécessaires et potentiellement iatrogènes (en cas de faux positif). Le toucher vaginal, destiné à évaluer les conditions cervicales, est inutile pour le diagnostic de RPMAT et peut même être délétère en favorisant les infections ascendantes. Puisqu'il existe une corrélation satisfaisante entre le toucher vaginal et l'examen visuel du col utérin sous spéculum (Munson 1985; Brown 1993; Pereira 2005), le toucher vaginal doit être réservé aux patientes chez lesquelles on suspecte un début de travail (Verspyck 1999; ACOG 2016). Les tests diagnostiques les plus utilisés reposent sur la mesure du pH cervico-vaginal par méthode colorimétrique sur bandelette (test à la nitrazine - Amnicator®) ou sur l'identification, au niveau cervico-vaginal, de marqueurs biochimiques absents à membranes intactes mais présents en cas de RPMAT (insulin-like growth factor-binding protein 1 [IGFBP-1] - ACTIM PROM®, placental alpha 1-microglobulin [PAMG-1] - AmniSure® ROM test) (Caughey 2008; Gallot 2012; Palacio 2014).

Une fois le diagnostic de RPMAT posé, l'équipe médicale doit déterminer la prise en charge la plus adaptée, dans une approche individualisée, à partir des informations suivantes : l'âge gestationnel, la présentation fœtale, le bien-être fœtal, l'éventuelle mise en travail et l'existence d'une complication maternelle et/ou fœtale nécessitant une naissance rapide (Packard 2015; ACOG 2016). La prise en charge médicale proposée à la patiente comporte l'hospitalisation dans une maternité de type adapté, une surveillance clinique et biologique rigoureuse, et l'administration de différents traitements médicamenteux (CNGOF 1999). Toute la prise en charge obstétricale de la RPMAT s'inscrit dans le cadre de la prévention tertiaire et vise à réduire les conséquences de cette pathologie à la fois pour la mère et pour l'enfant (Simhan 2005).

4.1 PRISE EN CHARGE EXPECTATIVE OU INTERVENTIONNELLE ?

Suite à la RPMAT, la survenue d'une complication aigüe (chorioamniotite, hématome rétroplacentaire, procidence du cordon...) impose de faire naître l'enfant rapidement (ACOG 2016). En dehors de ce cas de figure, deux types de prise en charge sont possibles : une attitude interventionniste consiste à extraire rapidement l'enfant pour limiter le risque infectieux tandis qu'une attitude expectative vise à prolonger la grossesse pour réduire les conséquences délétères de la prématureté (Pasquier 2007; Buchanan 2010; Schaaf 2011; Bond 2017). L'âge gestationnel est un élément clé à prendre en compte, puisqu'il va largement conditionner le pronostic néonatal (Packard 2015). En cas de RPMAT, l'âge gestationnel de naissance optimal est celui pour lequel les complications obstétricales et infectieuses deviennent plus délétères pour l'enfant que celles de la prématureté. Les controverses sont nombreuses à ce sujet. Certains praticiens choisissent d'extraire l'enfant à partir de 32-33 SA, dès que la maturité pulmonaire fœtale est atteinte (Mercer 1993; Mercer 2003; Ramsey 2004; Subramaniam 2016). Il a longtemps été admis que les risques associés à la prématureté étaient largement réduits à partir de 34 SA (Robertson 1992; Naef 1998; Neerhof 1999; Packard 2015), conduisant certaines sociétés savantes à recommander de déclencher systématiquement à ce terme (Healy 2004; ACOG 2016), ou du moins de l'envisager (Institute of Obstetricians and Gynecologists 2015). Cependant, des études conduites sur des enfants nés entre 34 et 36 SA mettent en évidence une mortalité et une morbidité non négligeables, supérieures à celle des enfants nés après 37 SA (Kramer 2000; Cheong 2017; Gill 2017).

Une revue de la littérature menée en 2010 a comparé l'attitude interventionniste à l'attitude expectative en cas de RPMAT avant 37 SA, à partir de 7 essais randomisés ayant inclus 690 femmes (Buchanan 2010). Les auteurs ne montraient pas de différence dans les critères de jugement néonataux (sepsis, détresse respiratoire, mortalité périnatale et morbidité néonatale) ; ils concluaient cependant au manque de données de qualité pour guider la pratique clinique.

Trois essais randomisés ont comparé l'attitude interventionniste avec l'attitude expectative chez des patientes avec une RPMAT entre 34 et 36 SA (van der Ham 2012; van 80

der Ham 2012; Morris 2016). L'essai PPROMEXIL, mené dans 60 centres des Pays-Bas, a randomisé 536 patientes, et ne montrait pas de diminution significative du risque de sepsis néonatal en cas de déclenchement du travail (van der Ham 2012). Devant un manque de puissance, les investigateurs ont réalisé un second essai, PPROMEXIL-2, permettant de randomiser 195 patientes supplémentaires, avec des résultats inchangés (van der Ham 2012). Le plus vaste essai randomisé (PPROMT), a été mené dans 65 centres et 11 pays, chez 1839 patientes avec une RPMAT entre 34 et 36 SA (Morris 2016). Il n'y avait pas de différence concernant le critère de jugement principal, le sepsis néonatal. En revanche, une attitude interventionniste était associée avec une augmentation du risque de détresse respiratoire et de recours à la ventilation mécanique, ainsi qu'à une hospitalisation prolongée en soins intensifs. Les complications maternelles (hémorragie, fièvre per-partum, antibiothérapie post-natale) étaient plus fréquentes dans le groupe expectative, à l'exception d'une réduction des césariennes. Les auteurs recommandaient de favoriser l'expectative en cas de RPMAT entre 34 et 36 SA, sous couvert d'une surveillance médicale appropriée.

Suite à ces essais, une méta-analyse actualisée a été publiée en 2017, incluant désormais 12 essais et 3617 femmes (Bond 2017). L'attitude interventionniste était associée à une diminution significative de l'âge gestationnel de naissance (différence moyenne -0,48 [-0,57,-0,39], 8 essais, n=3139) ainsi qu'à une augmentation significative des pathologies respiratoires (maladie des membranes hyalines RR 1,26 [1,05-1,53], 12 essais, n=3622 ; besoin d'une ventilation RR 1,27 [1,02-1,58], 7 essais, n=2895) et de la mortalité néonatale (RR 2,55 [1,17-5,56], 11 essais, n=3316), sans réduction de la morbidité infectieuse chez l'enfant. L'analyse restreinte aux 490 cas de RPMAT avant 34 SA ne rapportait pas de différence dans les critères de jugements néonataux, en revanche, l'attitude interventionniste était associée à une augmentation significative de la morbidité maternelle (césarienne et endométrite). Les auteurs concluaient donc qu'en cas de RPMAT avant 37 SA, une attitude expectative avec une surveillance adaptée était associée à un meilleur pronostic.

L'attitude expectative semble donc une alternative satisfaisante à proposer aux patientes avec une RPMAT. En France, les recommandations pour la pratique clinique de

1999 orientent implicitement vers l'expectative avant 34 SA et ne tranchent pas entre les deux attitudes entre 34 et 36 SA (CNGOF 1999). L'expectative est pratiquée par respectivement 100%, 90,5% et 34% des maternités de types 2B et 3, avant 32 SA, entre 32 et 34 SA et entre 34 et 37 SA (Couteau 2013). Le cas particulier des RPMAT survenant avant 24 SA sera traité dans une partie dédiée.

4.2 TOCOLYSE

Dans le cadre d'une prise en charge expectative, l'administration d'une tocolyse, destinée à inhiber les contractions utérines, a pour objectif d'améliorer le pronostic néonatal, par l'intermédiaire de la prolongation de la grossesse. En théorie, cette prolongation pourrait permettre à la fois de réduire les conséquences délétères de la prématurité grâce à un âge gestationnel plus élevé à la naissance, et d'administrer une cure de corticoïdes anténataux, dont les bénéfices néonataux ont été largement démontrés. Pourtant, ces effets positifs doivent être pesés en regard de la prolongation de l'exposition fœtale au risque d'inflammation et/ou d'infection, potentiellement associé à des séquelles à long terme.

Les caractéristiques des essais randomisés comparant l'administration d'une tocolyse à l'absence de tocolyse ou à un placebo dans le cadre de la RPMAT sont résumées dans le tableau 5. La tocolyse pouvait, selon les études, avoir une indication prophylactique (en l'absence de contractions) et/ou thérapeutique (en présence de contractions). Globalement, l'administration d'une tocolyse était associée à une prolongation de la durée de latence, bien que ce résultat ne soit pas retrouvé dans tous les essais, mais sans amélioration du pronostic néonatal. Ces études présentaient de nombreuses limites : un faible nombre de sujets (et donc une puissance limitée), l'utilisation d'agents tocolytiques non recommandés en France (notamment la ritodrine), la non systématisation de l'antibiothérapie et de la corticothérapie qui sont les standards de soin actuels et des critères de jugement principal non spécifiés ou inadaptés (la prolongation de la grossesse n'étant pas un objectif en soi mais une étape potentielle dans l'amélioration du pronostic néonatal).

Tableau 5 : Synthèse des essais contrôlés randomisés comparant l'administration d'une tocolyse vs pas de tocolyse ou vs placebo en cas de RPMAT

Auteur, année	Critères d'inclusion, n	Intervention	ATB / CTC	Critère de jugement principal	Résultat principal lié au traitement
Christensen, 1980*	Singletons, 28-36 SA, dilatation cervicale ≤ 4 cm, n=30	Ritodrine vs placebo, jusqu'à 35 SA	En cas de colonisation uro-génitale / Non spécifié	Non pré-spécifié	Diminution des accouchements dans les 24 h (p<0,05), pas de différence à 48h
Levy, 1985*	Singletons, 25-34 SA, sans CU, n=42	Ritodrine vs placebo ou pas d'intervention, jusqu'au travail	En cas de césarienne / Pas de CTC	Durée de latence	Prolongation significative de la durée de latence moyenne
Dunlop, 1986*	Singletons, 26-34 SA, sans CU, n=48	A : aucun traitement B : ritodrine et cephalexine C : ritodrine seule D : cephalexine seule	Seulement dans les groupes B et D / Administration hebdomadaire jusqu'à 32 SA	Mode de début de travail, mode d'accouchement, critères maternels et néonataux dont la durée de latence	Pas de bénéfice pour le nouveau-né
Garite, 1987*	Singletons, 25-30 SA, avec ou sans CU, n=79	Ritodrine vs expectative, jusqu'à 31 SA	En cas de césarienne / Pas de CTC	Durée de latence	Pas de différence
Weiner, 1988*	Singletons, jusqu'à 34 SA, avec CU, n=75 (+34 exclus des analyses)	Ritodrine, terbutaline ou sulfate de magnésium vs repos au lit, durée non précisée	En cas de colonisation uro-génitale / Pas de CTC	Non explicite	Pas de différence
Matsuda, 1993*	Singletons, 23-34 SA, non en travail, n=81	Ritodrine et antibiotiques vs repos au lit, durée non précisée	Dans le groupe traité / Non spécifié	Prolongation de la grossesse	Latence > 48h plus fréquente dans le groupe traité
How, 1998	Singletons et jumeaux, 24-34 SA, n=145	Sulfate de magnésium vs pas de tocolyse	Systématique jusqu'aux résultats des cultures / Administration hebdomadaire	Critère néonatal non explicite	Pas d'amélioration du pronostic néonatal

(Tableau poursuivi page suivante)

(Suite du tableau 5)

Auteur, année	Critères d'inclusion, n	Intervention	ATB / CTC	Critère de jugement principal	Résultat principal lié au traitement
Ehsanipoor, 2011*	Singletons, 24-31 SA, sans CU, n=47	Indomethacine vs placebo, pendant 48h	Systématique / Systématique	Accouchement dans les 48h	Pas de différence
Nijman, 2016	Singletons et jumeaux, 24-33 SA, non en travail, n=50	Nifedipine vs placebo, jusqu'au début du travail (durée limitée à 18 jours ou 34 SA)	Selon protocole de chaque centre / Systématique avant 34 SA	Critère composite de morti-morbidité périnatale	Pas de différence

ATB : Antibiothérapie, CTC : Corticothérapie, CU : Contractions Utérines, SA : semaine d'aménorrhée

* essai inclus dans la méta-analyse de Mackeen. Les âges gestationnels mentionnés font référence à l'âge gestational lors de la RPMAT.

Une méta-analyse de la Collaboration Cochrane a évalué les bénéfices et les risques associés à la tocolyse administrée après une RPMAT, à partir de 8 essais incluant 408 patientes (Mackeen 2014; Christensen 1980; Dunlop 1986; Ehsanipoor 2011; Garite 1987; Laohapojanart 2007; Levy 1985; Matsuda 1993; Weiner 1988). Il n'y avait pas de différence concernant la mortalité périnatale ($RR=1,67$ [0,85-3,29], 7 essais, n=402), malgré une prolongation significative de la durée de latence (différence moyenne 73,1 heures [20,2-126,0], 3 essais, n=198), et une réduction des naissances dans les 48 heures ($RR=0,55$ [0,32-0,95], 6 essais, n=354). En comparaison à l'absence de tocolyse, les enfants du groupe tocolyse présentaient plus souvent un score d'Apgar <7 à 5 minutes ($RR=6,05$ [1,65-22,23], 2 essais, n=160) et nécessitaient plus souvent une ventilation ($RR=2,46$ [1,14-5,34], 1 essai, n=81). Il n'y avait pas de différence concernant les autres critères de jugement (MFIU, mortalité néonatale, âge gestational, poids de naissance, sepsis néonatal, entérocolite ulcéro-nécrosante, hémorragie intraventriculaire, maladie des membranes hyalines, naissance dans les 7 jours, endométrite). Les chorioamniotites étaient plus fréquentes dans le groupe tocolyse ($RR=1,62$ [1,00-2,61], 5 essais, n=279). Des résultats similaires étaient retrouvés chez les patientes recevant une tocolyse prophylactique et dans le sous-groupe des RPMAT survenant avant 34 SA.

Au total, cette méta-analyse montre que la tocolyse administrée après une RPMAT est associée à une prolongation de la durée de latence et à une augmentation du risque de chorioamniotite, sans bénéfice néonatal. Ces résultats doivent cependant être considérés avec précaution, du fait de la faible qualité des essais inclus et d'une validité externe discutable (Mackeen 2014). Les auteurs concluaient donc au manque actuel de données probantes pour orienter la prise en charge des patientes avec une RPMAT, et à la nécessité de mener de nouvelles études pour lesquelles la tocolyse serait évaluée chez des patientes traitées concomitamment par antibiotiques et corticoïdes.

La tocolyse reste donc à ce jour une pratique n'ayant pas démontré son efficacité dans l'amélioration du pronostic néonatal en cas de RPMAT. De ce fait, les sociétés savantes internationales ont émis des recommandations variées : la tocolyse thérapeutique est parfois non recommandée (ACOG 2016), parfois recommandée sous certaines conditions d'âge gestationnel (CNGOF 1999), parfois envisagée uniquement le temps du transfert in utero ou de la corticothérapie (Institute of Obstetricians and Gynecologists 2015) ; la tocolyse prophylactique ne fait parfois l'objet daucun avis (ACOG 2016; CNGOF 1999), n'est parfois pas recommandée (RCOG 2016; Institute of Obstetricians and Gynecologistsn 2015).

Plusieurs enquêtes, menées par mail ou par téléphone, ont rapporté les pratiques de prescription des obstétriciens (Buchanan 2004; Ramsey 2004; Fox 2008) ou les protocoles des maternités (Couteau 2013). Malgré des biais potentiels liés à des taux de réponse généralement assez faibles et au caractère déclaratif de ces enquêtes, on constate que la tocolyse est largement utilisée dans le cadre de la RPMAT. Ainsi, parmi 1204 membres du Collège Royal des Gynécologues et Obstétriciens d'Australie et Nouvelle-Zélande, interrogés en 2003 (taux de réponse 41%), 75% déclaraient prescrire une tocolyse après RPMAT, dont 94% pendant 48 heures, le temps d'administrer la corticothérapie anténatale (Buchanan 2004). Des résultats proches étaient montrés dans une enquête en ligne menée auprès de 1375 praticiens membres de la Société de médecine materno-fœtale (SMFM) issus de 50 états et 13 pays : un taux de réponse de 37%, 73% de tocolyse après RPMAT, pour une durée maximale de 48 heures (88%) (Ramsey 2004). Des données plus détaillées étaient rapportées par Fox et al, à partir d'une nouvelle enquête en ligne auprès de 1812 membres

de la SMFM interrogés en 2007 (taux de réponse 46%) (Fox 2008). Dans une situation clinique définie (RPMAT à 26 SA), respectivement 32% et 56% des obstétriciens recommandaient d'administrer une tocolyse d'indication prophylactique ou thérapeutique. Une proportion non négligeable de praticiens déclarait ne pas recommander de tocolyse prophylactique ou thérapeutique mais la prescrire sur demande des parents (17% et 9%). Le bénéfice de la tocolyse prophylactique ou thérapeutique était considéré comme modéré ou significatif par 28% et 42% des répondants, tandis que les risques étaient considérés comme modérés à sévères par 39% et 45% des répondants. Les pratiques de prescription variaient significativement selon l'âge des praticiens, leur nombre d'années d'expérience, et leur lieu d'exercice (académique vs non académique). Les données françaises disponibles sont issues d'une enquête menée en 2011-2012 auprès de 116 maternités de types 2B et 3 de France métropolitaine (taux de réponse 98%) (Couteau 2013). En cas de RPMAT, 31% des maternités déclaraient prescrire une tocolyse uniquement pendant la corticothérapie, 62% en cas de contractions utérines uniquement, 6% la contre-indiquaient.

La tocolyse est donc aussi controversée que largement utilisée, bien qu'elle n'ait pas démontré son efficacité pour améliorer le pronostic néonatal après une RPMAT. Cette pratique, qui semble reposer sur des croyances plus que sur des principes de médecine fondée sur les preuves, nécessite de nouvelles évaluations.

4.3 AUTRES COMPOSANTES DE LA PRISE EN CHARGE ANTENATALE

4.3.1 INFORMATION DES PARENTS

Une composante essentielle de la prise en charge des situations de RPMAT réside dans l'information des couples au sujet de l'évolution de la grossesse et du pronostic de l'enfant à naître. L'information peut avoir deux objectifs : d'une part, aider le couple à appréhender l'évolution de la pathologie, mais aussi la prématureté et ses conséquences, d'autre part, constituer une aide à la décision sur les modalités de prise en charge, en particulier lorsque la RPMAT survient avant la viabilité fœtale. Les informations doivent être adaptées à l'âge gestationnel, elles évoluent donc au fur et à mesure de l'avancée de la

grossesse. Les entretiens avec les parents doivent être répétés, depuis le diagnostic de RPMAT jusqu'à la naissance (Janvier 2014).

Cette information peut, selon les cas, être délivrée par l'équipe obstétricale (obstétriciens, sages-femmes) et/ou par l'équipe pédiatrique, avec une approche complémentaire. Des études qualitatives ont montré que les obstétriciens axaient plutôt leur discours sur les modalités de prise en charge anténatale et les risques maternels alors que les néonatalogistes insistaient plus sur la réanimation, les soins palliatifs et les complications néonatales (Edmonds 2015).

Tous ces professionnels doivent être en mesure de répondre aux questions des parents et de fournir des informations objectives, correspondant aux données actuelles de la science, sans être ni trop optimistes ni trop pessimistes.

4.3.2 HOSPITALISATION

Deux arguments justifient l'hospitalisation systématique après le diagnostic de RPMAT : d'une part, plus de la moitié des patientes vont accoucher dans les 7 jours, d'autre part, certaines complications obstétricales occasionnent un risque vital pour le fœtus ce qui nécessite une prise en charge en urgence (CNGOF 1999; Abou El Senoun 2014). Le repos strict au lit n'est pas recommandé (CNGOF 1999).

L'hospitalisation à domicile (HAD) après une période d'observation à l'hôpital est possible pour certaines patientes stables ne présentant aucun critère de mauvais pronostic (CNGOF 1999; Institute of Obstetricians and Gynecologists 2015; Dussaux 2017), et pouvant se rendre facilement et rapidement à la maternité (Abou El Senoun 2014). Une revue systématique de la Cochrane a évalué la sécurité, le coût et la satisfaction des patientes prises en charge à domicile vs à l'hôpital après une RPMAT, à partir des données de 2 essais et 116 femmes (Abou El Senoun 2014). Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la durée de latence (différence moyenne 6,0 [-3,51, 15,51]), la mortalité périnatale (RR 1,93 [0,19-20,05]) ou la morbidité néonatale (Apgar à 5 minutes, maladie des

membranes hyalines ou admission en réanimation néonatale). La morbidité infectieuse maternelle était similaire entre les groupes (RR 0,74 [0,37-1,48]). En revanche, l'HAD était associée à une plus grande satisfaction des patientes et une réduction des coûts. Ces données ne permettaient cependant pas de conclure du fait des faibles effectifs et donc d'une puissance très limitée pour détecter une différence entre les groupes. Il est peu probable que de nouveaux essais randomisés de plus grande taille puissent être menés à l'avenir, étant donné la fréquence élevée des complications et le stress que la RPMAT implique pour les patientes et les équipes médicales. Une étude observationnelle rétrospective, menée sur 414 patientes avec une RPMAT entre 24 et 34 SA, dont 90 bénéficiaient d'une HAD, ne montrait pas de sur-risque de complications maternelles ou néonatales (Dussaux 2017). Cependant, la comparaison des caractéristiques initiales dans les deux groupes suggère l'existence de biais d'indication qui ne sont pas pris en compte dans l'analyse ce qui limite l'interprétation des résultats.

Le recours à l'HAD après RPMAT sur fœtus viable a été rapporté par 43% des spécialistes de médecine materno-fœtale ayant répondu à une enquête sur leurs pratiques (Ramsey 2004), et par 22% de maternités françaises de types 2B et 3 (Couteau 2013).

Dans le cas des RPMAT avant viabilité, peu de données permettent de définir la meilleure conduite à tenir. En pratique, les patientes sont souvent hospitalisées à domicile après une surveillance hospitalière initiale de durée variable, et sont réadmisses à l'hôpital une fois la viabilité atteinte (ACOG 2016; Couteau 2013).

4.3.3 TRANSFERT IN UTERO VERS UNE STRUCTURE ADAPTEE

De larges études réalisées en chaînant les données de certificats de naissance, de décès et de comptes-rendus hospitaliers ont montré que la mortalité des enfants de faible poids (en grande majorité des enfants prématurés) variait en fonction du niveau de soins de l'établissement de naissance (Cifuentes 2002; Phibbs 2007). La mortalité était statistiquement plus élevée en cas de naissance dans un centre sans service de réanimation

néonatale par rapport aux centres disposant d'un service de réanimation néonatale, indépendamment des caractéristiques individuelles et de la gravité initiale de l'enfant (Chien 2001; Cifuentes 2002; Empana 2003; Phibbs 2007).

En France, le décret de périnatalité de 1998 (décret n° 98-900 du 9 octobre 1998) a instauré la mise en place de réseaux de soins favorisant l'orientation des patientes selon leur niveau de risque. Les maternités de type 3 sont associées à un service de réanimation néonatale, les maternités de type 2B ou 2A disposent d'un service de soins intensifs ou de néonatalogie alors que les maternités de type 1 n'ont pas de service de néonatalogie. L'un des objectifs de ce décret était de favoriser la prise en charge dès la naissance dans un établissement adapté à l'âge gestationnel et au poids de l'enfant. Pour ce faire, les patientes à risque d'accouchement prématuré, dont celles présentant une RPMAT, doivent bénéficier d'un transfert in utero si l'âge gestationnel le nécessite et si les conditions le permettent (CNGOF 1999).

4.3.4 SURVEILLANCE MEDICALE

L'équipe obstétricale doit évaluer jour après jour l'équilibre bénéfices-risques de la poursuite de la grossesse. La surveillance doit permettre de diagnostiquer et de prendre en charge rapidement des complications difficilement prévisibles. Elle repose sur un examen clinique pluriquotidien, ainsi qu'une surveillance biologique et échographique. Il n'existe pas d'attitude consensuelle concernant la fréquence de réalisation des différents examens ou la meilleure conduite à tenir en fonction des résultats des examens biologiques et échographiques (Sharp 2014; ACOG 2016). En pratique, il est recommandé de surveiller quotidiennement la température et le pouls maternels, la présence de contractions utérines et de saignements, ainsi que la vitalité fœtale (mouvements actifs et rythme cardiaque) (CNGOF 1999; Mercer 2003; ACOG 2016). En France, les marqueurs sériques maternels (CRP et numération leucocytaire), l'examen bactériologique du prélèvement vaginal et l'échographie fœtale (dopplers et quantité de liquide amniotique) sont généralement réalisés une à deux fois par semaine (CNGOF 1999; Pasquier 2008; NICE 2015).

4.3.5 ANTIBIOTHERAPIE

L'objectif de l'antibiothérapie est de prévenir et/ou de traiter l'infection intra-utérine d'origine ascendante (Simhan 2005; Kenyon 2013) pour prolonger la grossesse et réduire la morbidité infectieuse. De nombreuses études ont évalué les effets de l'administration d'une antibiothérapie aux patientes présentant une RPMAT. Nous ne discuterons pas ici de l'antibiothérapie administrée pour une autre indication que la RPMAT (prélèvement vaginal positif à Streptocoque B, infection urinaire...).

L'essai randomisé ORACLE I est un essai international de grande envergure mené dans 161 maternités entre 1994 et 2000 (Kenyon 2001). Au total, 4826 patientes avec une RPMAT ont été randomisées dans l'un des quatre bras de traitement (érythromycine + placebo, amoxicilline / acide clavulanique + placebo, érythromycine + amoxicilline / acide clavulanique, placebo + placebo) et traitées par voie orale pendant 10 jours, ou jusqu'à l'accouchement. En comparaison avec le placebo, l'administration d'un ou deux antibiotique(s) était associée à une réduction significative des naissances dans les 48h et dans les 7 jours, une diminution des besoins en oxygène et en surfactant et une réduction des sepsis néonataux et des infections utérines. Le suivi des enfants à 7 et 11 ans ne montrait pas de différence entre les groupes en termes de handicap, de problèmes de santé, de difficultés comportementales ou scolaires (Kenyon 2008; Marlow 2017). Cet essai a fourni la grande majorité des données incluses dans les deux méta-analyses suivantes.

Une méta-analyse récente, ayant inclus 22 essais randomisés et 6872 patientes, a évalué l'impact de l'administration d'une antibiothérapie après RPMAT entre 20 et 37 SA sur la morti-morbidité fœtale, néonatale et maternelle, ainsi que sur le développement de l'enfant à long terme (Kenyon 2013). L'antibiothérapie était associée à une prolongation significative de la grossesse, avec une réduction des naissances dans les 48 heures (RR 0,71 [0,58-0,87], 7 essais, n=5927) et dans les 7 jours (RR 0,79 [0,71-0,89], 7 essais, n=5965). Sur le plan infectieux, l'antibiothérapie était associée à une diminution significative du risque de chorioamniotite (RR 0,66 [0,46-0,96], 11 essais, n=1559) et d'infection néonatale (RR 0,67 [0,52-0,85], 12 essais, n=1680). Les résultats montraient également une réduction de la

morbidity néonatale, en termes de lésions cérébrales (RR 0,81 [0,68-0,98], 12 essais, n=6289) et de recours au surfactant (RR 0,83 [0,72-0,96], 1 essai, n=4809) ou à l'oxygénothérapie (RR 0,88 [0,81-0,96], 1 essai, n=4809). Il n'y avait pas de différence concernant la mortalité périnatale, le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante ou la santé à l'âge de 7 ans.

Une autre méta-analyse s'est intéressée spécifiquement aux RPMAT survenant entre 22 et 34 SA (Hutzal 2008), à partir de 11 études et 5452 patientes. Les conclusions principales étaient similaires à celles de Kenyon : réduction des naissances dans les 48h (OR 0,65 [0,57-0,74], 5 essais, n=4974) et dans les 7 jours (OR 0,67 [0,59-0,76], 5 essais, n=5001), réduction des chorioamniotites cliniques (OR 0,66 [0,49-0,88], 7 essais, n=1071) et des infections néonatales diagnostiquées cliniquement (OR 0,71 [0,52-0,97], 9 essais, n=1214), réduction des hémorragies intra-ventriculaires de tous grades (OR 0,78 [0,61-1,00], 9 essais, n=5263).

Cependant, les modalités d'administration de l'antibiothérapie ne sont pas consensuelles puisqu'il est possible de recourir à différentes molécules, voies d'administration et durées de traitement. Aucune méta-analyse en réseau n'a été menée pour comparer les différentes stratégies thérapeutiques. A titre d'exemple, les essais inclus dans la méta-analyse de Kenyon testaient des pénicillines à large spectre, des macrolides (érythromycine), ou l'association clindamycine-gentamycine (Kenyon 2013). Le traitement était administré par voie intraveineuse, par voie orale ou les deux. La durée de l'antibiothérapie était de 2 doses, 3 jours, 5 jours, 7 jours, 8 jours, 10 jours ou jusqu'à l'accouchement. Deux essais randomisés de petite taille (n=48 et n=42) ont comparé l'impact de la durée de traitement (3 jours vs 7 jours) par ampicilline (Segel 2003) ou par ampicilline-sulbactam (Lewis 2003) sur la durée de latence. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur la durée de latence, la survenue d'une chorioamniotite ou la mort-morbidité néonatale.

Globalement, en comparaison avec un placebo, les pénicillines (à l'exception de l'association amoxicilline/acide clavulanique) et les macrolides étaient associés à une

amélioration des résultats obstétricaux et néonataux. Ces deux traitements sont donc recommandés en première intention par la plupart des sociétés savantes, seuls ou associés, par voie orale et/ou intraveineuse, pour une durée de 7 à 10 jours (Yudin 2009; Institute of Obstetricians and Gynecologists 2015; NICE 2015; ACOG 2016). En cas de suspicion de chorioamniotite, un antibiotique à large spectre peut être ajouté.

Il faut noter qu'une augmentation importante du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante a été montrée chez les enfants des patientes ayant reçu de l'acide clavulanique (RR 4,72 [1,57-14,23], 2 essais, n=1880) (Kenyon 2001; Kenyon 2013), ce traitement est donc généralement contre-indiqué (Yudin 2009; Institute of Obstetricians and Gynecologists 2015; NICE 2015; ACOG 2016).

Les bénéfices de l'antibiothérapie ont ainsi été largement documentés et démontrés, conduisant à recommander son administration systématique en cas de RPMAT, même à des âges gestationnels très précoce (CNGOF 1999; Yudin 2009; NICE 2015; ACOG 2016). Les enquêtes de pratiques montrent une large adhésion à ces recommandations (Buchanan 2004; Ramsey 2004; Couteau 2013). En France, les recommandations pour la pratique clinique de 1999 indiquent la nécessité d'administrer une antibiothérapie de courte durée en cas de RPMAT, mais sans donner plus de précisions sur les modalités d'administration (CNGOF 1999). Une étude déclarative sur les pratiques françaises de prise en charge des RPMAT menée en 2011-2012 a montré que l'amoxicilline était prescrite en première intention dans 82% des maternités, les bithérapies (pénicilline ou céphalosporine de 3^e génération [C3G] associée à un macrolide, un imidazolé ou un aminoside) ou trithérapies (une C3G, un imidazolé et un aminoside) représentaient 10% des prescriptions (Couteau 2013).

4.3.6 CORTICOTHERAPIE ANTENATALE

La corticothérapie anténatale est largement reconnue comme le progrès le plus considérable réalisé ces 50 dernières années dans la prévention anténatale des

complications de la prématurité (Schmitz 2016). Ses bénéfices pulmonaires ont été démontrés chez la brebis à la fin des années 1960 (Liggins 1969) puis chez le nouveau-né prématuré au début des années 1970 (Liggins 1972). Deux méta-analyses publiées en 1990 et 1995 ont non seulement confirmé les bénéfices respiratoires de la corticothérapie, mais également son action positive sur la réduction de la mortalité néonatale, des hémorragies intraventriculaires et des entérocolites ulcéro-nécrosantes (Crowley 1990; Crowley 1995). Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des fœtus nés dans un contexte de RPMAT. La crainte principale dans cette situation est l'augmentation du risque infectieux du fait de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes (Schmitz 2016). La méta-analyse de Crowley ne montrait pas d'augmentation du risque d'infection périnatale (OR=0,84 [0,57-1,23], 10 essais, n=3061) ou maternelle (Crowley 1995).

La conférence de consensus du National Institute of Health (NIH) a donc recommandé l'administration d'une cure de corticoïdes anténataux aux patientes à risque d'accouchement prématuré, y compris chez les femmes avec une RPMAT (NIH 1994; NIH consensus statement 2000). Les sociétés savantes ont transposé ceci dans les recommandations nationales, en conseillant généralement une cure unique de corticoïdes (2 injections de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle ou 4 injections de dexaméthasone à 12 heures d'intervalle, par voie intra-musculaire) à partir de la viabilité (23-24 SA) et jusqu'à 34^{0/7} SA (CNGOF 1999; Institute of Obstetricians and Gynecologists 2015; NICE 2015; ACOG 2016). Ce traitement est largement utilisé, y compris en cas de RPMAT (Buchanan 2004; Couteau 2013; Ancel 2015).

Par la suite, de nombreuses études se sont spécifiquement intéressées aux conséquences néonatales et maternelles de la corticothérapie anténatale dans le contexte de RPMAT. Les études observationnelles sont sujettes à des biais d'indication en général peu pris en compte dans l'analyse (Chapman 1999; Ghidini 1997; Tucker 1995; Yang 2004). Les essais randomisés présentent quant à eux des résultats divergents (Garite 1981; Iams 1985; Lewis 1996; Morales 1986; Pattinson 1999; Qublan 2001). La publication de référence est donc la méta-analyse de Roberts publiée en 2006 et actualisée en 2017 (Roberts 2006; Roberts 2017). Dans le sous-groupe des patientes avec une RPMAT entre 24 et 36 SA,

l'administration anténatale de corticoïdes était associée à une réduction de la mortalité périnatale (RR 0,59 [0,39-0,90], 4 essais, n=733) et néonatale (RR 0,61 [0,46-0,83], 8 essais, n=1024), des hémorragies intra-ventriculaires (RR 0,47 [0,28-0,79], 5 essais, n=895) et des maladies des membranes hyalines (RR 0,70 [0,55-0,90], 12 essais, n=1129). Il n'y avait pas de majoration des chorioamniotites (RR 0,98 [0,69-1,40], 7 essais, n=959) ou des endométrites (RR 1,02 [0,35-2,97], 4 essais, n=477). Une autre méta-analyse s'intéressant aux bénéfices de la corticothérapie anténatale dans des situations cliniques particulières, dont la RPMAT, a montré des résultats proches et fournissait des données supplémentaires sur les entérocolites ulcéro-nécrosantes (RR=0,96 [0,55-1,67], 8 essais, n=1086) et les sepsis néonataux (RR 1,07 [0,79-1,44], 10 essais, n=1279) (Magann 2017).

Au total, les bénéfices néonataux de la corticothérapie sont largement démontrés, y compris dans un contexte de RPMAT, et sans majoration du risque infectieux, même en cas de chorioamniotite clinique ou histologique (Vidaeff 2011; Been 2011).

4.3.7 SULFATE DE MAGNESIUM

Le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) est utilisé en obstétrique pour traiter l'éclampsie ou la prévenir chez les patientes atteintes de pré-éclampsie (Doyle 2009; Duley 2010) mais aussi comme agent tocolytique, bien que son bénéfice n'ait pas été démontré dans cette indication (Han 2013; Crowther 2014; Horton 2015). Il peut être également être administré aux femmes considérées à risque imminent d'accouchement prématuré, dans un objectif de neuroprotection foetale (Doyle 2009).

L'efficacité neuroprotectrice du sulfate de magnésium n'a jamais été étudiée spécifiquement chez les patientes avec une RPMAT. Cependant, la RPMAT n'est généralement pas un critère d'exclusion des essais randomisés contrôlés portant sur cette question (Crowther 2003; Rouse 2008). Une méta-analyse ayant inclus 5 essais et 6145 enfants a montré une réduction significative du risque de paralysie cérébrale (RR 0,68 [0,54-0,87], 5 essais, n=6145) et de troubles du développement moteur (RR 0,61 [0,44-0,85], 4

essais, n=5980) chez les enfants dont les mères ont reçu du sulfate de magnésium plutôt qu'un placebo, sans effet sur la mortalité infantile (Doyle 2009). Des résultats tout à fait comparables ont été montrés dans d'autres méta-analyses, et dans pour des seuils d'âge gestationnel variés (Conde-Agudelo 2009; Costantine 2009; Zeng 2016). Il n'existe pas d'effet délétère sévère pour la mère ou l'enfant aux doses recommandées pour la neuroprotection fœtale (Marret 2016). Même si le moment idéal pour initier le traitement n'est pas connu, et bien qu'il n'existe pas d'analyse par cause d'accouchement prématuré, il est à l'heure actuelle largement recommandé de proposer le sulfate de magnésium aux femmes dont l'accouchement semble imminent, y compris en cas de RPMAT (ACOG 2010; The antenatal magnesium sulfate for neuroprotection guideline development panel. 2010; Magee 2011; Belgian Health Care Knowledge Center 2014; NICE 2015; Institute of Obstetricians and Gynecologists 2015; Marret 2016; Sentilhes 2017). En France, le sulfate de magnésium est encore peu utilisé à des fins de neuroprotection, mais son implantation devrait être élargie suite aux récentes recommandations portant sur la prématurité spontanée (Marret 2016).

5. CAS PARTICULIER DES RPMAT AVANT 24 SA

Les RPMAT survenant au deuxième trimestre de la grossesse ont longtemps été associées à une mortalité quasiment inévitable. Du fait des progrès en réanimation néonatale, les chances de survie et de survie sans morbidité ne sont pas négligeables, y compris à des âges gestationnels de naissance très précoces, autour de 23-24 SA (Rysavy 2015; Smith 2017). Se pose donc désormais la question de la prise en charge de pathologies obstétricales survenant autour de la viabilité. L'OMS a fixé le seuil de viabilité à 22 SA et/ou 500g, mais de nombreux pays considèrent des seuils plus élevés, dont la France (24 SA).

La prise en charge de ces RPMAT précoces nécessite de confronter la grande incertitude quant au pronostic de l'enfant avec les risques pour la santé de la mère (notamment en cas de sepsis). Peu de données aident à orienter la prise en charge. En

particulier, peu d'essais d'intervention ont été menés dans cette population spécifique, par exemple pour évaluer le bénéfice d'une corticothérapie dans le cadre de la RPMAT, et les recommandations sont souvent définies à partir d'avis d'experts, par extension « raisonnable » des recommandations valables pour des âges gestationnels un peu plus élevés.

Nous allons présenter les complications spécifiques et le pronostic fœtal et néonatal de ces RPMAT précoce, avant de détailler les options de prise en charge.

5.1 COMPLICATIONS NEONATALES SPECIFIQUES DES RPMAT PRECOCES

En plus des risques materno-fœtaux précédemment décrits, les RPMAT se produisant avant 24 SA peuvent entraîner des complications fœtales sévères : hypoplasie pulmonaire et déformation des extrémités, principalement liées à un oligoamnios ou un anamnios prolongé (Lauria 1995; Alexander 1996; van Teeffelen 2010). Le développement anormal du poumon et l'hypoplasie pulmonaire s'expliquent par l'association de différents facteurs : la diminution de la pression intra-amniotique et l'augmentation de la pression intra-pulmonaire (pouvant entraîner la fuite du liquide pulmonaire), la compression thoracique, le défaut d'expansion pulmonaire fœtal et la diminution mécanique des mouvements respiratoires du fœtus (Lauria 1995). Dans les formes les plus graves, la tétrade de Potter associe une ankylose des membres, un faciès aplati avec un rétrognathisme, un retard de croissance intra-utérin et une hypoplasie pulmonaire. L'intensité et la gravité de cette séquence dépend de la précocité de la rupture des membranes, de la sévérité et de la durée de l'oligoamnios (Subtil 1999).

5.2 PRONOSTIC DES RPMAT AVANT 24 SA

Une synthèse des résultats des études portant sur le pronostic fœtal et néonatal à court et à long terme des RPMAT autour de la viabilité est présentée dans le tableau 6 (nous nous sommes restreints aux études ayant inclus au moins 100 sujets). La fréquence des

MFIU varie de 4% à 32%, celle des interruptions médicales de grossesse (IMG) de 2% à 7%. Les taux de survie et de survie sans morbidité à la sortie d'hospitalisation parmi toutes les inclusions varient respectivement de 17% à 83% et de 26% à 68%. Il faut noter que ces études sont quasiment toutes rétrospectives, ont été menées dans 1 à 3 centres et portent sur des effectifs faibles. Leur validité externe est donc largement discutable. De nombreux facteurs expliquent les variations des résultats rapportés. Certaines études excluent les issues de grossesses défavorables comme l'IMG et la MFIU. Ce biais de sélection conduit à surestimer la survie, et ne permet pas de délivrer une information adéquate au moment du diagnostic de RPMAT (Manuck 2009; Waters 2009; ACOG 2016). Les bornes choisies pour l'âge gestationnel à la RPMAT sont assez variables, alors qu'il s'agit d'un déterminant majeur du pronostic. En l'absence de stratification sur des âges gestationnels identiques, il est difficile de comparer les résultats rapportés. On peut par ailleurs choisir d'exprimer les taux de survie, de survie sans morbidité ou sans handicap, rapportés à différents dénominateurs : tous les fœtus inclus, tous les enfants nés vivants, tous les enfants admis en réanimation néonatale, tous les enfants vivants au 7^e ou au 28^e jour ou tous les enfants vivants à la sortie d'hospitalisation... Les études actuelles fournissent rarement des taux en fonction de plusieurs dénominateurs, alors que ces données sont complémentaires et permettent d'actualiser les informations initialement délivrées aux parents en fonction de l'évolution de la grossesse (Tomlinson 2010). Enfin, les variations de législation et de pratiques entre centres et entre pays peuvent également impacter fortement ces résultats (Dinsmoor 2004; Everest 2008; Waters 2009; Kibel 2016; Linehan 2016).

Tableau 6 : Pronostic fœtal et néonatal à court et à long terme des RPMAT survenues autour de la viabilité

Auteur, année	Type d'étude, n	AG à la RPMAT et critères d'inclusion	Survie	Survie sans morbidité et/ou détail de la morbidité	Devenir à long terme
Dewan, 2001	Revue systématique (11 études, 1980-1999), mono ou bi-centriques, 2 prospectives, n= 231 <23 SA	14-23 SA, majorité de grossesses uniques	Naissances vivantes : 67% (11 études) Survie périnatale: <20 SA : 18% (range 0-33%, 10 études) 20-23 SA : 17% (range 8-50%, 8 études) ≤ 23 SA : 21% (IC 95% 16-27%, 11 études)	20-23 SA (1 étude, parmi les nés vivants) : DBP 53% HIV 40% ROP 27% Sepsis 7%	ND
Waters, 2009	Revue de la littérature (6 études, 1994-2008), études rétrospectives avec prise en charge expectative, n=167	14-24 SA, singletons et jumeaux	MFIU : 32% (range 23-53%) Survie : 44% (range 26-57%), Survie pour les RPMAT 22-24 SA avec prise en charge expectative : 58%	Survie sans morbidité : 68% Hypoplasie pulmonaire : 19% DBP : 29% HIV sévère 5% ROP sévère 5% ECUN 4% Sepsis 19%	ND
Manuck, 2009	Cohorte rétrospective sur base de données, bicentrique, USA, 2001-2007, n=159	14-24 SA, singletons, avec prise en charge expectative	IMG : 4% MFIU : 4% Survie hospitalière : Total : 56% Parmi les admissions en réa : 79%	Hypoplasie pulmonaire : 13% Survie sans morbidité sévère : Total : 27% Parmi les survivants : 48%	ND
van der Heyden, 2013	Cohorte rétrospective, 3 centres, Pays-Bas, 1994-2009, n=314	13-26 SA, singletons et multiples, y compris RPMAT iatrogène	IMG <24 SA : 2% MFIU 28% Survie à J7 : Total : 51% 13-19 SA : 29% 20-23 SA : 41% 24-26 SA : 73%	Survie sans morbidité sévère : Total : 30%, Parmi survivants à J7 : 59% 13-19 : 25% 20-23 : 20% 24-26 : 37%	ND

(Tableau poursuivi page suivante)

(Suite du Tableau 6)

Auteur, année	Type d'étude, n	AG à la RPMAT et critères d'inclusion	Survie	Survie sans morbidité et/ou morbidité détaillée	Devenir à long terme
Manuck, 2014	Etude cas-témoins nichée dans un ECR, 20 centres, USA, 1997-2004, N=275 cas de RPMAT < 25 SA	< 25 SA, singletons, patientes randomisées dans un essai sur la prévention de la paralysie cérébrale par le sulfate de magnésium	Survie hospitalière : 83%	Survie sans morbidité sévère : 24% HIV sévère : 6% LPV : 4% DBP : 50% ROP : 50% ECUN sévère : 8% Sepsis : 40%	Décès entre la sortie et 2 ans : 2% Paralysie cérébrale (tous stades) : 10% Survie sans handicap sévère à 2 ans : 48%
Kibel, 2016	Cohorte rétrospective monocentrique, Canada, 2004-2014, n=104	20-23 SA, singletons et jumeaux, prise en charge expectative	IMG : 7% MFIU : 12% Survie hospitalière : 49%	Survie sans morbidité sévère : Total : 26% Parmi les survivants : 53% DBP : 22% HIV sévère ou LPV : 31% ECUN : 6% ROP : 12% Sepsis : 14%	Décès : 2% Suivi à 18-24 mois : Paralysie cérébrale : 7% Cécité : 2% Surdité : 7%
Synthèse	Nombre de sujets inclus (hors revues) : 104 - 314 Nombre de sujets inclus dans les revues : 167 - 231	-	IMG : 2-7% MFIU : 4-32% Survie hospitalière : 17-83%	Survie sans morbidité : Totale : 26-68% Parmi les survivants : 48-53%	Paralysie cérébrale : 7-10% Surdité 7% Cécité 2%

Chorio : chorioamniotite, DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire, ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante, INBP : infection néonatale bactérienne précoce, ECR : essai contrôlé randomisé, HIV : Hémorragie Intraventriculaire, LPV : Leucomalacie Périventriculaire, ND : non disponible, ROP : Rétinopathie du Prématuré

Tous les âges gestationnels mentionnés correspondent à l'âge gestationnel à la RPMAT.

5.3 PRISE EN CHARGE

Lorsque la RPMAT survient de façon très précoce en cours de grossesse, et notamment avant la viabilité fœtale, différentes options thérapeutiques sont possibles, en fonction de l'âge gestationnel à la rupture et de la confrontation entre les bénéfices et les risques liés à la poursuite de la grossesse. En l'absence de complication identifiée au moment du diagnostic de RPMAT, il est possible de proposer une prise en charge expectative, avec des degrés variables d'intervention active. Avant la viabilité, la prise en charge est souvent minimale avec une surveillance, parfois réalisée à domicile après une période d'hospitalisation initiale, et une antibiothérapie non systématique (Mercer 2003; ACOG 2016). Une fois la viabilité atteinte, les recommandations sont en faveur d'une ré-hospitalisation, permettant d'administrer une corticothérapie et de prendre en charge rapidement les potentielles complications infectieuses et obstétricales (Mercer 2003; Waters 2009; ACOG 2016). Lorsque la législation le permet, une interruption médicale de grossesse peut être envisagée en présence de critère(s) de mauvais pronostic (chorioamniotite et/ou anamnios) (CNGOF 1999; ACOG 2016). Les recommandations américaines les plus récentes proposent également d'offrir le choix aux parents de déclencher l'accouchement dès le diagnostic de RPMAT (ACOG 2016). La prise en charge doit être réévaluée régulièrement en fonction des résultats des différents examens cliniques et paracliniques.

Dans cette situation à risque de prématurité extrême et/ou de handicap sévère, le point crucial de la prise en charge réside dans l'information des parents confrontés à une RPMAT, dont l'opinion doit être prise en compte dans toutes les décisions (CNGOF 1999; Kaempf 2009). Il est donc indispensable de leur donner des informations fiables sur les risques et les bénéfices de chaque conduite à tenir et sur le pronostic de l'enfant à naître (Azria 2012; ACOG 2016). Pourtant, dans le cadre d'une RPMAT extrêmement prématurée, les informations données aux parents et les décisions de prise en charge qui en résultent dépendraient assez peu des caractéristiques socio-économiques et cliniques (hormis l'âge gestationnel) mais seraient largement influencées par le centre et le praticien qui donne l'information (Tucker Edmonds 2012; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics 2016). Des simulations d'entretiens, avec des parents confrontés à une RPMAT à 23 SA,

montraient que les informations variaient selon la profession (néonatalogiste vs obstétricien) ainsi qu'entre les praticiens d'une même profession (Edmonds 2015). Par exemple, des estimations chiffrées de la survie étaient fournies par 80% des pédiatres contre 38% des obstétriciens, et étaient rapportées sous la forme d'une seule valeur (les taux de survie variant dans ce cas de 3 à 50%), de plusieurs valeurs différentes ou d'un intervalle. Seule une minorité de pédiatres (13%) donnait des estimations de survie sans handicap à long terme. Une enquête par mail auprès d'un échantillon aléatoire de 750 membres de la SMFM (taux de réponse 43%) montrait que la volonté des obstétriciens de proposer une prise en charge active en cas de RPMAT à 23 SA (déclenchement du travail, corticothérapie, césarienne d'indication fœtale...) était principalement influencée par les caractéristiques personnelles du soignant (âge, sexe, appartenance politique et religieuse, origine ethnique) ainsi que par les protocoles de centre et la région d'exercice (McKenzie 2016). Elle dépendait également de l'estimation faite par chaque praticien de la survie et de la survie sans morbidité du fœtus à naître, dont respectivement 65% et 56% pensaient que la survie était comprise entre 0 et 30% et que la survie sans morbidité était comprise entre 0 et 10%.

Ces études rapportent donc une grande variabilité dans la façon dont les soignants appréhendent le pronostic des RPMAT avant la viabilité et dans leur volonté de proposer une prise en charge active, ce qui conditionne les informations données aux parents mais aussi le pronostic périnatal (Bottoms 1997; Rysavy 2015; Tucker Edmonds 2015). Cette variabilité peut s'expliquer en partie par le manque de données dans la littérature concernant l'issue à court comme à long terme des RPMAT survenant autour de la viabilité. Pourtant, disposer de ces informations au moment de la rupture pourrait être très utile pour aider les parents, mais aussi les soignants qui ont peut-être des idées fausses sur l'évolution de ces situations, et de façon plus générale pour réfléchir aux politiques de soin à ces âges extrêmes.

6. OBJECTIFS DU TRAVAIL DOCTORAL

Depuis les années 1990, de nombreuses pratiques médicales en obstétrique et en néonatalogie et ont contribué à l'amélioration de la survie et de la santé des enfants prématurés, quelle que soit la cause de l'accouchement. A l'heure actuelle, des travaux de plus en plus nombreux mettent en évidence que le pronostic de l'enfant est lié non seulement à l'âge gestationnel mais aussi à la pathologie responsable de l'accouchement prématuré (Gagliardi 2013; Delorme 2016; Torchin 2017; Chevallier 2017). Il devient donc nécessaire d'affiner les connaissances scientifiques concernant le pronostic néonatal en fonction du contexte de naissance, en allant plus loin que la simple distinction, peu opérante, entre prématurité spontanée et prématurité induite (Delorme 2016).

La cohorte en population EPIPAGE 2, qui a inclus 7804 enfants prématurés nés en 2011, est une occasion unique d'apporter de nouvelles connaissances sur le devenir néonatal à court et à long terme en regard des conditions de naissance.

L'objectif général de ce travail doctoral est d'étudier les déterminants obstétricaux du pronostic de l'enfant prématuré né dans un contexte de rupture prématurée des membranes avant terme. Nous avons choisi d'aborder trois aspects de la prise en charge anténatale pour lesquels il n'existe pas de données suffisamment consensuelles ou pertinentes dans la littérature pour optimiser les pratiques médicales.

Le premier chapitre est centré sur la durée de latence. L'augmentation de l'âge gestationnel de rupture et/ou de naissance est associée à une amélioration de la survie de l'enfant prématuré. En revanche, les données concernant l'impact de la durée de latence, indépendamment de l'âge gestationnel, sont contradictoires. Notre objectif est d'estimer l'association entre une durée de latence prolongée et la survie, la survie sans morbidité et le risque d'infection néonatale bactérienne précoce.

Le deuxième chapitre est dédié à l'administration anténatale d'un traitement tocolytique sur le pronostic néonatal. Notre objectif est d'évaluer si la tocolyse administrée après une RPMAT est associée à une amélioration des issues obstétricales et néonatales.

Le troisième chapitre de cette thèse est consacré aux ruptures survenues entre 22 et 25 SA, c'est-à-dire autour du seuil de viabilité considéré en France. Notre objectif est de décrire l'évolution de ces grossesses et le devenir de ces enfants, à court et à long terme.

Chaque chapitre est présenté sous la forme d'un résumé suivi de l'article qui en constitue le développement. La synthèse des résultats obtenus permettra d'ouvrir des perspectives sur la prise en charge des patientes avec une rupture prématurée des membranes avant terme, mais aussi d'envisager de futurs axes de recherche.

PARTIE 2 : METHODES

Tous les travaux issus de cette thèse s'appuient sur les données de la 2^e étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels (EPIPAGE 2). Dans cette partie, nous allons présenter la cohorte avant de décrire les éléments de méthodologie épidémiologique et statistique des articles présentés dans la troisième partie.

1. SOURCE DE DONNEES : LA COHORTE EPIPAGE 2

1.1 CONTEXTE

Après des travaux pionniers en Ile de France et en Franche-Comté (Dehan 1990; Burguet 1995), la première grande cohorte française d'enfants prématurés a été constituée en 1997, sous l'acronyme EPIPAGE. Cette étude prospective et en population a inclus 4395 enfants prématurés nés entre 22 et 32 SA dans 9 régions françaises, ainsi que deux échantillons d'enfants nés respectivement à 33-34 SA et 39-40 SA (Larroque 2004). Les participants ont été suivis à 2 et 9 mois, puis à 1 an, 2, 3, 4, 5, et 8 ans. Les résultats ont permis d'apporter des informations sur les pratiques médicales, la survie et la morbidité en fonction de l'âge gestationnel de naissance, mais aussi sur la fréquence des troubles moteurs, sensoriels ou cognitifs à plus long terme (Larroque 2003; Larroque 2004; Marret 2007; Larroque 2008). D'autres travaux plus étiologiques se sont centrés sur la recherche de déterminants anténataux et postnataux d'évènements morbides (Ancel 2005; Livinec 2005; Fily 2006; Ancel 2006; Foix-L'Hélias 2008).

La première décennie des années 2000 a été marquée par une augmentation des naissances prématurées (Blondel 2012), mais aussi par une nette évolution des pratiques en obstétrique et en néonatalogie s'accompagnant d'une amélioration de la survie des enfants nés avant terme. Une nouvelle évaluation du devenir des enfants prématurés en France s'est donc avérée indispensable (Ancel 2008).

1.2 OBJECTIFS

La mise en place de la cohorte EPIPAGE 2 cherchait à répondre aux objectifs suivants :

1. Décrire le devenir à court et à long terme des enfants prématurés et de leurs familles,
2. Evaluer les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur la santé et le développement des enfants prématurés,
3. Améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la prématurité,
4. Définir les besoins spécifiques de prise en charge pendant l'enfance,
5. Appréhender les questions éthiques posées par la prise en charge des enfants extrêmement prématurés au moment de la naissance et dans les services de réanimation néonatale.

1.3 CONSTITUTION DE LA COHORTE

La phase initiale de constitution de la cohorte s'est déroulée du 28 mars au 31 décembre 2011, dans tous les établissements de 25 des 26 régions françaises (Poitou-Charentes n'ayant pas participé) (Ancel 2014). Au total, plus de 540 maternités et 280 services de néonatalogie ont participé. La mise en œuvre de l'étude était définie au niveau national par l'investigateur principal, l'équipe de coordination nationale et le comité de pilotage. L'organisation au sein de chaque région était pilotée par un ou plusieurs responsable(s) scientifique(s), avec l'aide d'une ou plusieurs coordinateur(s).

Toutes les naissances, quel que soit le type de grossesse (unique ou multiple) ou le statut vital (interruptions médicales de grossesse, mort-nés et naissances vivantes), survenant entre 22 et 34 SA étaient éligibles, et étaient incluses en cas de non-opposition des parents.

La durée de recrutement était différente selon l'âge gestationnel de naissance : 8 mois pour les naissances à 22-26 SA, 6 mois pour les naissances à 27-31 SA et 5 semaines pour les naissances à 32-34 SA. Les naissances extrêmement prématurées ont été

surreprésentées dans la cohorte du fait de leur faible incidence, et de façon à disposer de la puissance nécessaire pour étudier des associations dans ce sous-groupe. Pour des raisons de faisabilité, seul un échantillon de prématurés modérés a été inclus. Au total, 8400 naissances étaient éligibles et 7804 ont été incluses, soit un taux de participation de 93%.

Une grande quantité de données a été recueillie par les investigateurs et les enquêteurs, avec l'aide de coordinateurs régionaux. Les données maternelles étaient recueillies en maternité, à partir des dossiers obstétricaux (éléments sociodémographiques, antécédents, déroulement et pathologies de la grossesse, parcours de soins, discussion anténatale de limitation des soins, traitements médicamenteux, examens réalisés au cours de la dernière hospitalisation, accouchement et post-partum). Les données néonatales étaient recueillies en services de réanimation, soins intensifs et/ou néonatalogie, à partir des dossiers néonataux (prise en charge en salle de naissance, parcours de soins, complications respiratoires, neurologiques, digestives et sensorielles, traitements et soins reçus, nutrition, limitation des soins, cause de décès ou conditions de sortie à domicile). Pour les enfants éligibles mais non inclus, des données minimales, correspondant au certificat de santé du 8^e jour, étaient disponibles.

1.4 ORGANISATION DU SUIVI

Tous les enfants sortis vivants d'hospitalisation étaient éligibles pour participer aux étapes de suivi, à condition que leurs parents ne s'y opposent pas. Cela concernait 4467 enfants, parmi lesquels 4% des familles n'ont pas souhaité participé et 22 décès sont survenus avant l'âge de 1 an. Au total, 4290 enfants ont été inclus dans le suivi.

La première étape de suivi s'est déroulée à l'âge corrigé de 1 an. Un questionnaire, rempli par les familles par voie électronique, postale ou téléphonique, a permis de collecter des informations sur la santé et le développement de l'enfant depuis la sortie d'hospitalisation, mais aussi sur la croissance, le sommeil, l'alimentation, le suivi médical et sur les vaccins et traitement reçus. 3841 questionnaires ont été collectés.

La deuxième étape de suivi a eu lieu à l'âge corrigé de 2 ans. Deux questionnaires étaient adressés aux familles. Le premier était rempli par le médecin chargé du suivi de l'enfant, au cours d'une consultation. Les données concernaient le développement psychomoteur, la présence de différentes pathologies (neurologique, sensorielle, respiratoire, cutanée) et les traitements et vaccins reçus par l'enfant. Le second questionnaire, rempli par les parents, visait à recueillir des informations sur la santé de l'enfant, le suivi médical, le langage, le comportement, le développement global, le sommeil, l'alimentation ainsi que sur la situation familiale et professionnelle et la santé de la maman. Au total, 3600 questionnaires médicaux et 3689 questionnaires parentaux ont été reçus.

La troisième étape de suivi, à l'âge de 5 ans et demi, est actuellement en cours et se poursuivra jusqu'en décembre 2017. Un bilan de santé est proposé à tous les enfants, sous la forme d'une consultation médicale et d'un bilan neuropsychologique, complété par un auto-questionnaire parental (qualité de vie, état de santé et développement global de l'enfant, bien être parental).

Il est envisagé de suivre les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans, sous réserve de l'obtention de nouveaux financements. Jusqu'à présent, la cohorte EPIPAGE 2 a été financée grâce au soutien de l'Institut de Recherche en Santé Publique / Institut Thématique Santé Publique et de ses partenaires financeurs (Ministère de la santé et des sports, Ministère délégué à la recherche, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut National du Cancer et Caisse Nationale de solidarité pour l'Autonomie) et du programme EQUIPEX des investissements d'avenir (appel d'offres coordonné par l'Agence Nationale de la Recherche).

2. MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE

Cette partie a pour but de décrire les principales méthodes statistiques utilisées dans nos travaux : la pondération, la régression logistique, les modèles GEE, la variance robuste, le score de propension et l'imputation multiple.

2.1 PRISE EN COMPTE DE L'ECHANTILLONNAGE DE LA COHORTE EPIPAGE2 : LA PONDÉRATION

La durée de recrutement dans la cohorte EPIPAGE 2 était différente selon l'âge gestationnel de naissance. Pour obtenir des estimations représentatives de l'ensemble des naissances prématurées survenues entre 22 et 34 SA (population-source) et extrapolables à une population-cible, il est nécessaire de redresser l'échantillon en surreprésentant les enfants inclus pendant une durée plus courte. Pour cela, un coefficient de pondération est attribué à chaque individu. Les enfants nés entre 22 et 26 SA ont été inclus pendant 35 semaines et ont un poids de $35/35=1$, les enfants nés entre 27 et 31 SA ont été inclus pendant 26 semaines et ont un poids de $35/26=1,346$, les enfants nés entre 32 et 34 SA ont été inclus 5 semaines et ont un poids de $35/5=7$. Toutes les analyses descriptives (pourcentages, médianes, moyennes...) et les mesures d'association (odds ratios, risques relatifs...) prennent en compte cette **pondération**, sauf si les modèles sont ajustés sur l'âge gestationnel de naissance (Rozé 2015).

2.2 DETERMINATION DE L'ASSOCIATION ENTRE UNE EXPOSITION ET UN EVENEMENT DE SANTE : LA REGRESSION LOGISTIQUE

La **régression logistique** est l'un des modèles mathématiques les plus couramment utilisés pour étudier l'association entre une exposition (par exemple, la durée de latence après RPMAT) et un critère de jugement (par exemple, la survie de l'enfant prématuré). Elle permet de mesurer la relation entre une variable binaire à expliquer et une ou plusieurs variables explicatives, en tenant compte de facteurs de confusion identifiés (Sanharawi 2013). Cela suppose de faire des hypothèses sur la relation entre le critère de jugement et les variables explicatives afin de la modéliser au mieux.

En pratique, la première étape consiste généralement à examiner les liens entre le critère de jugement et les facteurs de risque connus ou potentiels, ce qui nécessite de connaître la physiopathologie de la maladie et les données publiées dans la littérature. On

estime l'association entre la maladie et chaque variable explicative pertinente par une régression logistique univariée, permettant d'obtenir un odds ratio (OR) brut (ORb) qui mesure l'existence d'une association entre deux variables, et quantifie cette relation. On présente généralement l'OR accompagné de son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) qui traduit la précision statistique de l'OR. Un test du chi² permet de déterminer si l'association est statistiquement significative.

La deuxième étape permet de choisir les termes à inclure dans la régression logistique multivariée. Le choix des variables est basé sur la connaissance clinique et scientifique du problème et parfois sur l'utilisation de méthodes statistiques (p-value < seuil déterminé, souvent 0,20, en analyse univariée). Il est nécessaire de trouver un équilibre entre l'inclusion de trop de facteurs (perte de puissance et possible sur-ajustement) et de trop peu de facteurs (confusion résiduelle, moins bonne adéquation du modèle). Il faut choisir le codage des variables : nombre de classes pour les variables catégorielles, modélisation des variables continues grâce à un polynôme fractionnaire... Il faut également rechercher et tester les éventuelles interactions à prendre en compte par l'introduction d'un terme d'interaction dans le modèle multivarié.

Enfin, à partir de la méthode du maximum de vraisemblance, la régression logistique multivariée permet d'estimer, par un OR ajusté (ORa) et son IC 95%, l'association entre l'exposition et le critère de jugement, indépendamment des autres facteurs d'ajustement introduits dans le modèle. Il est possible de réaliser un test du rapport de vraisemblance pour estimer si le modèle multivarié final explique mieux la survenue de l'évènement que le modèle vide, et/ou un test pour chaque paramètre du modèle (test du chi², test de Wald...). La validation du modèle consiste à estimer son pouvoir discriminant, c'est-à-dire sa capacité à classer correctement les observations, à partir de l'aire sous la courbe ROC (AUC), et à vérifier l'adéquation du modèle aux données par un test de Hosmer et Lemeshow (Hosmer 1997; Hosmer 2002).

2.3 PRISE EN COMPTE DES DONNEES CORRELEES : LE MODELE GEE ET LA VARIANCE ROBUSTE

D'un point de vue statistique, les jumeaux appartiennent à un même cluster (la grossesse, ou la mère). Leurs données individuelles (données intra-cluster) sont corrélées : les jumeaux d'une même paire ont un âge gestationnel de naissance et des caractéristiques maternelles identiques. De la même façon, les patientes accouchant dans le même hôpital se ressemblent plus que des patientes issues de maternités différentes, notamment en termes de prise en charge. On parle d'un effet centre.

Il est nécessaire de prendre en compte la non-indépendance des données dans l'analyse, sous peine d'obtenir des estimations biaisées (sous-estimation de la variance et majoration des degrés de liberté des tests) (Gates 2004; McCaffrey 2006).

Le **modèle GEE** (Generalized Estimating Equations ou équations d'estimation généralisées) est une extension des modèles linéaires généralisés (GLM) permettant de prendre en compte les données corrélées (Zeger 1986). La méthode consiste à spécifier un modèle avec une fonction de lien (par exemple, logit pour une régression logistique), une hypothèse sur la distribution de la variable d'intérêt (binomiale pour une régression logistique) et une hypothèse sur la structure de la corrélation au sein des groupes (indépendante, échangeable, auto-régressive, non structurée...). Une matrice de corrélation est donc modélisée séparément sur les données intra-cluster. Le modèle GEE estime les moyennes marginales conditionnelles aux effets fixes X posés dans le modèle, il s'agit d'un cas particulier du modèle marginal. Il fournit des estimateurs robustes de la variance pour les données corrélées et donc les intervalles de confiance à 95% corrects pour les paramètres (Williams 2000).

La **variance robuste** (ou variance sandwich) est calculée selon la méthode de Huber-White qui permet de prendre en compte les écarts à l'indépendance des résidus dans un modèle de régression. La variance robuste tient compte de la corrélation des données entre les patientes d'un même centre, sans toutefois chercher à l'expliquer comme dans un modèle multiniveau.

2.4 EVALUATION DE PRATIQUES MEDICALES A PARTIR DE DONNEES OBSERVATIONNELLES : LE SCORE DE PROPENSION

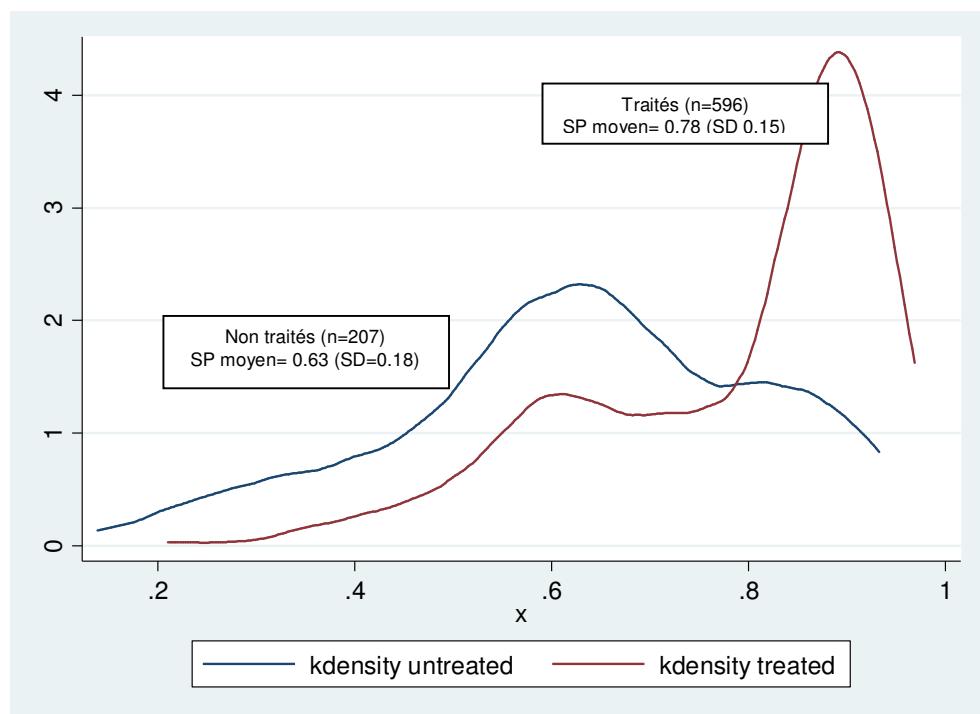
Les essais randomisés contrôlés sont considérés comme le gold standard pour estimer l'effet d'un traitement ou d'une intervention : la randomisation permet d'équilibrer les caractéristiques des sujets, qu'elles soient connues ou inconnues, dans les deux groupes de traitement, qui ne diffèreront que par l'intervention reçue.

Il est également possible d'étudier l'effet causal d'un traitement sur un critère de jugement à partir de données observationnelles, à condition de prendre en compte les biais d'indication : en pratique courante, les patientes qui reçoivent un traitement n'ont souvent pas les mêmes caractéristiques que les patientes qui ne le reçoivent pas (Little 2000; Austin 2011). La méthode de choix consiste à se rapprocher de la situation d'un essai randomisé à partir de données observationnelles en utilisant un **score de propension**. Celui-ci estime la probabilité qu'une patiente reçoive le traitement, conditionnellement à ses caractéristiques initiales observées, et sert à équilibrer les caractéristiques des sujets dans les groupes traité et non-traité (Austin 2011; Austin 2015). Nous allons décrire les modalités de création du score avant de détailler ses différentes utilisations.

Le score de propension permet de résumer, sous la forme d'une probabilité, un ensemble de covariables expliquant l'allocation du traitement. Le choix des variables à inclure dans le score doit suivre les principes suivants : les variables sont associées au critère de jugement (même si elles ne sont pas liées au traitement), elles ne sont pas liées à l'effet du traitement (et sont donc disponibles au moment du choix de mettre ou non en place le traitement), elles sont disponibles à la fois pour les traités et les non traités et sont cliniquement pertinentes (Austin 2011; Garrido 2014). Une régression logistique permet ensuite d'attribuer un score à chaque individu. Dans ce modèle, la variable à expliquer est le traitement (oui/non) et les variables explicatives sont celles définies à l'étape précédente. Il est alors nécessaire d'évaluer la qualité du score, en vérifiant l'équilibre des covariables entre les 2 groupes, traité et non-traité, au sein de chaque strate (ou bloc) de score. Il faut également déterminer la zone de support commun, c'est-à-dire la zone de superposition des

deux groupes sur l'ensemble des valeurs du score de propension. Ce support commun permet de s'assurer qu'il est possible, pour chaque sujet traité, de trouver au moins un sujet non-traité ayant les mêmes caractéristiques initiales. Pour ce faire, on peut comparer visuellement la distribution du score dans les deux groupes (Figure 4) ou comparer les minima et maxima des scores dans les deux groupes (Garrido 2014).

Figure 4 : Distribution du score de propension (SP) chez les traités et les non traités (exemple issu de notre travail portant sur la tocolyse)



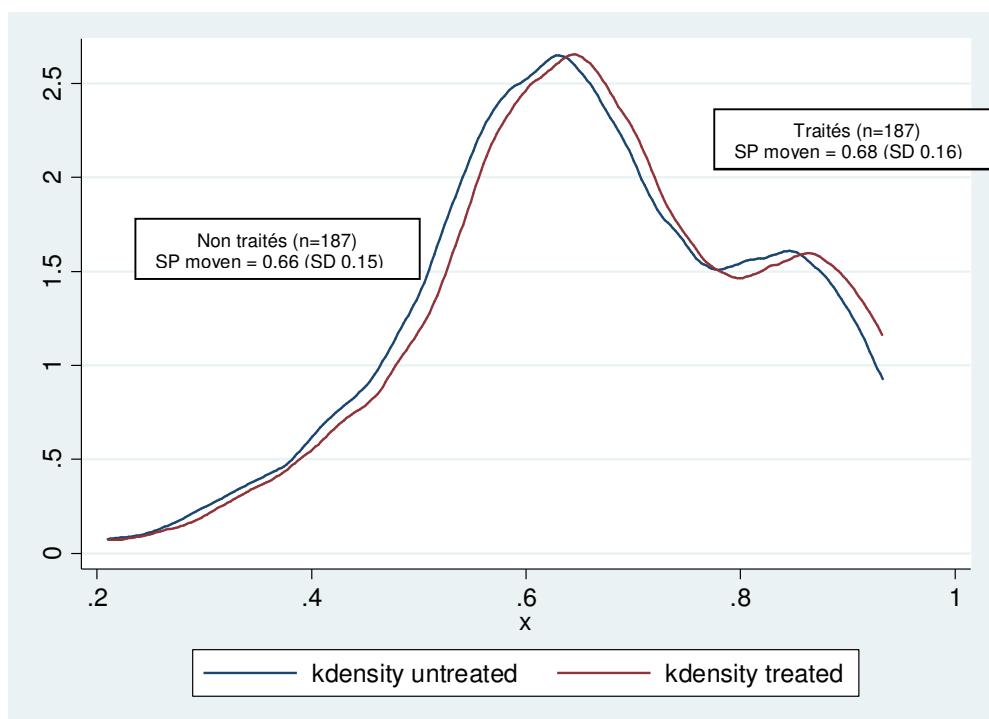
Il existe différentes façons d'utiliser le score de propension pour évaluer l'effet du traitement sur le critère de jugement : l'appariement, la pondération inverse, l'ajustement et la stratification (Austin 2011; Austin 2015b, 2015a).

Le score peut servir de variable **d'ajustement** dans un modèle de régression, sous l'hypothèse que la nature de l'association entre le score de propension et le critère de jugement ait été correctement modélisée, ce qui donne des résultats proches d'une régression multivariée classique. On peut également réaliser une **stratification** selon les quintiles du score, mener une analyse par strate avant de combiner les résultats. Cette

stratégie permet d'utiliser l'ensemble de l'information mais peut conserver un biais résiduel. Ces deux méthodes sont relativement peu employées.

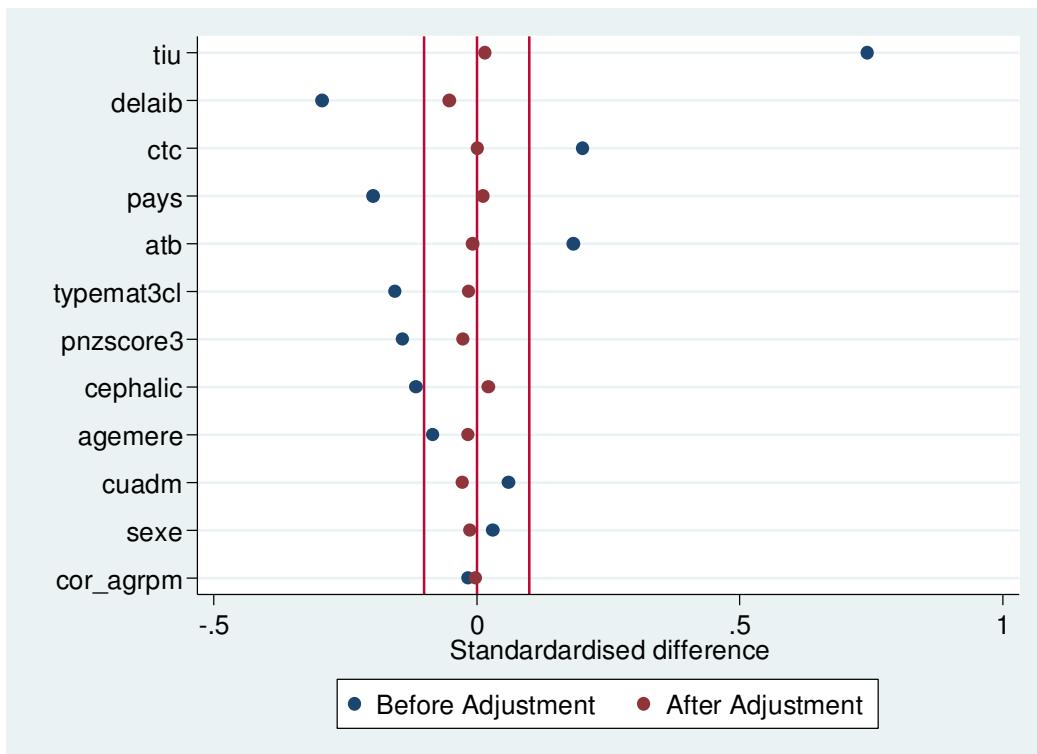
L'appariement consiste à appairer une patiente traitée avec une ou plusieurs patiente(s) non-traitée(s) ayant un score proche ou similaire. Les individus non appariés sont écartés de l'analyse, avec une perte d'effectif potentiellement importante si les groupes ont initialement des effectifs très différents ou si la zone de support commun est réduite. Il existe différentes méthodes d'appariement (score le plus proche, méthode du caliper) dont on vérifiera la qualité en comparant la distribution du score dans les groupes appariés (Figure 5), puis les différences standardisées des covariables entre les deux groupes après appariement. Cette méthode permet d'obtenir deux groupes comparables sur les caractéristiques incluses dans le score, à l'exception du traitement reçu. L'un des inconvénients est de ne pas analyser les sujets ayant des scores extrêmes, ce qui peut limiter l'extrapolation des résultats à une population « tout venant ».

Figure 5 : Distribution du score de propension (SP) chez les traités et les non traités, après appariement (exemple issu de notre travail portant sur la tocolyse)



Enfin, la pondération inverse sur la probabilité d'être traité, plus connue sous l'acronyme anglais **IPTW** (inverse probability of treatment weighting) permet de créer un échantillon dans lequel la distribution des covariables initiales est indépendante du traitement (Austin 2011). Cette pondération consiste à réduire le poids des sujets ayant une forte probabilité de recevoir le traitement effectivement reçu d'après leurs caractéristiques initiales et d'augmenter le poids de ceux qui avaient peu de chance de recevoir le traitement effectivement reçu. Pour les individus traités, la pondération est l'inverse du score de propension ($1/SP$) tandis que pour les individus non-traités, la pondération est l'inverse de ($1/(1-SP)$). La qualité de l'IPTW est vérifiée par la comparaison de la distribution des scores normalisés dans les deux groupes et celle des différences standardisées (Figure 6) (Austin 2015b). L'IPTW permet d'étudier l'effet moyen du traitement (ATE = Average Treatment Effect) sur l'échantillon total, ce qui est un avantage considérable.

Figure 6 : Différences standardisées des covariables avant (en bleu) et après (en rouge) pondération inverse sur le score de propension (exemple issu de notre travail portant sur la tocolyse)



2.5 DONNEES MANQUANTES ET ATTRITION : L'IMPUTATION MULTIPLE

La cohorte épidémiologique est un type d'enquête dont le principe est le suivi longitudinal, à l'échelle individuelle, d'un groupe de sujets. Des données concernant les sujets inclus sont recueillies lors de l'inclusion puis lors des étapes de suivi ultérieures. Il est particulièrement difficile d'obtenir des données complètement exhaustives pour tous les sujets, la qualité du recueil dépendant notamment des informations disponibles dans les dossiers hospitaliers. A titre d'illustration, dans le volet périnatal de l'étude EPIPAGE2, près de 3000 variables étaient recueillies pour les 7804 sujets inclus. Seules quelques données incontournables (comme l'âge gestationnel) ont pu faire l'objet d'une vérification avec un retour au dossier. Malgré un travail colossal de vérification et de validation de la base de données, des informations peuvent manquer pour certains sujets et cela doit être pris en compte dans les analyses statistiques.

Une autre difficulté des enquêtes longitudinales réside dans les biais de sélection qui surviennent lorsque la population observée diffère de la population cible en raison d'effets de sélection pouvant survenir dès la constitution de la cohorte (refus de participation ou non exhaustivité du repérage des éligibles), ainsi qu'en cours de suivi avec des sujets perdus de vue (on parle d'attrition). L'attrition est souvent sélective : les non-répondants et les perdus de vue diffèrent des participants, en particulier par l'état de santé et le niveau socio-économique. Ces phénomènes peuvent impliquer des estimations biaisées et moins précises (du fait d'un échantillon réduit), en particulier lorsque l'analyse est centrée sur les individus pour lesquels toutes les données sont renseignées (cas complets) (Sterne 2009; Rezvan 2015).

Il est utile de comparer les caractéristiques des sujets avec et sans données manquantes pour estimer le sens du biais. Deux méthodes permettent ensuite de prendre en compte le mécanisme de non-participation : la pondération (non utilisée dans nos travaux donc non détaillée ici) et l'imputation multiple. On distingue trois mécanismes de données manquantes (Little 2002; Sterne 2009). Les données sont dites MCAR (Missing Completely At Random) lorsque la valeur de la variable d'intérêt et la probabilité qu'elle soit manquante

sont indépendantes. Cette situation est rare en pratique. Les données sont dites MAR (Missing At Random) lorsque la valeur de la variable d'intérêt et la probabilité qu'elle soit manquante sont indépendantes, après prise en compte des caractéristiques observées du sujet jusqu'à sa non-participation. Les données sont dites MNAR (Missing Not At Random) lorsqu'il y a une corrélation entre la valeur de la variable d'intérêt et la probabilité qu'elle soit manquante. L'imputation multiple est possible sous l'hypothèse MAR.

Le principe de l'imputation est de reconstituer les données manquantes (liées à des données non disponibles chez les participants ou à la non-participation) à partir des données disponibles des participants et des non participants, en créant plusieurs jeux de données complets plausibles (Sterne 2009; Rezvan 2015). Il faut dans un premier temps spécifier un modèle d'imputation, ce qui nécessite trois étapes. La première consiste à choisir les variables à inclure dans le modèle, classiquement toutes les variables incluses dans l'analyse, dont l'exposition et le critère de jugement, ainsi que les prédicteurs potentiels des données manquantes (par exemple la participation aux étapes de suivi de la cohorte est liée au niveau socio-économique des familles, qui doit donc être pris en compte lorsque l'on impute les données manquantes à 2 ans) (Rezvan 2015). La deuxième étape permet d'indiquer quel modèle doit être utilisé pour imputer les différentes catégories de variables (régression logistique pour les variables binaires, régression linéaire ou predictive mean matching pour les variables continues...), on parle dans ce cas d'imputation multiple par équations chaînées (ou MICE – multiple imputation by chained equations) (Rezvan 2015). La troisième étape consiste à définir le nombre d'imputations, une règle empirique conseille de réaliser au moins autant d'imputations que le pourcentage de données manquantes (par exemple, 30 imputations multiples si les données initiales ont 30% de données manquantes) (White 2011). Dans un second temps, les analyses sont effectuées sur chaque jeu de données complet obtenu après imputation et les résultats sont combinés selon les règles de Rubin. L'estimation de la variance prend en compte la variabilité intra-imputation (au sein de chaque jeu de données complété) et inter-imputation (entre les jeux complets). Dans tous les cas, il est conseillé de comparer les estimateurs obtenus sur cas complets et sur données imputées (Sterne 2009).

PARTIE 3 : RÉSULTATS

1. IMPACT DE LA DUREE DE LATENCE SUR LE PRONOSTIC DE L'ENFANT

La prise en charge expectative, largement répandue en cas de RPMAT avant 33 SA, est considérée comme bénéfique pour l'enfant puisqu'elle permet de réduire les conséquences délétères de la prémature. Cependant, cette attitude implique un risque d'exposition fœtale prolongée à l'inflammation et à l'infection infra-clinique. L'impact de la durée de latence sur le pronostic de l'enfant prématuré, indépendamment de l'âge gestationnel, n'est pas consensuel.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la durée de latence sur le pronostic des enfants nés dans un contexte de RPMAT entre 24 et 32 SA.

La population d'étude comprenait 702 singuliers nés entre 24 et 34 SA. La durée de latence était catégorisée en 4 classes : 0,5 à 2 jours, 3 à 7 jours, 8 à 14 jours et > 14 jours. Nous avons étudié l'association de la durée de latence avec trois critères de jugement : la survie, la survie sans morbidité sévère et l'infection néonatale bactérienne précoce (INBP), à partir d'une régression logistique multivariée.

La durée de latence était comprise entre 0,5 et 2 jours pour 18% de notre population d'étude, entre 3 et 7 jours pour 38%, entre 8 et 14 jours pour 24% et était supérieure à 14 jours pour 20%. Les taux de survie, survie sans morbidité et INBP étaient respectivement de 93,5% (IC 95% 91,8-94,8), 85,4% (82,4-87,9) et 3,4% (2,0-5,7). L'analyse univariée montrait une augmentation significative de la survie et de la survie sans morbidité sévère avec la prolongation de la durée de latence. Cette association disparaissait après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance et les autres facteurs de confusion. Il n'y avait pas d'association entre la durée de latence et l'INBP. Des résultats similaires étaient retrouvés lorsque la durée de latence était considérée comme une variable continue.

Des analyses complémentaires, non présentées dans l'article, ont étudié l'association entre les trois critères de jugement et la durée de latence, à partir des mêmes modèles, ajustés cette fois sur l'âge gestationnel à la RPMAT. Les résultats montraient que la

prolongation de la durée de latence était associée à une amélioration significative de la survie et de la survie sans morbidité sévère (Tableau 7). En revanche, la durée de latence n'était pas associée à l'INBP.

Tableau 7 : Association entre la durée de latence et les critères de jugement néonataux, après ajustement sur l'âge gestationnel à la RPMAT

	Survie*	Survie sans morbidité severe*	INBP**
	ORa (IC 95%) n=702	ORa (IC 95%) n=702	ORa (IC 95%) n=669***
Durée de latence (jours)			
0,5-2	1	1	1
3-7	2,2 (1,1-4,4)	1,5 (0,9-2,6)	1,5 (0,4-5,4)
8-14	3,3 (1,4-8,0)	3,0 (1,5-5,9)	0,3 (0,1-2,1)
>14	13,5 (4,1-44,8)	8,2 (3,6-18,8)	1,0 (0,2-6,1)
AG à la RPMAT (jours)	1,12 (1,09-1,15)	1,08 (1,06-1,09)	1,00 (0,97-1,03)

AG : âge gestationnel, INBP : infection néonatale bactérienne précoce

Les odds ratios ajustés (ORa) ont été obtenus après imputation multiple.

* Modèles ajustés sur la durée de latence, l'âge gestationnel à la RPMAT, les caractéristiques maternelles (âge, pays de naissance, couverture sociale), les caractéristiques obstétricales (présentation fœtale, sexe du fœtus, poids de naissance <3^e percentile) et la prise en charge obstétricale (antibiotiques, tocolyse, corticothérapie anténatale)

** Modèle ajusté sur la durée de latence, l'âge gestationnel à la RPMAT, les caractéristiques maternelles (âge, pays de naissance, couverture sociale), les caractéristiques obstétricales (parité, chorioamniotite clinique, sexe du fœtus) et la prise en charge obstétricale (tocolyse, corticothérapie anténatale)

*** Parmi les enfants admis en réanimation néonatale.

Ce travail souligne donc que pour un âge gestationnel de naissance donné, la prolongation de la durée de latence n'est pas associée à un moins bon pronostic néonatal. L'augmentation de l'âge gestationnel de naissance est en revanche associée à une amélioration du pronostic néonatal.



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

Elsa Lorde, RM, MSc^{1,2}, Pierre-Yves Ancel, MD, PhD^{1,3}, Héloïse Torchin, MD, MSc¹, Monique Kaminski, MSc¹, Bruno Langer, MD⁴, Damien Subtil, MD, PhD⁵, Loïc Sentilhes, MD, PhD⁶, Catherine Arnaud, MD, PhD⁷, Bruno Carbone, MD⁸, Thierry Debillon, MD, PhD⁹, Pierre Delorme, MD, MSc^{1,10}, Claude D'Ercole, MD¹¹, Michel Dreyfus, MD¹², Cécile Lebeaux, MD, MSc¹, Jacques-Emmanuel Galimard, MSc¹³, Christophe Vayssiere, MD, PhD^{7,14}, Norbert Winer, MD, PhD¹⁵, Laurence Foix L'Helias, MD, PhD^{1,16}, François Goffinet, MD, PhD^{1,10}, and Gilles Kayem, MD, PhD^{1,2,17}

Objective To assess the impact of latency duration on survival, survival without severe morbidity, and early-onset sepsis in infants born after preterm premature rupture of membranes (PPROM) at 24-32 weeks' gestation.

Study design This study was based on the prospective national population-based Etude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels 2 cohort of preterm births and included 702 singletons delivered in France after PPROM at 24-32 weeks' gestation. Latency duration was defined as the time from spontaneous rupture of membranes to delivery, divided into 4 periods (12 hours to 2 days [reference], 3-7 days, 8-14 days, and >14 days). Multivariable logistic regression was used to assess the relationship between latency duration and survival, survival without severe morbidity at discharge, or early-onset sepsis.

Results Latency duration ranged from 12 hours to 2 days (18%), 3-7 days (38%), 8-14 days (24%), and >14 days (20%). Rates of survival, survival without severe morbidity, and early-onset sepsis were 93.5% (95% CI 91.8-94.8), 85.4% (82.4-87.9), and 3.4% (2.0-5.7), respectively. A crude association found between prolonged latency duration and improved survival disappeared on adjusting for gestational age at birth (aOR 1.0 [reference], 1.6 [95% CI 0.8-3.2], 1.2 [0.5-2.9], and 1.0 [0.3-3.2] for latency durations from 12 hours to 2 days, 3-7 days, 8-14 days, and >14 days, respectively). Prolonged latency duration was not associated with survival without severe morbidity or early-onset sepsis.

Conclusion For a given gestational age at birth, prolonged latency duration after PPROM does not worsen neonatal prognosis. (*J Pediatr* 2017;182:47-52).

Preterm premature rupture of membranes (PPROM), defined as spontaneous rupture of membranes before 37 weeks' gestation and before labor, accounts for 3% of pregnancies and one-third of preterm births.^{1,2} During the latency period (ie, the time between PPROM and birth), PPROM exposes the fetus to maternofetal infection, abruptio placae, cord prolapse, and intrauterine death.¹ The main neonatal consequence of PPROM remains prematurity, a leading cause of neonatal mortality and morbidity.^{1,2} In cases of PPROM, antenatal exposure to clinical or subclinical infection appears to be an additional specific risk factor of neonatal mortality and respiratory or neurologic complications.^{3,4}

Expectant management in the setting of PPROM, and in the absence of obstetric complications, is considered beneficial to the fetus by increasing gestational age at birth⁵⁻⁸; however, the consequences of prolonged fetal exposure to PPROM and potential deleterious inflammation remain unclear. Indeed, only a

From the ¹Inserm Unité Mixte de Recherche (UMR) 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, Département Hospitalo-Universitaire Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France; ²Sorbonne Universités, University Pierre and Marie Curie, Paris 06, Institut de Formation Doctorale, Paris, France; ³Unité de Recherche Clinique-Centre d'Investigations Cliniques P1419, Cochin Hotel-Dieu Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France; ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Jeanne de Flandre Hospital, Lille, France; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; ⁷Research Unit on Perinatal Epidemiology, Childhood Disabilities and Adolescent Health, Inserm UMR 1027, Paul Sabatier University, Toulouse, France; ⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Princess Grace Hospital, Monaco; ⁹Department of Neonatal Pediatrics, University Hospital, Grenoble, France; ¹⁰Department of Obstetrics and Gynecology, Cochin, Broca, Hôtel Dieu Hospital, AP-HP, Paris, France; ¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, Nord Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Aix Marseille Université, Marseille, France; ¹²Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital, Caen, France; ¹³Department of Biostatistics and Medical Information (ECSTRA Team), Centre of Research in Epidemiology and Statistics Sorbonne, Inserm UMR 1153, Université Paris Diderot, Paris, France; ¹⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Toulouse, France; ¹⁵Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, National Institute for Agricultural Research, UMR 1280 Physiologie des adaptations nutritionnelles, Nantes, France; ¹⁶Department of Neonatal Pediatrics; and ¹⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, France

Funded by the French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners (the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research [INSERM], the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy [CNSA]), the National Research Agency through the French EQUIPEX program of Investments for the Future (ANR-11-EQPX-0038), and the PREMUP Foundation. E.L. received funding from the Société Française de Médecine Pédiatrique (SFMP) and the Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (JFRN). The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.074>

few studies investigated latency duration as an independent risk factor for adverse outcomes in infants born preterm, with conflicting findings.⁹⁻¹²

EPIPAGE 2 is a nationwide, population-based prospective cohort of infants born preterm recruited in France in 2011.¹³ Within this cohort, we identified all cases of preterm births after PPROM to determine whether for a given gestational age at birth, a prolonged latency period was associated with worse neonatal outcomes.

Methods

The full details of the EPIPAGE 2 cohort recruitment and data collection have been reported previously.¹³ In brief, all infants live born or stillborn and all terminations of pregnancy from 22^{0/7} to 34^{6/7} weeks' gestation in 25 French regions involving 546 maternity units were eligible. Infants were included in 2011 at 3 different periods by gestational age at birth: 8-month recruitment for births at 22-26 completed weeks' gestation, 6-month recruitment for 27-31 weeks, and 5-week recruitment for 32-34 weeks. Maternal, obstetric, and neonatal data were collected prospectively by following a standardized protocol.

As required by French law and regulations, Etude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels 2 (EPIPAGE 2) was approved by the national data protection authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés 911009), the appropriate ethics committees (ie, the advisory committee for the treatment of personal health data for research purposes [Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche, 10.626]), and the committee for the protection of people participating in biomedical research (Comité de Protection des Personnes, CPP SC-2873).

Recommended obstetric management of women with PPROM includes a short course of antibiotics, corticosteroids between 24/25 and 34 weeks' gestation, and, if necessary, tocolysis and in utero transfer.⁵ Usually, a single course of antenatal steroids was administered, and tocolytics, if provided, were atosiban, nifedipine, or nicardipine. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection was not used routinely in 2011. As recommended, expectant management commonly was practiced before 34 weeks' gestation.¹⁴

The study population included all singleton fetuses alive at PPROM, with rupture at 24-32 weeks and birth at 24 to 34 weeks. PPROM was defined as spontaneous rupture of membranes occurring at least 12 hours before birth. As recommended, the diagnosis was based on maternal history (including the exact time of amniotic fluid loss) and sterile speculum examination completed by a paraclinical test of diagnosis if necessary.⁵⁻⁷ From the 7804 births included in the EPIPAGE 2 cohort, exclusion criteria were multiple pregnancies ($n = 2020$), terminations of pregnancies ($n = 1292$), severe congenital defects ($n = 154$), homebirths ($n = 49$), and births before 24 weeks ($n = 546$).

The exposure of interest was latency period, defined as the time from rupture to delivery. The primary outcome was

perinatal survival, defined as the number of children discharged alive from hospital relative to the number of fetuses alive at PPROM. The secondary outcome was survival to discharge without severe neonatal morbidity.¹⁵ Severe neonatal morbidity was defined as any of the following outcomes: grade III or IV intraventricular hemorrhage (intraventricular hemorrhage)¹⁶; cystic periventricular leukomalacia (ie, periventricular white-matter echolucencies on ultrasonography)¹⁷; stage II or III necrotizing enterocolitis¹⁸; stage 3 or greater retinopathy of prematurity¹⁹ and/or laser treatment; and severe bronchopulmonary dysplasia, defined as requiring oxygen for at least 28 days plus the need for 30% or more oxygen and/or mechanical ventilatory support or continuous positive airway pressure at 36 weeks' postmenstrual age.²⁰ Because survival of infants born preterm may improve at the cost of increased severe morbidity, we studied the association of latency period duration with these complementary outcomes. As the result of potential intra-amniotic inflammation related to prolonged latency, we considered early-onset neonatal sepsis as a secondary outcome, which was defined, for infants transferred to a neonatal intensive care unit (NICU), by positive bacteriology findings in blood or cerebrospinal fluid during the first 3 days of life.²¹

Gestational age was determined as the best obstetrical estimate combining the last menstrual period and ultrasonography assessment. The following variables also were included in the analysis: maternal characteristics (age, country of birth, health insurance coverage, parity), individual clinical characteristics (presentation, fetal sex, birth weight < third percentile), and antenatal management (antenatal steroids, antenatal antibiotics, tocolysis, delivery route). Universal medical insurance was set as a generalization of the medical insurance for those who have no access to the social security system based mainly on contributions from labor income. Complete steroids treatment was considered with 2 injections of betamethasone administered to the mother at a 24-hour interval.

Statistical Analyses

Categorical variables were compared by χ^2 or Fisher exact test as appropriate. Medians of quantitative variables were compared by Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis test. All percentages, medians, and crude ORs were weighted by recruitment period. Logistic regression models were used to estimate the relationship between latency duration and outcomes. Latency duration was treated as a qualitative variable divided into 4 clinically relevant periods (12 hours to 2 days [reference], 3-7 days, 8-14 days, and >14 days). Gestational age at birth was treated as a continuous variable, after we checked the linearity of its association with outcomes by the fractional polynomials method. Multivariate models were adjusted for gestational age at birth and additionally for relevant risk factors of death, severe morbidity, or early-onset sepsis stated in the literature and for covariates that were potential confounders on bivariate analysis ($P < .20$). Results are reported as ORs with 95% CIs. Statistical significance was set at 2-tailed $P < .05$. We investigated interactions between latency duration and use of antenatal antibiotics, corticosteroids, or tocolysis and found no

significant interaction. Variances were estimated by a robust method to account for the intraclass correlation in maternity wards (cluster effect). Data were missing for 0%-3.7% of patients for each covariate and were considered missing at random.²² Multiple imputations with chained equations with a logistic regression imputation model was used for missing binary data and a multinomial imputation model for missing categorical data. At the conventional 2-tailed significance level of 0.05, and based on the fixed sample size, our study had 80% statistical power to show an OR of 2.5 associated with decreased survival for a latency period >2 days compared with ≤2 days. Data were analyzed by use of Stata/SE 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas).

Results

Among the 3743 singletons live born or stillborn at 24-34 completed weeks' gestation and included in the EPIPAGE 2 cohort, 939 had documented PPROM; 99 and 138 were excluded because PPROM occurred before 24 or after 33 weeks, respectively (Figure; available at www.jpeds.com). Among the 702 neonates included in this analysis, 622 survived until discharge (weighted percentage 93.5% [95% CI 91.8-94.8]) and 538 survived without severe morbidity (weighted percentage 85.4% [82.4-87.9]) (Table I). Median gestational age at delivery was 31 weeks (IQR 28-33) and median latency duration

Table I. Association of latency duration after PPROM and neonatal outcomes before and after adjustment for GA at birth

Outcomes/latency period duration, d	n/N (%)*	Crude OR (95% CI)*	P value	aOR (95% CI)†	P value
Survival	622/702 (93.5)				
0.5-2	116/143 (87.8)	1	.004	1	.84
3-7	259/292 (93.0)	1.9 (1.0-3.4)		1.3 (0.7-2.6)	
8-14	131/145 (95.3)	2.8 (1.3-5.9)		1.2 (0.5-2.7)	
>14	116/122 (97.1)	4.6 (1.8-12.1)		1.1 (0.4-3.1)	
Survival without severe morbidity	538/693 (85.4)				
0.5-2	95/142 (77.6)	1	.04	1	.28
3-7	219/287 (84.9)	1.6 (1.0-2.7)		1.4 (0.8-2.4)	
8-14	117/144 (87.0)	1.9 (0.9-3.9)		1.6 (0.9-3.1)	
>14	107/120 (91.3)	3.0 (1.3-7.2)		1.9 (0.9-4.1)	
Early-onset sepsis‡	26/665 (3.4)		.10		.22
0.5-2	4/128 (2.2)	1		1	
3-7	16/279 (5.2)	2.5 (0.7-8.4)		1.9 (0.6-5.8)	
8-14	2/136 (0.9)	0.4 (0.1-2.3)		0.5 (0.1-2.6)	
>14	4/122 (4.2)	2.0 (0.4-10.6)		1.1 (0.3-4.5)	
Survival without§					
Severe bronchopulmonary dysplasia¶	579/608 (97.3)				
0.5-2	107/114 (96.0)	1	.23	1	.51
3-7	236/252 (96.3)	1.0 (0.4-2.4)		0.8 (0.3-2.2)	
8-14	126/129 (98.8)	2.7 (0.7-10.9)		2.3 (0.5-9.4)	
>14	110/113 (98.4)	2.4 (0.6-9.5)		1.1 (0.2-4.7)	
Grade III intraventricular or intraparenchymal hemorrhage	605/622 (98.4)				
0.5-2	112/116 (97.7)	1	.40	1	.46
3-7	248/259 (97.2)	0.8 (0.3-2.6)		0.8 (0.2-2.5)	
8-14	129/131 (99.4)	2.3 (0.4-12.8)		2.0 (0.4-11.5)	
>14	116/116 (100.0)	-		-	
Cystic periventricular leukomalacia	609/622 (97.8)				
0.5-2	113/116 (98.4)	1	.55	1	.47
3-7	254/259 (98.7)	1.3 (0.3-5.7)		1.3 (0.3-5.7)	
8-14	130/131 (97.7)	3.5 (0.4-33.6)		3.3 (0.3-31.8)	
>14	112/116 (95.7)	0.7 (0.2-3.4)		0.6 (0.1-3.0)	
Stage 2-3 necrotizing enterocolitis	607/622 (98.0)				
0.5-2	111/116 (97.0)	1	.23	1	.23
3-7	255/259 (98.9)	2.9 (0.8-10.9)		2.9 (0.8-10.9)	
8-14	126/131 (96.1)	1.1 (0.3-4.0)		1.1 (0.3-4.0)	
>14	115/116 (99.5)	5.2 (0.6-45.0)		5.0 (0.6-43.6)	
Stage 3 or more retinopathy of prematurity and/or laser treatment	616/622 (99.5)				
0.5-2	114/116 (98.9)	1	.84	1	.81
3-7	257/259 (99.6)	2.3 (0.3-16.2)		1.9 (0.3-14.5)	
8-14	130/131 (99.7)	2.3 (0.2-25.5)		1.6 (0.1-18.7)	
>14	115/116 (99.5)	2.0 (0.2-22.6)		0.6 (0.0-9.1)	

GA, gestational age.

Because of missing data, the number of cases may vary slightly among characteristics.

*Percentages and ORs are weighted according to GA.

†Adjusted for GA at birth.

‡Among children transferred to a NICU.

§Related to survivors to discharge.

¶Missing data for 14 children.

6.1 days (IQR 3-12.1). Latency duration ranged from 12 hours to 2 days for 143 cases (18%), 3-7 days for 292 (38%), 8-14 days for 145 (24%), and >14 days for 122 (20%). Fetal deaths accounted for 13 cases (weighted percentage 1.0%) and neonatal deaths for 67 cases (weighted percentage 5.5%); their distribution by latency duration did not differ ($P = .31$). Obstetrics management (use of antibiotics, tocolysis, and corticosteroids) was similar by time from PPROM diagnosis to delivery, except for the shortest delays with reduced use of these medications (**Table II**; available at www.jpeds.com).

Bivariate analysis showed that survival and survival without severe morbidity significantly increased with increasing latency duration (**Tables I** and **III**). Both rates of survival and survival without severe morbidity significantly increased with advanced gestational age at birth (**Table III**). The rate of survival without major morbidity was >90% for infants delivered after 29 weeks. However, after multivariate adjustment for gestational age at birth, known risk factors and potential confounding factors, latency duration was no longer associated with survival and survival without major morbidity (**Table IV**). Increased gestational age at birth was associated with improved survival and survival without severe morbidity. Results were similar with latency duration treated as a continuous variable: aOR per day 0.99 (95% CI 0.94-1.05) and 1.02 (0.99-1.06) for survival and survival without major morbidity.

Early-onset sepsis was diagnosed in 26 of 665 children transferred to a NICU (weighted percentage 3.4% [2.0-5.7]) (**Table I**). No bivariate association was found between latency duration or gestational age and early-onset sepsis (**Tables I** and **III**). On multivariate analysis, latency duration was not associated with early-onset sepsis (**Table IV**). We compared the results from analyses restricted to complete cases and with multiple imputations and concluded the robustness of our models (**Table V**; available at www.jpeds.com).

Discussion

Our study showed that in cases of preterm birth after PPROM at 24-32 weeks, a prolonged latency period did not worsen neonatal prognosis. Survival and survival without severe morbidity were improved with increased gestational age at birth. These data support current obstetric practices and guidelines for PPROM up to 32 weeks of gestation. This result also is relevant for medical teams counseling patients with PPROM and for whom it is a frequent source of anxiety.

Strengths of our study include a nationwide, population-based cohort with a large number of infants cared for by the use of practices consistent with current worldwide recommendations (ie, antenatal corticosteroids and antibiotics for PPROM).⁵⁻⁷ Another major strength is the clinically relevant population, which includes complicated cases of PPROM (with abruptio placentae, chorioamnionitis, or intrauterine fetal death). Such cases, which can be linked to adverse neonatal outcomes, often were excluded from previous studies or trials,^{9,23} which led to underestimation of serious maternal and fetal consequences. We assume that our results better reflect daily practice and clinicians' concerns.

Our study has some limitations. EPIPAGE 2 is an observational study, and unmeasured confounders might have biased our findings. This situation, however, seems unlikely because data on main risk factors were collected with standardized procedures and neonatal outcomes were defined by international classifications. The main limitation is inherent to all studies of PPROM. Because the EPIPAGE 2 cohort was not designed to consider late-preterm births, the population was truncated for cases of PPROM occurring before 35 weeks but delivery afterwards. Therefore, we chose to include women with PPROM at 24-32 weeks who delivered at 24-34 completed weeks. Thus, there is no truncation for the lower boundary, and we were able to analyze all women giving birth within 2 weeks after late PPROM. We likely only missed the very few births with the longest latency durations and the best prognosis.^{24,25} Overall, we can consider that the risks are overestimated slightly, particularly for long latency durations.

Because we found no impact of latency duration on neonatal prognosis for a given gestational age at birth, it appears that there are no deleterious effects of prolonged latency that outweigh the benefits of the fetal maturation gain.⁹ This result is consistent with those reported by Manuck et al,¹¹ who studied infants born preterm with PPROM at 22-33 completed weeks (n = 306) identified retrospectively from a bicentric database and management for their mothers followed current recommendations. The authors used similar definitions of exposure and outcomes as in our study and found no association between latency duration and perinatal morbidity after controlling for gestational age at birth.¹¹

In contrast, the analysis of a retrospective database including cases of PPROM from 1997 to 2012, from a network of 330 NICUs in the US, showed increased risk of death and morbidity for latency duration >28 days as compared with duration 1-7 days after the authors controlled for gestational age at birth.¹² Despite a large number of subjects (n = 37 233), this finding is questionable for several reasons. First, latencies >28 days occur mostly for children born after the earliest ruptures (especially PPROM < 24 weeks), who often have the poorest outcomes, which can explain the reported result.²⁶ Second, the study design did not allow for considering stillbirths or deaths in the delivery room, which are competing events with subsequent complications. Finally, the variability of clinical practices across centers and changes over years as well as data collection did not ensure optimal reliability of the results.

The specific association of prolonged latency and neonatal sepsis rarely has been investigated. Recently, a secondary analysis of a randomized controlled trial of magnesium sulfate for preventing cerebral palsy highlighted that prolonged latency after PPROM did not increase the risk of neonatal sepsis, except that latencies >4 weeks were associated with reduced risk of sepsis.²³ This result agrees with ours and makes sense, because prenatal acute infection is associated with a shortened latency to delivery and with early-onset sepsis.²⁷

PPROM is a complication of pregnancy that implies high risks of neonatal mortality and morbidity; however, this work suggests that, for a given gestational age at birth, prolonged latency duration does not worsen neonatal prognosis. The main

Table III. Association of maternal and clinical characteristics and antenatal management with survival, survival without severe morbidity, and early-onset sepsis

Characteristics	Death (n = 80)	Survival (n = 622)	Crude OR	Death or severe morbidity* (n = 155)	Survival without severe morbidity* (n = 538)	Crude OR	No early-onset sepsis† (n = 639)	Early-onset sepsis (n = 26)†	Crude OR
	n (%)‡	n (%)‡		n (%)‡	n (%)‡		n (%)‡	n (%)‡	
Maternal characteristics									
Age, y									
<20	5 (7.0)	31 (3.6)	0.5 (0.2-1.3)	12 (7.5)	23 (3.1)	0.4 (0.2-0.8)	35 (4.0)	1 (2.3)	0.8 (0.1-6.2)
20-35	17 (72.7)	489 (80.4)	1	113 (72.2)	427 (81.2)	1	498 (80.2)	17 (60.3)	1
>35	58 (20.3)	102 (16.0)	0.7 (0.4-1.3)	30 (20.3)	88 (15.7)	0.7 (0.4-1.3)	106 (15.8)	8 (37.4)	3.2 (0.9-10.2)
Not born in France or Europe	12 (17.0)	139 (21.8)	1.4 (0.7-2.7)	35 (25.7)	116 (21.0)	0.8 (0.4-1.3)	138 (20.8)	9 (53.4)	4.4 (1.5-12.6)
Universal medical insurance or no insurance	10 (14.3)	99 (15.8)	1.1 (0.5-2.4)	30 (25.5)	78 (14.2)	0.5 (0.3-0.9)	99 (15.9)	6 (16.9)	1.1 (0.4-3.2)
Multiparous	39 (49.4)	339 (51.5)	1.1 (0.7-1.8)	73 (46.6)	302 (52.3)	1.3 (0.8-2.0)	340 (50.9)	18 (66.5)	1.9 (0.6-6.3)
Clinical characteristics									
GA at PPROM, wk, median (IQR)	25 (24-26)	30 (27-31)	2.0 (1.7-2.4)§	26 (25-28)	30 (28-32)	1.6 (1.4-1.7)§	30 (27-31)	29 (27-31)	1.0 (0.8-1.1)§
GA at birth, wk, median (IQR)	26 (25-27)	31 (29-33)	2.2 (1.8-2.5)§	27 (25-30)	31 (29-33)	1.6 (1.4-1.9)§	31 (29-33)	31 (28-32)	1.0 (0.8-1.1)§
Latency, d, median (IQR)	3.2 (2-7.4)	6.2 (3-13.0)	1.08 (1.03-1.13)¶	4.5 (2-9)	6.5 (3-13)	1.08 (1.04-1.11)¶	6.2 (3-12.9)	4.2 (3.0-15)	0.98 (0.93-1.03)¶
Clinical chorioamnionitis	41 (52.8)	303 (44.0)	0.7 (0.4-1.2)	79 (53.5)	260 (42.9)	0.7 (0.4-1.0)	302 (42.8)	20 (83.2)	6.6 (2.3-18.5)
Abruptio placenta	5 (5.8)	31 (4.0)	0.7 (0.2-1.9)	12 (6.6)	23 (3.6)	0.5 (0.2-1.2)	34 (4.2)	1 (3.1)	0.7 (0.1-5.9)
Noncephalic presentation	31 (40.8)	183 (27.6)	0.6 (0.3-0.9)	56 (33.6)	156 (27.6)	0.8 (0.5-1.2)	195 (28.3)	6 (31.2)	1.1 (0.3-4.1)
Female sex	37 (47.4)	286 (46.1)	0.9 (0.6-1.6)	69 (46.9)	251 (46.2)	1.0 (0.6-1.5)	291 (46.1)	11 (32.2)	0.6 (0.2-1.4)
Birth weight < third percentile	9 (11.2)	44 (6.5)	0.6 (0.2-1.2)	12 (9.7)	41 (6.4)	0.6 (0.2-1.6)	52 (7.2)	0 (0)	-
Antenatal management									
Antibiotics	77 (95.8)	607 (98.1)	2.3 (0.6-9.0)	150 (97.1)	526 (98.1)	1.6 (0.5-5.1)	623 (98.0)	26 (100.0)	-
Tocolysis	54 (66.5)	468 (73.1)	1.4 (0.8-2.3)	109 (69.4)	406 (73.2)	1.2 (0.7-2.0)	482 (73.3)	18 (64.2)	0.7 (0.2-2.1)
Antenatal steroids									
Complete treatment	55 (71.7)	523 (83.1)	1	116 (76.0)	454 (83.4)	1	534 (82.8)	23 (91.6)	1
Incomplete treatment	9 (11.0)	41 (5.1)	0.4 (0.2-0.9)	18 (10.6)	31 (4.5)	0.8 (0.4-1.8)	45 (5.4)	1 (2.3)	0.5 (0.1-2.2)
None	14 (17.3)	50 (11.8)	0.6 (0.3-1.2)	18 (13.4)	46 (12.1)	0.4 (0.2-0.8)	50 (11.8)	2 (6.1)	0.4 (0.1-3.0)
Delivery route									
Vaginal delivery	46 (56.8)	277 (49.6)	1	79 (48.2)	239 (50.3)	1	285 (49.4)	9 (36.5)	1
Cesarean before labor	24 (31.1)	246 (36.1)	1.3 (0.8-2.3)	58 (39.0)	209 (35.3)	0.9 (0.5-1.4)	253 (36.1)	13 (52.0)	1.9 (0.6-6.5)
Cesarean during labor	9 (12.1)	97 (14.3)	1.4 (0.6-3.0)	16 (12.8)	89 (14.4)	1.1 (0.5-2.4)	99 (14.5)	4 (11.5)	1.1 (0.3-4.4)

Missing data <4% for all covariates.

*Score undefined for 9 of 702 children (1.3%) because of missing data for at least 1 of the 6 criteria.

†Among children transferred to a NICU.

‡Percentages and ORs are weighted according to GA.

§Association between GA and survival, survival without severe morbidity, or early-onset sepsis: crude OR per weeks' gestation.

¶Association between latency duration and survival, survival without severe morbidity, or early-onset sepsis: crude OR per day.

Table IV. Multivariate analysis of latency period duration associated with survival, survival without severe morbidity, or early-onset sepsis after adjustment for GA at birth

Factors	Survival*	Survival without severe morbidity*	Early-onset sepsis†
	n‡ = 702	n‡ = 702	n‡§ = 669
Latency period duration, d	aOR (95% CI)	aOR (95% CI)	aOR (95% CI)
0.5-2	1	1	1
3-7	1.6 (0.8-3.2)	1.2 (0.7-2.1)	1.5 (0.4-5.2)
8-14	1.2 (0.5-2.9)	1.5 (0.8-23.0)	0.3 (0.1-1.9)
>14	1.0 (0.3-3.2)	1.5 (0.7-3.3)	0.9 (0.2-4.7)
GA at birth (days)	1.12 (1.09-1.15)	1.08 (1.06-1.10)	1.00 (0.98-1.03)

*Models adjusted for latency duration, GA at birth, maternal characteristics (age, country of birth, health insurance coverage), clinical characteristics (presentation, fetal sex, birth weight < third percentile), and antenatal management (antibiotics, tocolysis, antenatal steroids).

†Model adjusted for latency duration, GA at birth, maternal characteristics (age, country of birth, health insurance coverage, parity), clinical characteristics (clinical chorioamnionitis, fetal sex), and antenatal management (tocolysis, antenatal steroids).

‡aOR obtained after multiple imputation.

§Among infants transferred to a NICU.

prognostic factor is gestational age at birth. Analysis of long-term development of these infants is warranted to study the neurologic consequences of potential intrauterine exposure to inflammation with PPROM. ■

We thank the participating children and their families and all maternity and neonatal units in France. We also thank Laura Smales for editorial assistance.

Submitted for publication Aug 10, 2016; last revision received Oct 20, 2016; accepted Nov 28, 2016

Reprint requests: Elsa Lorthe, RM, MSc, INSERM U1153, Bâtiment Recherche, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France. E-mail: elsa.lorthe@gmail.com

References

- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1162-6.
- Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CEL. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG* 2005;112:4-9.
- CNGOF. Recommendations pour la pratique clinique RPM 1999 [Internet]. http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_06.HTM. Accessed June 17, 2014.
- ACOG. Practice bulletins No. 172: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2016;128:e165-77.
- RCOG. Preterm Prelabour Rupture of Membranes (Green-top Guideline No. 44) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg44/>. Accessed Jan 6, 2016.
- Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:444-52.
- Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:48, e1-8.
- Pasquier J-C, Bujold E, Rabilloud M, Picaud J-C, Ecochard R, Claris O, et al. Effect of latency period after premature rupture of membranes on 2 years infant mortality (DOMINOS study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:21-7.
- Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:414, e1-6.
- 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;34:669-72.
- Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAG 2 Writing Group. EPIPAG 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014;14:97.
- Couteau C, Haumonté J-B, Bretelle F, Capelle M, D'Ercole C. Management of preterm and prelabour rupture of membranes in France [in French]. *J Gynecol Obstet Biol (Paris)* 2013;42:21-8.
- Ancel P, Goffinet F, EPIPAG-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAG-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169:230-8.
- Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis. *Virulence* 2014;5:170-8.
- Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338.
- Drassiner D, Friedman AM, Obicián SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:743, e1-6.
- Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005;105:12-7.
- Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000;284:843-9.
- van der Heyden JL, van der Ham DP, van Kuijk S, Notten KJB, Janssen T, Nijhuis JG, et al. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:125-30.
- Lorthe E, Quere M, Kayem G. Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an independent risk factor for neonatal sepsis? *Am J Obstet Gynecol* 2016 Aug 23. pii: S0002-9378(16)30587-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.022.

Table II. Frequency of antibiotics, tocolysis, and corticosteroids use by time from PPROM diagnosis to delivery

Treatments	Time from PPROM diagnosis to delivery, d						Global P value	P value
	<1	1-2	2-3	3-7	7-14	≥14		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Antibiotics	110 (94.5)	66 (98.1)	88 (100.0)	206 (99.4)	121 (99.0)	93 (95.7)	.07*	.18†
Tocolysis	74 (59.0)	47 (73.5)	69 (73.8)	167 (80.6)	97 (75.1)	68 (67.2)	.09*	.49‡
Corticosteroids								
None	16 (12.6)	12 (29.9)	8 (14.0)	18 (12.1)	7 (9.9)	3 (2.1)	<.0001*	.26‡
Incomplete course	34 (23.5)	8 (11.9)	1 (0.6)	4 (1.3)	1 (0.4)	2 (1.2)		
Complete course	65 (63.9)	49 (58.2)	78 (85.4)	183 (86.6)	113 (89.7)	90 (96.7)		

Percentages are weighted according to gestational age.

*Comparing the frequency of treatment use during the entire time from PPROM diagnosis to delivery.

†Comparing the frequency of treatment use from 1 to ≥14 d.

‡Comparing the frequency of treatment use from 2 to ≥14 d.

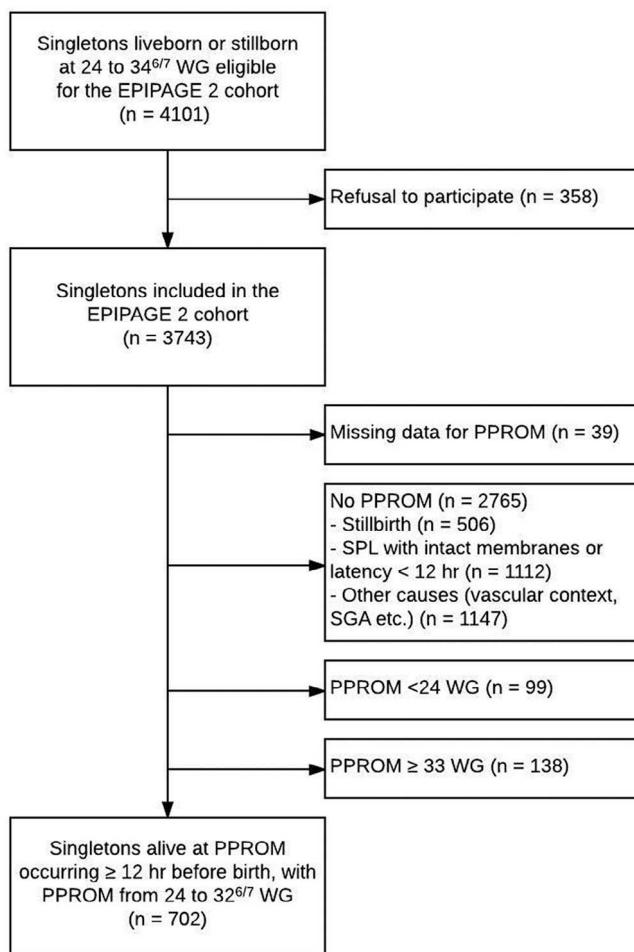


Figure. Flowchart of infants included in the study. SGA, small for gestational age; SPL, spontaneous preterm labor; WG, weeks' gestation.

Table V. Multivariate analysis of complete-case models of latency period duration associated with survival, survival without severe morbidity, and early-onset sepsis

Factors	Survival*		Early-onset sepsis†‡	
	n = 641	aOR (95% CI)	n = 633	aOR (95% CI)
Latency period duration, d				
0.5-2	1		1	1
3-7	1.3 (0.6-2.9)		1.1 (0.6-2.0)	1.3 (0.3-5.0)
8-14	1.1 (0.4-3.5)		1.4 (0.6-3.2)	0.3 (0.1-2.0)
>14	1.4 (0.3-6.5)		2.2 (0.9-5.8)	0.9 (0.2-4.9)
GA at birth, d	1.13 (1.09-1.16)		1.08 (1.06-1.10)	1.00 (0.98-1.03)
Hosmer-Lemeshow test	0.41		0.78	0.94
Area under the ROC curve	0.91		0.83	0.74

ROC, receiver operating characteristic.

aOR obtained by complete-case models.

*Models adjusted for latency duration, GA at birth, maternal characteristics (age, country of birth, health insurance coverage), clinical characteristics (presentation, fetal sex, birth weight < third percentile), and antenatal management (antibiotics, tocolysis, antenatal steroids).

†Model adjusted for latency duration, GA at birth, maternal characteristics (age, country of birth, health insurance coverage, parity), clinical characteristics (clinical chorioamnionitis, fetal sex), and antenatal management (tocolysis, antenatal steroids).

‡Among infants transferred to a NICU.

2. IMPACT DE L'ADMINISTRATION D'UNE TOCOLYSE APRES RPMAT SUR LE PRONOSTIC DE L'ENFANT

Dans notre premier article, nous avons montré que la durée de latence n'avait pas d'impact sur le pronostic de l'enfant prématuré, pour un âge gestationnel de naissance donné. En revanche, pour un âge gestationnel de rupture donné, la prolongation de la grossesse, et donc de la durée de latence, est associée à une amélioration du pronostic néonatal, ce qui conforte les pratiques anténatales actuelles. On peut faire l'hypothèse que toute intervention visant à prolonger la grossesse après la RPMAT devrait permettre d'améliorer le pronostic néonatal. Cependant, la littérature fait état de données contradictoires concernant l'impact de la tocolyse administrée après une RPMAT sur le pronostic néonatal.

L'objectif de cette étude était de déterminer si l'administration d'une tocolyse après une RPMAT était associée avec une amélioration du pronostic obstétrical et néonatal.

Nous avons inclus toutes les patientes dont la grossesse mono-fœtale était atteinte d'une RPMAT entre 24 et 32 SA. Les critères de jugements étaient la survie sans morbidité sévère, la prolongation de la durée de latence au-delà de 48 heures et la chorioamniotite histologique. Pour minimiser les biais d'indication inhérents à ces données observationnelles, nous avons étudié l'association de la tocolyse avec les critères de jugement grâce à un score de propension.

Parmi les 803 patientes correspondant aux critères d'inclusion, 73,4% avaient reçu une tocolyse après le diagnostic de RPMAT. L'analyse univariée ne montrait pas de différence dans la fréquence des critères de jugement entre les patientes traitées et non traitées. Après le calcul du score de propension et l'assignation d'une pondération inverse à chaque patiente, l'administration d'une tocolyse après RPMAT n'était associée ni à l'amélioration de la survie sans morbidité (OR 1,01 [IC 95% 0,94-1,09]), ni à la prolongation de la durée de latence (1,03 [0,95-1,11]), ni à la chorioamniotite histologique (1,03 [0,92-1,17]). Un appariement sur le score de propension montrait des résultats similaires (Tableau 8). Il n'y avait pas non plus d'association entre la molécule administrée (inhibiteurs calciques ou antagonistes de

l'oxytocine vs pas de tocolyse) et les critères de jugement. Des résultats concordants étaient montrés lorsque l'analyse était restreinte aux RPMAT entre 26 et 31 SA, aux patientes avec une latence \geq 12 heures et aux patientes avec ou sans contractions utérines à l'admission.

Tableau 8 : Association entre l'administration d'une tocolyse après RPMAT et pronostic obstétrical et néonatal : comparaison des résultats obtenus après IPTW et après appariement

Critère de jugement	IPTW	Appariement
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Survie sans morbidité sévère		
Pas de tocolyse	Ref	Ref
Tocolyse	1.01 (0.94-1.09)	0.99 (0.88-1.11)
Durée de latence \geq 48h^b		
Pas de tocolyse	Ref	Ref
Tocolyse	1.03 (0.95-1.11)	1.03 (0.92-1.15)
Chorioamniotite histologique ou funiculite^c		
Pas de tocolyse	Ref	Ref
Tocolyse	1.03 (0.92-1.17)	1.06 (0.94-1.20)

IPTW : inverse probability of treatment weighting, OR : odds ratio

Résultats obtenus après imputation multiple des données manquantes.

L'administration d'une tocolyse après une RPMAT entre 24 et 32 SA n'est donc pas associée à une amélioration du pronostic obstétrical et néonatal. Son efficacité clinique dans cette indication reste incertaine.

OBSTETRICS

Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis



Elsa Lorde, RM, MSc; François Goffinet, MD, PhD; Stéphane Marret, MD, PhD; Christophe Vayssiére, MD, PhD; Cyril Flamant, MD, PhD; Mathilde Quere, MSc; Valérie Benhammou, PhD; Pierre-Yves Ancel, MD, PhD; Gilles Kayem, MD, PhD

BACKGROUND: There are conflicting results regarding tocolysis in cases of preterm premature rupture of membranes. Delaying delivery may reduce neonatal morbidity because of prematurity and allow for prenatal corticosteroids and, if necessary, in utero transfer. However, that may increase the risks of materno-fetal infection and its adverse consequences.

OBJECTIVE: The objective of the study was to investigate whether tocolytic therapy in cases of preterm premature rupture of membranes is associated with improved neonatal or obstetric outcomes.

STUDY DESIGN: Etude Épidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels 2 is a French national prospective, population-based cohort study of preterm births that occurred in 546 maternity units in 2011. Inclusion criteria in this analysis were women with preterm premature rupture of membranes at 24–32 weeks' gestation and singleton gestations. Outcomes were survival to discharge without severe morbidity, latency prolonged by ≥48 hours and histological chorioamnionitis. Uterine contractions at admission, individual and obstetric characteristics, and neonatal outcomes were compared by tocolytic treatment or not. Propensity scores and inverse probability of treatment weighting for each woman were used to minimize indication bias in estimating the association of tocolytic therapy with outcomes.

RESULTS: The study population consisted of 803 women; 596 (73.4%) received tocolysis. Women with and without tocolysis did not

differ in neonatal survival without severe morbidity (86.7% vs 83.9%, $P = .39$), latency prolonged by ≥48 hours (75.1% vs 77.4%, $P = .59$), or histological chorioamnionitis (50.0% vs 47.6%, $P = .73$). After applying propensity scores and assigning inverse probability of treatment weighting, tocolysis was not associated with improved survival without severe morbidity as compared with no tocolysis (odds ratio, 1.01 [95% confidence interval, 0.94–1.09], latency prolonged by ≥48 hours (1.03 [95% confidence interval, 0.95–1.11]), or histological chorioamnionitis (1.03 [95% confidence interval, 0.92–1.17]). There was no association between the initial tocolytic drug used (oxytocin receptor antagonists or calcium-channel blockers vs no tocolysis) and the 3 outcomes. Sensitivity analyses of women with preterm premature rupture of membranes at 26–31 weeks' gestation, women who delivered at least 12 hours after rupture of membranes, women with direct admission after the rupture of membranes and the presence or absence of contractions gave similar results.

CONCLUSION: Tocolysis in cases of preterm premature rupture of membranes is not associated with improved obstetric or neonatal outcomes; its clinical benefit remains unproven.

Key words: chorioamnionitis, Etude Épidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels 2, latency, prematurity, preterm premature rupture of membranes, propensity score, severe morbidity, survival, tocolysis

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is responsible for one third of preterm births¹ and represents a major cause of neonatal mortality and morbidity.^{1–3} Recommended clinical care before 34 weeks' gestation, in the absence of labor, chorioamnionitis, or fetal distress, includes antenatal steroids, antibiotics, and expectant management to reduce prematurity and its adverse neonatal consequences.^{4–7}

However, the use of tocolysis in cases of PPROM remains controversial.^{4,8}

Indeed, delaying delivery may allow for prenatal corticosteroids and in utero transfer and reduce neonatal morbidity related to prematurity. But it may also prolong fetal exposure to materno-fetal infection and thereby increasing the risks of neonatal morbidity and mortality.

Only a few randomized controlled trials have addressed this issue, with different primary outcomes and conflicting results.^{9–18} These trials have had small sample sizes, and most are old with obstetric interventions inconsistent with current practices, thus limiting the external validity and reliability of their findings. In some cases, the study design limited the inclusion of women with active contractions and therefore the applicability of the results to real-life practice.^{10,14,15,18}

Even without strong evidence of its usefulness,⁵ tocolysis is widely prescribed to delay delivery and provide

adequate prenatal care.^{19,20} In France, in the absence of clear recommendations,⁴ the use of tocolysis after PPROM varies according to the health center and its local policy.²⁰

To investigate whether tocolysis administration was associated with improved neonatal and obstetric outcomes after PPROM, we performed a secondary analysis of a national, population-based, prospective cohort of preterm infants recruited in France in 2011.²¹

Materials and Methods

This a secondary analysis of Etude Épidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels (EPIPAGE) 2, a prospective, national, population-based cohort study that was implemented to describe short- and long-term outcomes among preterm infants from birth to 12 years old as a function of their birth circumstances,

Cite this article as: Lorde E, Goffinet F, Marret S, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. Am J Obstet Gynecol 2017;217:212.e1–12.

0002-9378/\$36.00

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.015>

including medical interventions and organization of care.²¹

Setting and data collection of the EPIPAGE 2 cohort study

Briefly, eligible participants included all live births, stillbirths, and terminations of pregnancy at 22^{0/7} to 34^{6/7} weeks' gestation from March to December 2011 in 25 French regions involving 546 maternity units, whose parents had not declined to participate. Infants were recruited during 3 different periods by gestational age at birth: 8 month recruitment for births at 22–26 completed weeks' gestation, 6 month recruitment for births at 27–31 weeks, and 5 week recruitment for births at 32–34 weeks.

Extremely preterm births (22–26 weeks) were recruited during a longer period because of their very low incidence, and only a sample of moderate preterm births (32–34 weeks) was recruited.²¹ Maternal, obstetric, and neonatal data were collected following a standardized protocol. Full details of the cohort recruitment and data collection were previously reported elsewhere.²¹

Ethics

As required by French law and regulations, EPIPAGE 2 was approved by the national data protection authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, number 911009), the appropriate ethics committees (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche, approval granted Nov. 18, 2010), and the committee for the protection of people participating in biomedical research (Comité de Protection des Personnes, approval granted March 18, 2011).

Participants

In the present study, we included women with PPROM at 24–32 completed weeks' gestation, with a single fetus alive at the time of PPROM and born between 24 and 34 weeks. PPROM was defined as spontaneous rupture of membranes occurring before admission to a delivery room and diagnosed at least 2 hours before birth. As recommended, the diagnosis was based on maternal history

and the sterile speculum examination with a diagnostic test if necessary.^{4,5}

Women with multiple pregnancies (n = 2020), terminations of pregnancy (n = 1292), homebirths (n = 54), fetal death before maternal admission at hospital (n = 675), lethal malformations (n = 103), and precursor to delivery other than PPROM (n = 2220) were excluded. We also excluded infants with care limitations because of an antenatal diagnosis of poor prognosis (n = 8).

Care limitations were defined as antenatal decisions not to perform a cesarean delivery, not to resuscitate the newborn, or to proceed to palliative care after birth. All mothers with a contraindication to tocolysis (ie, abruptio placentae, vaginal bleeding, hyperthermia, cord prolapse, or maternal pathology) were excluded (n = 24) as were women with <2 hours from PPROM diagnosis to delivery (n = 47).

French guidelines

Guidelines from the National College of French Gynecologists and Obstetricians state that tocolysis can be administered after PPROM with uterine contractions up to 33 completed weeks' gestation.⁴ Recommended tocolytic agents are calcium-channel blockers (nifedipine, nicardipine), oxytocin-receptor blockers (atosiban) and, although rarely used, beta mimetics (salbutamol). Magnesium sulfate was not routinely used for tocolysis or neuroprotection in 2011.

Main outcomes and exposition measures

The primary outcome was survival to discharge without severe neonatal morbidity.²² Survival was defined as the number of children discharged alive from the hospital relative to the number of fetuses alive at the time of PPROM.

Severe neonatal morbidity was defined as any of the following: severe intraventricular hemorrhage (IVH) defined as IVH associated with ventricular dilatation (grade III IVH) and intraparenchymal hemorrhage (ie, large unilateral parenchymal hyperdensity or large unilateral porencephalic cyst)²³; cystic periventricular leukomalacia (ie, periventricular white matter

echolucencies at ultrasonography)²⁴; stage II or III necrotizing enterocolitis according to Bell's staging²⁵; stage 3 or greater retinopathy of prematurity according to international classification²⁶ and/or laser treatment; and severe bronchopulmonary dysplasia defined as requiring oxygen for at least 28 days in addition to the requirement of 30% or more oxygen and/or mechanical ventilator support or continuous positive airway pressure at 36 weeks' postmenstrual age.²⁷

The secondary outcome was prolongation of gestation, defined as latency period (ie, time from rupture to delivery) ≥48 hours. Prolongation of gestation after PPROM can induce prolonged fetal exposure to infection, with adverse consequences. We thus studied a third outcome: histological chorioamnionitis with or without funisitis (infection/inflammation of the fetal membranes with potential extension to the umbilical cord), diagnosed by the gold standard (ie, histological examination of the placenta).²⁸ The main exposure was the administration of any tocolytic treatment after PPROM diagnosis (coded as tocolysis vs no tocolysis).

Definition of other studied factors

Gestational age (GA) was determined as the best obstetrical estimate combining the last menstrual period and the first-trimester ultrasonography assessment. Uterine contractions were assessed from uterine activity tracings recorded at admission. Administration of antenatal steroids was a binary variable categorized as at least one injection vs no injection so as to not introduce a temporality notion (ie, complete course defined by 2 injections of betamethasone at a 24 hour interval) related to tocolysis effectiveness.

Clinical chorioamnionitis was defined as a maternal temperature ≥37.8°C (100°F) during delivery with any 2 of the following criteria: uterine tenderness, purulent or foul-smelling amniotic fluid, maternal tachycardia, fetal tachycardia, maternal leukocytosis ≥15,000 cells/mm³. Z-score birthweights were calculated from Gardosi's intrauterine growth curves corrected for sex and gestational

age.²⁹ Early-onset sepsis was diagnosed by positive bacteriology findings in blood or cerebrospinal fluid (confirmed infection) beginning during the first 3 days of life.

Statistical analysis

Categorical variables were compared by χ^2 or Fisher exact test as appropriate. Means and medians of quantitative variables were compared by a Student's *t* test and Mann-Whitney *U* test, respectively. All percentages and medians were weighted according to the duration of the recruitment periods by gestational age. Statistical significance was set at a two-tailed value of $P < .05$.

We used a propensity-score analysis to minimize the indication bias in estimating the treatment effect.³⁰ The propensity score was defined as the woman's probability of receiving tocolysis conditional on uterine contractions at admission and individual covariates.

The first step in the analysis consisted of estimating the normalized score by using a logistic regression model with tocolysis as the dependent variable, regressed by baseline characteristics selected from the literature and clinical considerations, excluding covariates that might be affected by the treatment.³¹

We considered characteristic of the health center (type of maternity ward), maternal characteristics (age, country of birth), individual clinical factors (uterine contractions at admission, gestational age at PPROM, PPROM before hospitalization, fetal sex, presentation, and birthweight less than the third percentile of the normalized z-score as a proxy for intrauterine growth restriction), and antenatal management (in utero transfer and administration of antenatal steroids or antibiotics), depending on the outcome.

The propensity scores therefore take into account the possible indications for tocolysis administration (therapeutic or prophylactic). Gestational age at birth was not considered in the models because it can be a result of tocolysis administration.

The second step in the analysis involved inverse probability of treatment weighting (IPTW), based on estimated

propensity scores, to obtain a synthetic population in which treatment assignment is independent of measured baseline covariates, as confirmed by balance diagnostics.^{30,32}

We finally estimated the association between tocolysis and outcomes by a logistic regression model within the weighted sample, obtaining odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) with robust SEs.

Six sensitivity analyses were performed. We first investigated the association between the initial tocolysis drug used (oxytocin receptor antagonists, $n = 267$, or calcium-channel blockers, $n = 287$, vs no tocolysis) and the 3 outcomes, with similar methodologies. Antenatal management, including tocolysis administration, might differ by GA at PPROM and induce a residual indication bias, so we analyzed women with PPROM at 26–31 completed weeks' gestation ($n = 549$).

The fourth sensitivity analysis focused on women who delivered at least 12 hours after PPROM ($n = 686$) to control for the low threshold initially chosen to define PPROM not resulting in including women with membranes ruptured during labor.

Finally, we restricted the population to women with direct admission after PPROM (ie, without in utero transfer) and with ($n = 115$) or without ($n = 135$) uterine contractions to investigate tocolysis consequences for specific subgroups.

The proportion of missing data ranged from 0% to 7.5% for each covariate, and missing data were considered missing at random. Multiple imputation involved use of all baseline variables and outcomes of the propensity-score model. A propensity score was estimated for each of the 30 imputed data sets generated, and results were pooled for a final analysis according to Rubin's rules.

At the conventional 2-tailed significance level of $P = .05$, and based on the fixed sample size, our study had 80% statistical power to show an OR of 1.1 quantifying the association between tocolysis and improved survival without major morbidity. Data were analyzed by

use of Stata/SE 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

Among the 803 women with PPROM at 24–32 weeks' gestation, with singletons alive at PPROM and without contraindication to tocolysis, 596 (weighted percentage, 73.4%) received tocolysis after PPROM and 207 (weighted percentage, 26.6%) did not (Figure). The proportion of participants who received tocolysis was similar for each subgroup of gestational age at PPROM: 76.6% at 24–26 weeks' gestation, 74.1% at 27–29 weeks, and 71.8% at 30–32 weeks ($P = .55$).

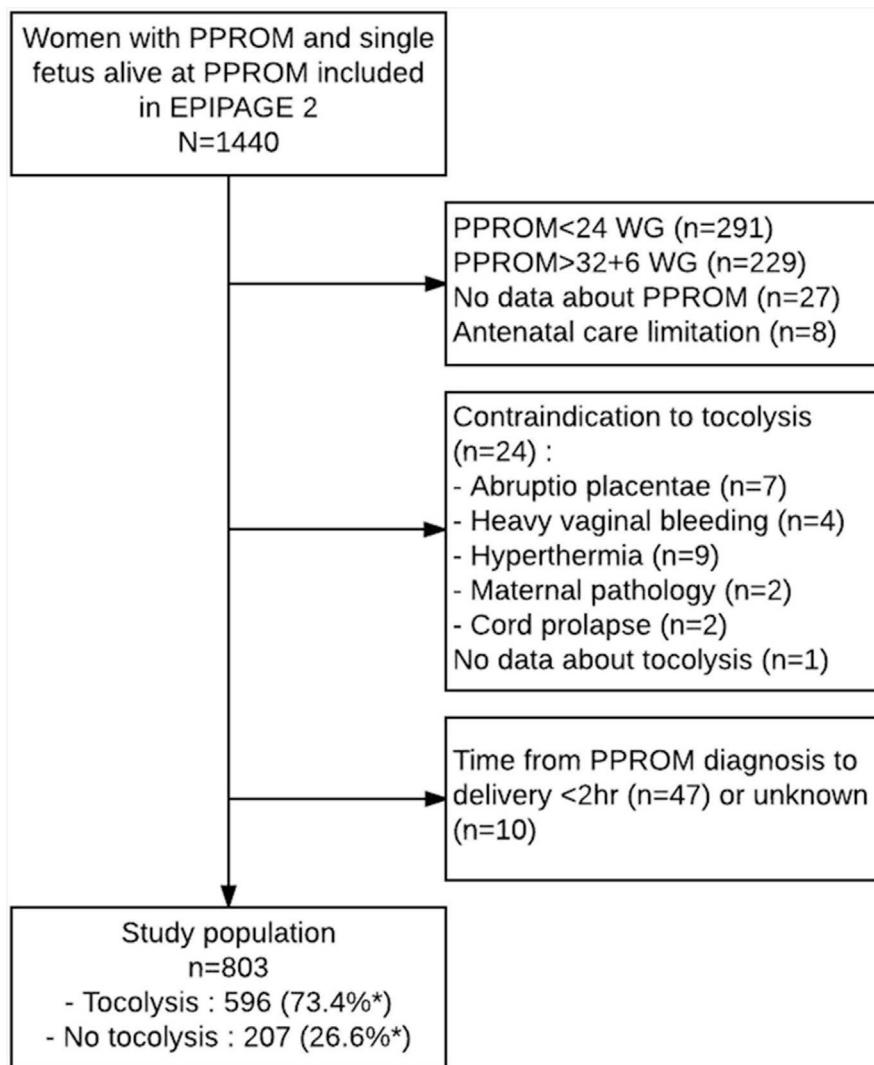
Maternal, obstetric, and center characteristics with and without tocolysis administration are presented in Table 1. Treatment groups did not differ in median gestational age at PPROM and at birth. Median latency durations were similar: 6 vs 5 days without and with tocolysis ($P = .26$). Women who were transferred from another hospital more frequently received tocolysis, as had women with uterine contractions at admission. Antibiotics and antenatal steroids used were, respectively, >95% and >89%, whatever the treatment group.

In total, 619 children survived until discharge without severe morbidity (weighted percentage 85.9% [95% CI, 83.1–88.3]); for 597 (weighted percentage 75.7% [95% CI, 71.4–79.5]), the latency period was prolonged by ≥48 hours (Table 2). When placental examination was performed ($n = 494$), histological chorioamnionitis was diagnosed in 280 cases (weighted percentage 49.5% [95% CI, 43.5–55.5]). There was no association between the tocolysis group and these 3 outcomes nor when stratifying by gestational age at PPROM.

The risk of in utero fetal demise after PPROM was similar in both groups (1.0% vs 1.0%, $P = .96$). The incidence of early-onset sepsis, severe cerebral lesion, severe bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, and retinopathy did not differ by treatment group (Appendix Table 1).

Propensity scores were calculated for each woman and for each outcome.

FIGURE
Flow chart of the patients in the study



The flow chart summarizes how the sample size of the analysis was reached. Asterisk indicates that percentages are weighted by recruitment period.

EPIPAGE 2, Etude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels 2; PPROM, preterm premature rupture of membranes; WG, weeks gestation.

Lorthe et al. Tocolysis after PPROM and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol 2017.

Mean propensity score and covariates were balanced across treatment and comparison groups within the 5 blocks of propensity scores. Moreover, standardized differences in the weighted samples were less than 10%.

These diagnostic assessments suggest that for each outcome, IPTW created a sample in which the distributions of baseline-measured covariates were similar with and without tocolysis. Tocolysis after PPROM was not

associated with survival at discharge without severe morbidity or latency prolonged by ≥48 hours (OR, 1.01 [95% CI, 0.94–1.09] and 1.03 [95% CI, 0.95–1.11], respectively) (Table 3).

To assess whether tocolysis could increase intrauterine inflammation, we investigated the association of tocolysis and histological chorioamnionitis in the subgroup of 494 women with placental examination and found no increase in histological chorioamnionitis with

tocolysis (OR, 1.03 [95% CI, 0.92–1.17]).

The initial tocolytic agents were mainly oxytocin receptor antagonists (267 women) and calcium-channel blockers (287 women). As compared with no tocolysis, the type of initial drug was not associated with the 3 outcomes (Appendix Table 2).

We performed a sensitivity analysis including 549 women with PPROM at 26–31 weeks' gestation, of whom 413 (weighted percentage, 75.4%) received tocolysis and found no association between tocolysis and survival at discharge without severe morbidity, latency prolonged by ≥48 hours, and histological chorioamnionitis (OR, 1.06 [95% CI, 0.98–1.15], OR, 1.04 [95% CI, 0.95–1.14], and OR, 1.03 [95% CI, 0.88–1.19], respectively) (Table 3).

We also investigated a subgroup of 686 women who delivered at least 12 hours after rupture of membranes, of whom 514 (weighted percentage, 73.5%) received tocolysis, and found no association between tocolysis and the 3 outcomes (OR, 1.01 [95% CI, 0.93–1.10], OR, 1.05 [95% CI, 0.97–1.13], and OR, 1.05 [95% CI, 0.92–1.20], respectively) (Table 3). Among women with direct admission after PPROM, respectively, 68.5% and 51.3% had therapeutic or prophylactic tocolysis. In these specific subgroups, there was no association between tocolysis and the 3 outcomes (Appendix Table 3).

Comment

Main findings

Our study shows that in cases of preterm births related to PPROM, tocolysis administration is not associated with survival at discharge without severe morbidity or with delivery delayed by ≥48 hours after PPROM. Additionally, the rate of histological chorioamnionitis is similar with and without tocolysis after PPROM.

Strengths and limitations

Strengths of our study include a large sample of women with contemporary obstetric management including a high rate of antenatal steroids and antibiotics. We believe our study findings allow for

TABLE 1**Maternal, obstetric, and center characteristics without and with tocolysis administration after preterm premature rupture of membranes**

Characteristics	No tocolysis (n = 207)	Tocolysis (n = 596)	P value
Maternal characteristics			
Age, y, median (IQR) (n = 802)	30 (26–39)	29 (26–33)	.11
Born in France or Europe (n = 786)	149 (75.9)	463 (78.7)	.56
Married (n = 787)	173 (89.9)	521 (90.5)	.83
Primiparity (n = 797)	98 (48.4)	280 (51.9)	.54
Obstetric characteristics and management			
PPROM before hospitalization (n = 803)	155 (81.3)	515 (88.3)	.04
Contractions at admission (n = 759)	71 (33.0)	249 (44.1)	.05
Gestational age at PPROM, WG (n = 803), median (IQR)	30 (27–32)	30 (27–31)	.83
Latency duration, d, median (IQR) (n = 787)	6 (2.0–12.0)	5 (1.9–11.5)	.26
Gestational age at birth, WG (n = 803), median (IQR)	31 (29–33)	31 (29–32)	.99
In utero transfer (n = 803)	72 (27.4)	415 (63.3)	< .001
Antibiotics (n = 803)	193 (95.8)	579 (97.0)	.43
Antenatal steroids (n = 803)	179 (89.0)	552 (89.0)	.99
Magnesium sulfate (n = 787)	10 (3.2)	34 (4.0)	.53
Type of labor (n = 801)			.002
Spontaneous labor	101 (42.4)	357 (61.4)	
Induction of labor	25 (18.9)	32 (8.1)	
Cesarean delivery before labor	80 (38.7)	206 (30.5)	
Mode of delivery (n = 798)			.11
Vaginal delivery	94 (44.2)	300 (55.9)	
Cesarean delivery before labor	80 (38.8)	206 (30.6)	
Cesarean delivery during labor	31 (17.0)	87 (13.5)	
Cephalic presentation (n = 785)	134 (73.7)	413 (72.4)	.79
Male fetus (n = 803)	116 (57.9)	325 (54.3)	.51
Birthweight \leq third percentile of the normalized z-score (n = 802)	18 (8.4)	35 (5.4)	.26
Clinical chorioamnionitis (n = 792)	16 (4.7)	40 (5.6)	.59
Maternity unit characteristics			
Type of maternity unit (n = 803)			.30
Type 1 (no neonatal department)	2 (2.0)	4 (0.4)	
Type 2 (with neonatal department)	30 (20.6)	56 (23.2)	
Type 3 (with neonatal intensive care department)	175 (77.4)	536 (76.4)	

Data are n (percentage) unless indicated. Percentages are weighted by recruitment period. The 2 groups were compared by a Mann-Whitney *U* test for medians and a χ^2 or Fisher exact test for categorical variables.

IQR, interquartile range; PPROM, preterm premature rupture of membranes; WG, weeks gestation.

Lorthe et al. Tocolysis after PPROM and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2017.

an assessment of routine clinical management practices in the paucity of data from well-constructed and up-to-date randomized control trials.

Indeed, currently available trials specifically addressing tocolysis administration after PPROM were published more than 20 years ago,^{9,10,12,14–16,33,34}

had small sample size (6–81 patients), or featured bias (eg, performance and detection biases with no blinding of the participants or researchers^{12–16}) or

TABLE 2

Survival without severe morbidity, latency prolonged by ≥48 hours and histological chorioamnionitis without and with tocolysis administration after PPROM

Outcome GA at PPROM, wks	Total	No tocolysis	Tocolysis	Pvalue
	n/N, %	n/N, %	n/N, %	
Survival without severe morbidity	619/785 (85.9 ^a)	156/207 (83.9 ^a)	463/596 (86.7 ^a)	.39
24–26	150/262 (62.4)	36/67 (56.3)	114/195 (64.3)	.26
27–29	226/258 (89.0)	57/63 (92.1)	169/195 (88.0)	.35
30–32	243/265 (93.5)	63/73 (89.2)	180/192 (95.2)	.14
Latency prolonged by ≥48 h	597/803 (75.7 ^a)	147/207 (77.4 ^a)	450/596 (75.1 ^a)	.59
24–26	220/272 (83.6)	52/69 (76.9)	168/203 (85.7)	.09
27–29	215/262 (84.1)	49/64 (80.4)	166/198 (85.4)	.35
30–32	162/269 (68.4)	46/74 (76.2)	116/195 (65.4)	.15
Histological chorioamnionitis or funisitis	280/494 ^b (49.5 ^a)	66/120 (47.6 ^a)	214/374 (50.0 ^a)	.73
24–26	130/198 (63.9)	33/49 (68.2)	97/149 (62.6)	.50
27–29	96/162 (56.3)	20/35 (57.1)	76/127 (56.1)	.92
30–32	54/134 (37.0)	13/36 (32.8)	41/98 (38.5)	.65

The 2 groups were compared by the χ^2 or Fisher exact test.

GA, gestational age; PPROM, preterm premature rupture of membranes.

^a Percentages are weighted by recruitment period; ^b Among the histological examinations carried out.

Lorthe et al. Tocolysis after PPROM and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2017.

reporting bias with outcomes not pre-specified or not explicitly stated^{9,16}). Antibiotics and steroids were not consistently administered, resulting in a substantial limitation in the reliability and external validity of the results. In contrast to most randomized trials,^{10,14,15,18} we included all women for whom tocolysis was potentially useful, including those with regular contractions.

Neonatal prognosis was considered the relevant clinical outcome to set as a primary outcome. Indeed, prolongation of gestation is not an objective but a step in the pathway to improve perinatal morbidity and mortality. Randomized trials designed to show a significant difference in latency duration as a primary outcome can be underpowered to find a significant difference in neonatal mortality or morbidity.^{9,11,12,14,15}

This study was, however, limited by the design of the EPIPAGE 2 cohort: treatment assignment was not random with the observational data. A new randomized controlled trial would help define the best management, but in these anxiety-provoking situations, trials are

difficult to achieve. For illustration, in the Assessment of Perinatal Outcome by Use of Tocolysis in Early Labor (APOSTEL) IV trial, 50 women were randomized in 27 months while the expected number was 120.¹⁸

With these observational data, we compared treatment strategies under the usual conditions, simulating a hypothetical pragmatic randomized trial.³⁵ To address the indication bias, we used a propensity-score method to obtain unbiased estimates of average treatment effects and followed the most recent best practices for the use of IPTW.³² This method provided a way to balance measured covariates across treated and control groups.

The precise indication for tocolysis was not specified in the EPIPAGE 2 cohort study. Tocolysis can be given to patients with contractions after PPROM (therapeutic tocolysis) or without contractions (prophylactic tocolysis). We thus included in the propensity score the variable indicating contractions at admission and performed sensitivity analyses by stratifying on contractions at admission, with consistent findings.

We considered that within 2 hours after the PPROM diagnosis, the obstetrics team had enough time to give tocolysis if deemed necessary. However, choosing a fairly low threshold between PPROM diagnosis and birth may have induced a selection bias by including women with membranes ruptured during labor. We therefore tested the robustness of our analysis by using a 12 hour threshold, which gave similar results.

Another limitation involves the truncated population for cases of PPROM delivered after 35 weeks. Late-preterm births were indeed not considered in the EPIPAGE 2 design. Therefore, we studied only women with PPROM at 24–32 weeks and likely missed only a very few births with the longest latency durations and the best prognosis.³⁶

Placental histology was not systematically performed. Absence of examination was associated with late gestational age, absence of clinical chorioamnionitis, and delivery in a type 2 maternity ward. Data were not missing at random, so we did not

TABLE 3

Association between tocolysis administration after PPROM and survival without severe morbidity, latency prolonged by ≥48 hours and histological chorioamnionitis after inverse probability of treatment weighting

Outcome	Whole population	PPROM at 26–31 WG	Latency ≥12 h
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Survival without severe morbidity ^a	(n = 803) ^b	(n = 549) ^b	(n = 686) ^b
No tocolysis	Reference	Reference	Reference
Tocolysis	1.01 (0.94–1.09)	1.06 (0.98–1.15)	1.01 (0.93–1.10)
Latency prolonged by ≥48 h ^c	(n = 803) ^b	(n = 549) ^b	(n = 686) ^b
No tocolysis	Reference	Reference	Reference
Tocolysis	1.03 (0.95–1.11)	1.04 (0.95–1.14)	1.05 (0.97–1.13)
Histological chorioamnionitis or funisitis ^d	(n = 494) ^e	(n = 323) ^e	(n = 429) ^e
No tocolysis	Reference	Reference	Reference
Tocolysis	1.03 (0.92–1.17)	1.03 (0.88–1.19)	1.05 (0.92–1.20)

CI, confidence interval; OR, odds ratio; PPROM, preterm premature rupture of membranes; WG, weeks gestation.

^a Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, country of mother's birth, maternal age, gestational age at PPROM, PPROM before hospitalization, presence of contractions at admission, in utero transfer, antenatal steroids, antibiotics, fetal sex, presentation, and birthweight less than the third percentile of the normalized z-score; ^b Obtained after multiple imputations;

^c Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, maternal age, gestational age at PPROM, PPROM before hospitalization, presence of contractions at admission, in utero transfer, antenatal steroids, antibiotics, fetal sex, presentation, and birthweight less than the third percentile of the normalized z-score; ^d Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, maternal age, gestational age at PPROM, PPROM before hospitalization, presence of contractions at admission, in utero transfer, antenatal steroids, antibiotics, and presentation;

^e For performed placental examination.

Lorthe et al. Tocolysis after PPROM and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2017.

perform multiple imputations. It is possible that we missed examinations for the healthiest infants and as a result slightly overestimated the association between tocolysis administration and chorioamnionitis.

Interpretation

Our main neonatal finding is in line with recent publications,^{8,18} including a meta-analysis (8 randomized controlled trials, 408 women with PPROM), which showed that tocolysis was not associated with neonatal outcome improvement as compared with no tocolysis.⁸ However, our results bring further explanations for this negative result, relying on the lack of difference in the prolongation of pregnancy and on the incidence of histological chorioamnionitis unrelated to tocolysis use.

These last 2 findings contrast with the conclusions of the meta-analysis and may be possibly explained by the beneficial impact of antibiotic administration⁷ widely used in our sample for women with and without tocolysis or the use of a different definition for chorioamnionitis (clinical vs

Finally, it should be noted that the magnitude of the between-group difference was small and with limited clinical relevance. Tocolysis might thus be considered an ineffective intervention in the setting of PPROM.¹⁸

Although most women presenting PPROM and delivering prematurely received tocolysis, the treatment was not associated with neonatal outcome or prolonged gestation by ≥48 hours. These results do not support tocolytic therapy for women with PPROM and emphasize the need for a large randomized controlled trial designed to study the impact of tocolysis on neonatal outcomes.

Acknowledgements

We are grateful to the participating children and their families and to all maternity and neonatal units in France. We thank Laura Smales for editorial assistance and acknowledge the collaborators of the EPIPAGE2 Obstetric Writing Group including the following: Catherine Arnaud, MD, PhD (Research Unit on Perinatal Epidemiology, Childhood Disabilities, and Adolescent Health, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1027, Paul Sabatier University, Toulouse, France); Bruno Carbone, MD (Department of Obstetrics and Gynecology,

Princess Grace Hospital, Monaco); Thierry Debillon, MD, PhD (Department of Neonatal Pediatrics, University Hospital, Grenoble, France); Pierre Delorme, MD (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team [Epopé]; Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Department of Obstetrics and Gynecology, Cochin, Broca, Hôtel Dieu Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France); Claude D'Ercole, MD (Department of Obstetrics and Gynecology, Nord Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, Marseille, France); Caroline Diguisto, MD (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team [Epopé], Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, Maternité Olympique de Gouges, University François Rabelais, Tours, France); Michel Dreyfus, MD (Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital, Caen, France); Laurence Foix L'Hélias, MD, PhD (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team [Epopé], Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, IFD, Paris, France, Department of Neonatal Pediatrics, Troussseau

Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France); Géraldine Gascoin, MD, PhD (Department of Neonatal Medicine, Angers University Hospital, Angers, France); Adrien Gaudineau, MD (Department of Obstetrics and Gynecology, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France); Bruno Langer, MD (Department of Obstetrics and Gynecology, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France); Emeline Maisonneuve, MD (Department of Obstetrics and Gynecology, Troussseau Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France); Loïc Sentilles, MD, PhD (Department of Obstetrics and Gynecology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France); Damien Subtil, MD, PhD (Department of Obstetrics and Gynecology, Jeanne de Flandre Hospital, Lille, France); Barthélémy Tosello, MD (Department of Neonatology, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France); Aurélie Garbi, MD (Department of Neonatology, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France); Hélène Torchin, MD (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team [Epopé], Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France); Monique Kaminski, MSC (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team [Epopé], Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France); Norbert Winer, MD, PhD (Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Institut National de la Recherche Agronomique, Unité Mixte de Recherche 1280, Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, Nantes, France); Jean-Christophe Rozé, MD, PhD (Department of Neonatal Medicine, Nantes University Hospital, Nantes, France, Epidémiologie Clinique, Centre d'Investigation Clinique (CIC004), Nantes University Hospital, Nantes, France); Jennifer Zeitlin (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team [Epopé], Center for Epidemiology and Statistics, Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France). All the collaborators of the EPIPAGE2 Obstetric Writing Group have no conflict of interest or compensation in relation with this article to disclose. All of them consented to such acknowledgment. Contribution to authorship include the following: study supervision, G.K.; study concept, E.L. and G.K.; design of the present study, E.L. and G.K.; acquisition, analysis, and interpretation of data, all authors; statistical analysis, E.L. and G.K.; drafting of the manuscript, E.L. and G.K.; critical revision of the manuscript for important intellectual content, all authors; final approval of the version to be published, all authors; and agreement to be

accountable for all aspects of the work, all authors.

References

- 1.** Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
- 2.** Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- 3.** Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CEL. 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.
- 4.** Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique RPM 1999 [Internet]. Available at: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_06.htm. Accessed November 9, 2016.
- 5.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature Rupture of membranes. ACOG Practice bulletin no. 172. *Obstet Gynecol* 2016;128:e165-77.
- 6.** Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub2/abstract>. Accessed November 9, 2016.
- 7.** Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001058.
- 8.** Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Toccolysis for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007062.
- 9.** Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum T, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980;55:187-90.
- 10.** Dunlop PDM, Crowley PA, Lamont RF, Hawkins DF. Preterm ruptured membranes, no contractions. *J Obstet Gynaecol* 1986;7:92-6.
- 11.** Ehsanipoor RM, Shrivastava VK, Lee RM, et al. A randomized, double-masked trial of prophylactic indomethacin tocolysis versus placebo in women with premature rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2011;28:473-8.
- 12.** Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:388-93.
- 13.** Laohapojanart N, Soorapan S, Wacharaprechanont T, Ratanajamit C. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet* 2007;90:2461-9.
- 14.** Levy DL, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:621-3.
- 15.** Matsuda Y, Ikenoue T, Hokanishi H. Premature rupture of the membranes; aggressive versus conservative approach: effect of tocolytic and antibiotic therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36:102-7.
- 16.** Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:216-22.
- 17.** Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1723-31.
- 18.** Nijman TAJ, van Vliet EOG, Naaktgeboren CA, et al. Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial: Assessment of Perinatal Outcome by Use of Tocolysis in Early Labor—APOSTEL IV trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;205:79-84.
- 19.** Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST. Contemporary practice patterns and beliefs regarding tocolysis among U.S. maternal-fetal medicine specialists. *Obstet Gynecol* 2008;112:42-7.
- 20.** Couteau C, Haumont J-B, Bretelle F, Capelle M, D'Ercole C. Pratiques en France de prise en charge des ruptures prématuères des membranes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2013;42:21-8.
- 21.** Ancel P-Y, Goffinet F. EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014;14:97.
- 22.** Ancel P, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169:230-8.
- 23.** Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 24.** Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
- 25.** Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- 26.** Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 27.** Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 28.** Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127:426-36.

- 29.** Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992;339:283-7.
- 30.** Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar Behav Res* 2011;46:399-424.
- 31.** Garrido MM, Kelley AS, Paris J, et al. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Serv Res* 2014;49:1701-20.
- 32.** Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34:3661-79.
- 33.** Decavalas G, Mastrogiannis D, Papadopoulos V, Tzingounis V. Short-term versus long-term prophylactic tocolysis in patients with preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;59:143-7.
- 34.** How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 1998;7:8-12.
- 35.** Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758-64.
- 36.** Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005;105:12-7.
-
- Author and article information**
- From the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1153, Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics, Sorbonne Paris Cité, and Département Hospitalo-Universitaire Risks in Pregnancy, Paris Descartes University (Drs Goffinet, Benhammou, Ancel, and Kayem, Ms Lorde, and Ms Quere), Sorbonne Universités, Université Pierre and Marie Curie, Institut de Formation Doctorale (Ms Lorde and Dr Kayem), and Department of Obstetrics and Gynecology, Cochin, Broca, Hôtel Dieu Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Dr Goffinet), and Unité de Recherche Clinique—Centre d'Investigations Cliniques P1419, Département Hospitalo-Universitaire Risks in Pregnancy, Cochin Hotel-Dieu Hospital (Dr Ancel), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, and Department of Obstetrics and Gynecology, Trousseau Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Dr Kayem), Paris, France; Department of Neonatal Medicine, Rouen University Hospital and Région-Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (ERI 28), Normandy University (Dr Marret), Rouen, France; Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital (Dr Vayssiére), and Research Unit on Perinatal Epidemiology, Childhood Disabilities, and Adolescent Health, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1027, Paul Sabatier University (Dr Vayssiére), Toulouse, France; and Department of Neonatal Medicine, Nantes University Hospital (Dr Flamant), Nantes, France.
- Received Jan. 6, 2017; revised March 29, 2017; accepted April 5, 2017.
- Etude Épidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels 2 was supported by the French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners, the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research (INSERM), the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy; the National Research Agency through the French EQUIPEX program of investments for the future (reference ANR-11-EQPX-0038); and the PREMUP Foundation. The supporters had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.
- The authors report no conflict of interest.
- Presented at the 37th annual pregnancy meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Las Vegas, NV, Jan. 23–28, 2017.
- Corresponding author: Elsa Lorde, RM, MSc. elsa.lorde@gmail.com

APPENDIX TABLE 1

Detailed neonatal outcomes without and with tocolysis administration

Outcome GA at PPROM, wks	Total	No tocolysis	Tocolysis	<i>P</i> value
	n/N, % ^a	n/N, % ^a	n/N, % ^a	
Survival at discharge	718/803 (93.9)	182/207 (93.4)	536/596 (94.2)	.62
24–26	202/272 (77.4)	48/69 (71.2)	154/203 (79.3)	.16
27–29	249/262 (95.6)	61/64 (96.1)	188/198 (95.4)	.81
30–32	267/269 (99.7)	73/74 (99.4)	194/195 (99.8)	.50
Early-onset sepsis ^b	31/766 (3.4)	9/193 (4.4)	22/573 (3.0)	.49
24–26	10/242 (3.7)	2/57 (3.2)	8/185 (3.8)	.82
27–29	11/259 (5.2)	4/64 (5.2)	7/195 (5.2)	.99
30–32	10/265 (2.4)	3/72 (4.3)	7/193 (1.6)	.23
Severe cerebral lesion ^{c,d}	32/717 (3.5)	11/182 (4.8)	21/535 (3.0)	.34
24–26	15/202 (6.3)	6/48 (11.2)	9/154 (5.0)	.11
27–29	8/248 (2.8)	3/61 (4.1)	5/187 (2.4)	.47
30–32	9/267 (2.9)	2/73 (3.7)	7/194 (2.6)	.72
Severe bronchopulmonary dysplasia ^c	30/699 (2.4)	4/177 (1.3)	26/522 (2.8)	.13
24–26	21/190 (9.2)	3/45 (6.6)	18/145 (9.9)	.51
27–29	7/246 (2.5)	0/60 (0.0)	7/186 (3.4)	.13
30–32	2/263 (0.3)	1/72 (0.6)	1/191 (0.2)	.50
Necrotizing enterocolitis ^c	16/716 (2.2)	6/182 (3.5)	10/534 (1.8)	.32
24–26	4/200 (1.9)	1/48 (1.9)	3/152 (1.9)	.98
27–29	4/249 (1.4)	0/61 (0.0)	4/188 (1.9)	.24
30–32	8/267 (2.7)	5/73 (5.4)	3/194 (1.7)	.19
Retinopathy of prematurity ^c	7/718 (0.5)	2/182 (0.7)	5/536 (0.5)	.63
24–26	6/202 (2.6)	1/48 (2.5)	5/154 (2.6)	.99
27–29	0/246 (0.0)	0/61 (0.0)	0/188 (0.0)	—
30–32	1/267 (0.2)	1/73 (0.6)	0/194 (0.0)	.11

GA, gestational age; PPROM, preterm premature rupture of membranes.

^a Percentages are weighted by recruitment period; ^b Among infants transferred to a neonatal intensive care unit; ^c Among infants alive at discharge; ^d Severe cerebral lesion include grade III intraventricular hemorrhage, intraparenchymal hemorrhage, or cystic periventricular leukomalacia.

Lorthe et al. Tocolysis after PPROM and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2017.

APPENDIX TABLE 2

Association between the initial tocolytic drug after PPROM and survival without severe morbidity, latency prolonged by ≥48 hours, and histological chorioamnionitis after inverse probability of treatment weighting

Outcome	Oxytocin receptor antagonists	Calcium-channel blockers
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Survival without severe morbidity ^a	(n = 474) ^b	(n = 494) ^b
No tocolysis	Reference	Reference
Tocolysis	1.01 (0.92–1.11)	1.03 (0.96–1.11)
Latency prolonged by ≥48 h ^c	(n = 474) ^b	(n = 494) ^b
No tocolysis	Reference	Reference
Tocolysis	0.97 (0.88–1.07)	1.06 (0.97–1.14)
Histological chorioamnionitis or funisitis ^e	(n = 289) ^d	(n = 297) ^d
No tocolysis	Reference	Reference
Tocolysis	1.06 (0.92–1.23)	1.05 (0.93–1.18)

CI, confidence interval; OR, odds ratio; PPROM, preterm premature rupture of membranes.

^a Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, country of mother's birth, maternal age, gestational age at PPROM, PPROM before hospitalization, presence of contractions at admission, in utero transfer, antenatal steroids, antibiotics, fetal sex, presentation, and birthweight less than the third percentile of the normalized z-score; ^b Obtained after multiple imputations;

^c Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, maternal age, gestational age at PPROM, PPROM before hospitalization, presence of contractions at admission, in utero transfer, antenatal steroids, antibiotics, fetal sex, presentation, and birthweight less than the third percentile of the normalized z-score; ^d For performed placental examination; ^e Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, maternal age, gestational age at PPROM, PPROM before hospitalization, presence of contractions at admission, in utero transfer, antenatal steroids, antibiotics, and presentation.

Lorthe et al. Tocolysis after PPROM and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2017.

APPENDIX TABLE 3

Association between tocolysis administration after PPROM and survival without severe morbidity, latency prolonged by ≥ 48 hours, and histological chorioamnionitis in women admitted directly after PPROM with and without contractions

Outcome	With uterine contractions at admission	Without uterine contractions at admission
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Survival without severe morbidity ^a	(n = 115) ^b	(n = 135) ^b
No tocolysis	Reference	Reference
Tocolysis	1.10 (0.95–1.27)	1.08 (0.96–1.22)
Latency prolonged by ≥ 48 h ^c	(n = 115) ^b	(n = 135) ^b
No tocolysis	Reference	Reference
Tocolysis	1.15 (0.97–1.37)	1.04 (0.92–1.17)
Histological chorioamnionitis or funisitis ^d	(n = 67) ^e	(n = 79) ^e
No tocolysis	Reference	Reference
Tocolysis	1.00 (0.76–1.30)	1.07 (0.88–1.30)

Ci, confidence interval; *OR*, odds ratio; *PPROM*, preterm premature rupture of membranes.

^a Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, country of mother's birth, maternal age, gestational age at PPROM, antenatal steroids, antibiotics, fetal sex, presentation, birthweight less than the third percentile of the normalized z-score; ^b Obtained after multiple imputations; ^c Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, maternal age, gestational age at PPROM, antenatal steroids, antibiotics, fetal sex, presentation, and birthweight less than the third percentile of the normalized z-score; ^d Covariates used to estimate the propensity score: type of maternity unit, maternal age, gestational age at PPROM, antenatal steroids, antibiotics, and presentation; ^e For performed placental examination.

Lorthe et al. Tocolysis after PPROM and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2017.

3. IMPACT DE L'AGE GESTATIONNEL A LA RPMAT SUR LE PRONOSTIC DES RPMAT PRECOCES

Ce troisième article est centré sur RPMAT survenant aux limites de la viabilité, entre 22 et 25 SA. La prise en charge de ces patientes est délicate. Elle nécessite en effet de confronter le pronostic néonatal, marqué par un risque élevé d'extrême prématurité et de handicap ultérieur, au pronostic maternel, marqué par un risque de complications infectieuses et de sepsis potentiellement sévères. Peu de données sont disponibles dans la littérature pour aider les équipes obstétrico-pédiatriques à informer les parents et à réfléchir de façon plus générale aux politiques de soin à ces âges gestationnels.

L'objectif de ce travail était de décrire les issues périnatales et à 2 ans des enfants prématurés nés après une RPMAT survenue entre 22 et 25 SA.

Nous avons inclus toutes les grossesses, uniques et gémellaires, avec une RPMAT survenue entre 22 et 25 SA, dont le(s) fœtus étais(en)t vivant(s) au moment du diagnostic. Nous avons décrit, et comparé selon l'âge gestationnel lors de la RPMAT, l'évolution de la grossesse, la prise en charge anténatale et les issues néonatales (statut vital, survie à la sortie d'hospitalisation, survie sans morbidité sévère et survie à 2 ans d'âge corrigé sans handicap neurosensoriel).

Au total, 379 patientes ayant donné naissance à 427 enfants (331 singuliers et 96 jumeaux) ont été incluses. L'âge gestationnel médian à la RPMAT et à la naissance étaient respectivement 24 (intervalle interquartile 23-25) et 25 (24-27) SA. Indépendamment de l'âge gestationnel à la RPMAT, près de la moitié des naissances avaient lieu au cours de la première semaine après la rupture. Parmi les 427 nouveau-nés, 52% étaient vivants à la sortie d'hospitalisation, 39% étaient vivants sans morbidité sévère et près de la moitié étaient vivants à 2 ans sans handicap neurosensoriel, avec des variations importantes selon l'âge gestationnel à la RPMAT.

Ce travail montre donc que la RPMAT entre 22 et 25 SA est associée à des risques élevés de mortalité et de morbidité périnatales, ainsi que de handicap neurosensoriel à 2 ans.

Ces résultats sont utiles lors des entretiens avec les parents, pendant la période prénatale, lorsque l'âge gestationnel de naissance n'est pas connu. La variabilité des pratiques médicales invite à questionner les stratégies de prise en charge des complications très précoces de la grossesse, en particulier autour des limites de la viabilité.

Nous prévoyons de soumettre cet article en septembre 2017, au journal *Obstetrics and Gynecology*.

Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and two-years outcomes within a national population-based study.

Elsa Lorthe, Héloïse Torchin, Pierre Delorme, Pierre-Yves Ancel, Laetitia Marchand-Martin, Laurence Foix l'Hélias, Catherine Gire, Claude d'Ercole, Norbert Winer, Loïc Sentilhes, Damien Subtil, François Goffinet, Gilles Kayem

Abstract

Objective: To describe both perinatal and two-years outcomes of preterm infants born after preterm premature rupture of membranes (PPROM) at 22 to 25 weeks' gestation.

Study design: EPIPAGE 2 is a French national prospective population-based cohort of preterm infants born in 546 maternity units in 2011. Inclusion criteria in this analysis were women diagnosed with PPROM at 22 to 25 weeks' gestation and singleton or twins gestations with fetus(es) alive at PPROM. Latency duration, antenatal management, and outcomes (survival at discharge, survival at discharge without severe morbidity, survival at 2-years corrected age without neurosensory impairment) were described and compared by gestational age (GA) at PPROM.

Results: Among the 1435 women diagnosed with PPROM, 379 were at 22 to 25 weeks' gestation, involving 427 fetuses (331 singletons and 96 twins). Median GA at PPROM and at birth were 24 (interquartile range 23-25) and 25 (24-27) weeks, respectively. Whatever GA at PPROM, nearly half of the fetuses were born within the first week of latency. Among the 427 fetuses, 51.7% were survivors at discharge, 38.8% survivors at discharge without severe morbidity and 46.4% survivors at two-years without neurosensory impairment, with wide variations by GA at PPROM.

Comment: PPROM at 22-25 weeks is associated with high risks of perinatal mortality and perinatal and two-years morbidity. These findings are useful as a support for interviews with parents, especially during pregnancy when the gestational age of birth is not yet known, and are relevant to question the strategies of management of early pregnancy complications.

Introduction

Early preterm premature rupture of membranes (PPROM), defined as PPROM at 22-25 weeks' gestation, occurs in less than 1% of pregnancies and is associated with a high rate of perinatal morbidity and mortality (1-5). Fetuses exposed to early PPROM face increased risks of obstetric (placental abruption, cord prolapse, infection) and fetal complications (pulmonary hypoplasia, limb deformities, prematurity and in utero demise) with short- and long-term potential adverse consequences (2,4-6).

With these high risks of extreme prematurity and severe disability, antenatal care requires confronting the uncertainty about neonatal prognosis and the risks of severe maternal complications, particularly sepsis. Management options are induction of labor, either immediate (5) or in cases of severe oligohydramnios or chorioamnionitis (7), or expectant management with steroids once viability is reached and antibiotics. Most clinical guidelines state that with early PPROM, obstetric and pediatric teams have to share a realistic and individualized appraisal of neonatal outcomes with parents and to take their will into consideration for all decisions (3,5,7,8). However, we currently lack reliable and relevant descriptive data, according to gestational age at PPROM, to adequately counsel parents during pregnancy and to reflect on our policies of care at these extreme gestational ages. Indeed, evidence-based data concerning perivable complications of pregnancy are scarce: available data mostly come from small-sized retrospective studies, often restricted to women eligible for expectant management leading thus to overestimate neonatal survival (3,5,9).

Our objective was to describe both perinatal and two-years outcomes of preterm infants born after PPROM at 22 to 25 weeks' gestation, within a prospective population-based cohort at a national level.

Material and methods

Setting and data collection of the EPIPAGE 2 cohort study

This a secondary analysis of EPIPAGE 2 (Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels 2), a prospective, national, population-based cohort study of preterm infants

born in France in 2011 (10). All live births, stillbirths and terminations of pregnancy at 22^{0/7} to 34^{6/7} weeks' gestation, whose parents had not declined to participate, were included in 25 French regions involving 546 maternity units. The recruitment periods differed by gestational age at birth: 22 to 26 weeks (8 months), 27 to 31 weeks (6 months) and 32 to 34 weeks (5 weeks). Maternal, obstetric, and neonatal data were collected from medical records following a standardized protocol. Full details of the cohort recruitment and data collection were previously reported elsewhere (10). The EPIPAGE 2 cohort study was implemented to describe short- as well as long-term outcomes among preterm infants. For that purpose, in children included in follow-up, a detailed neurological and sensory examination was performed by the referring physician at 2 years corrected age (11).

Ethics

As required by French law and regulations, EPIPAGE 2 was approved by the National Data Protection Authority (CNIL n°911009), the appropriate ethics committees (Consultative Committee on the Treatment of Data on Personal Health for Research Purposes, reference n°10.626) and the Committee for the Protection of People Participating in Biomedical Research (reference CPP SC-2873).

Participants

Our study population included all women diagnosed with PPROM at 22 to 25 completed weeks' gestation and fetuses alive at the time of PPROM. PPROM was defined as spontaneous rupture of membranes occurring at least 12 hours before birth. As recommended, the diagnosis was made by the attending obstetric staff based on maternal history and sterile speculum examination visualizing amniotic fluid leakage from the cervical os, with a diagnostic test if necessary (5,7). Exclusion criteria were triplets, quadruplets and lethal malformations. Multiple pregnancies with twin to twin transfusion syndrome, differed births or with one of the babies ineligible for analysis were also excluded.

French guidelines and practices

Overall, recommended antenatal care of women with PPROM include expectant management, with antibiotics, corticosteroids between 24/25 and 34 weeks' gestation and, if necessary, tocolysis and *in utero* transfer (7). Magnesium sulfate was not routinely used for tocolysis or neuroprotection in 2011. According to French legislation, termination of pregnancy (TOP) on parental request can be provided at any time if the fetus is affected by a severe and incurable pathology or if maternal life is seriously jeopardized. With PPROM before 24 weeks' gestation, guidelines from the National College of French Gynecologists and Obstetricians state that medical termination of pregnancy should not be considered in the absence of oligohydramnios or chorioamnionitis, and that all decisions should take into account parental opinion after adequate counselling (7).

Assessment of the natural history of PPROM

The natural history of perivable PPROM was investigated through latency period (the time elapsed from rupture to delivery), gestational age (GA) at birth, determined as the best obstetrical estimate combining last menstrual period and first trimester ultrasonography assessment, and the specific complications of early PPROM. We focused on the following complications: severe oligohydramnios (i.e. largest vertical pocket < 2 cm or amniotic fluid index < 5), placental abruption, cord prolapse, malformations (i.e. pulmonary hypoplasia and/or limb deformities) and chorioamnionitis. Clinical chorioamnionitis was defined as maternal temperature $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ (100°F) with any two of the following criteria: uterine tenderness, purulent or foul-smelling amniotic fluid, maternal tachycardia, fetal tachycardia, maternal leukocytosis $\geq 15,000 \text{ cells/mm}^3$.

Antenatal management

We described antenatal care provided to women in terms of *in utero* transfer, treatments and mode of delivery. Maternity wards are classified as type 3 when associated with a neonatal intensive care unit (NICU). Care limitation was defined as antenatal decision not to perform a cesarean section, not to resuscitate the newborn, or to proceed to palliative care

after birth. Steroids treatment was considered when the mother received at least 1 injection of betamethasone.

Perinatal and two-years outcomes

Perinatal outcomes included vital status, categorized as TOP, antepartum stillbirth, death perpartum or in delivery room (after either either spontaneous preterm labor or induction of labor), death in neonatal intensive care unit (NICU) (12) and survival at discharge. We also investigated survival at discharge without severe morbidity, i.e. without grades 3-4 intraventricular haemorrhage (IVH) (13), cystic periventricular leukomalacia (14), stages II or III necrotizing enterocolitis (15), stage 3 or greater retinopathy of prematurity (16) and/or laser treatment and severe bronchopulmonary dysplasia defined as requiring oxygen for at least 28 days in addition to the requirement of 30% or more oxygen and/or mechanical ventilator support or continuous positive airway pressure at 36 weeks' postmenstrual age (17). Z-score birth weights were calculated from EPOPé intrauterine growth curves corrected for sex and gestational age (18). The third outcome was survival at 2 years without neurosensory impairment (i.e. without cerebral palsy, deafness and blindness (11)). Cerebral palsy was defined according to the diagnostic criteria of the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) network (19). Auditory and visual impairment were either unilateral or bilateral.

Statistical analysis

We first compared characteristics and outcomes by type of pregnancy (single or multiple) and found no significant difference, noteworthy concerning median GA at PPROM, latency and GA at birth, except for tocolysis and spontaneous onset of labor which were significantly more frequent in twins. Thereafter we analyzed singletons and twins together. We described natural history of PPROM, antenatal management and perinatal outcomes overall, and then compared them by week of gestational age at PPROM. For this comparison, we used generalized estimating equations (GEE) to obtain p-values taking into account the non-independence of twins. Data were reported as percentages with 95% confidence intervals (95% CI) or means with standard deviation (SD). To account for the duration of the

recruitment periods by gestational age, a weighted coefficient was allocated to each individual (1 for births at 22-26 weeks, 1.346 for births at 27-31 weeks and 7 for births at 32-34 weeks). Attrition is a key issue in longitudinal cohort studies. In this analysis, the proportion of infants alive at 2 years corrected age, eligible but lost to follow-up reached 17.7% (8.2% of all fetuses included). We performed multiple imputations with chained equations with a logistic regression imputation model for missing binary data and a multinomial imputation model for missing categorical data (11). Outcomes were estimated within each of the 30 imputed datasets generated with 20 iterations, and results were pooled for a final analysis according to Rubin's rules. Statistical significance was set at two-tailed $p < .05$. Data were analyzed by use of Stata/SE 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

Among the 1435 women diagnosed with PPROM, 379 were at 22 to 25 weeks' gestation, involving 427 fetuses alive (331 singletons and 96 twins) (Figure 1). Pregnancy was complicated by PPROM at $22^{0/7}$ - $22^{6/7}$, $23^{0/7}$ - $23^{6/7}$, $24^{0/7}$ - $24^{6/7}$ and $25^{0/7}$ - $25^{6/7}$ weeks' gestation in 101 (21.4%), 95 (24.1%), 99 (24.0%) and 132 fetuses (30.5%), respectively.

The overall population was 78% French or European, with a median age of 29 years (interquartile range [IQR] 26-34), 91% lived with a partner and 51% were primiparous, with no significant difference by gestational age at PPROM (Supplementary Table 1).

Median GA at PPROM was 24 (IQR 23-25) weeks. Latency duration ranged from 0.5 to 145 days. There were no differences in latency duration by week of GA at PPROM, nor in latency exceeding 2 days, 7 days or 14 days (Table 1). Whatever GA at PPROM, nearly half of the fetuses were born within the first week of latency. Consequently, GA at birth significantly increased with GA at PPROM (Table 1). Only 5 infants (weighted percentage 7.1%) were born at 32-34 weeks. The overall weighted rates of placental abruption, cord prolapse and clinical chorioamnionitis were 4.3% (95% CI 2.8-6.8), 2.9% (1.7-4.9) and 9.5% (7.0-12.8), respectively (data not shown). Eight fetuses (1.7% [0.9-3.4]) presented a malformation related to early PPROM (i.e. pulmonary hypoplasia and/or limb deformities). There were no differences in the frequency of these complications by week of gestational age at PPROM. Severe

oligohydramnios was diagnosed in 217 fetuses (61.1% [55.3-66.7]), with an increased frequency for the earliest PPROM (61%, 76%, 57%, 53% at 22, 23, 24 and 25 weeks, respectively, $p=.05$).

There were major differences in the obstetric management by gestational age at PPROM (Table 1). More than 95% of infants were born in a type 3 maternity unit with PPROM at 24 or 25 weeks versus 58% and 78% with PPROM at 22 and 23 weeks. Accordingly, rates of *in utero* transfer were twofold to threefold higher after 24 weeks. Administrating antenatal steroids and performing a caesarean section are markers of active antenatal care. Most fetuses were exposed to these interventions when PPROM occurred from the threshold considered for neonatal resuscitation in France in 2011 (24 weeks' gestation). The rate of antenatal antibiotics was lower at 22 weeks (81% vs > 92% afterwards).

With PPROM at 22-25 weeks, pregnancy outcomes were TOP (10 fetuses, 2.0%), antepartum stillbirth (21 fetuses, 5.6%), death perpartum or in delivery room (139 fetuses, 28.6%), death in NICU (56 infants, 12.1%) or discharge alive (201 infants, 51.7%), with significant variations by gestational age at PPROM (Figure 1, Table 2). Terminations of pregnancy were exclusively elected in the presence of PPROM complicated with severe oligohydramnios and/or chorioamnionitis. Stillbirths and deaths in delivery room were mainly related to the occurrence of specific complications of PPROM (clinical chorioamnionitis, oligohydramnios, placental abruption or cord prolapse), or spontaneous delivery before 24 weeks. Deaths in NICU occurred within the first week for 41% and within the first month for 84% of children and were mostly related to respiratory failure (38%), central nervous system injury (23%) or infection (14%).

Of the 315 liveborn infants, 68.2% survived until discharge, 51.6% survived until discharge without severe morbidity (38.8% of all fetuses) and 58.9% were survivors at 2 years corrected age without neurosensory impairment (43.4% of all fetuses). When considering all fetuses or liveborn infants, rates of survival, survival without severe morbidity and survival without neurosensory impairment significantly improved with increased gestational age at PPROM (Tables 2 and 3). However, when focusing on survivors at discharge or survivors at 2 years CA, there were no differences in morbidity (Table 3) or in survival without severe morbidity or without neurosensory impairment by GA at PPROM (Tables 2 and 3).

Comment

Main findings

This descriptive study shows that with PPROM at 22-25 weeks' gestation, nearly half fetuses are delivered within the first week. Overall, PPROM at 22-25 weeks is associated with high risks of perinatal mortality and perinatal and two-years morbidity: slightly more than half fetuses are discharged home alive, and less than half fetuses are survivors at 2 years corrected age without neurosensory impairment. Perinatal and childhood prognosis, related to all fetuses or to liveborn infants, is significantly improved with advancing GA at PPROM. Nevertheless, when the child is discharged alive, risks of severe morbidity and subsequent neurosensory impairment by GA at PPROM are similar. Obstetric management appears to be strongly influenced by GA at PPROM and by the threshold of viability considered in France in 2011 (24 weeks' gestation).

Strengths and limitations

Strengths of our study include a large sample of singletons and twins born preterm after PPROM at 22-25 weeks, allowing us to report characteristics and outcomes stratified by week of GA at PPROM, and follow-up at 2 years corrected age. As singletons and twins have similar latency durations and outcomes, our findings are relevant for both types of pregnancy, even though the prognosis could be slightly different between twins with intact or ruptured membranes. Unlike all published studies (3,6,20–25), our sample is stemmed from a prospective population-based cohort at a national level, reflecting thus the diversity of antenatal management and outcomes from the “real-life” practices. Moreover, taking into account all pregnancy outcomes in estimating neonatal prognosis enables us to provide realistic figures that do not overestimate the chances of survival. The use of different inception points and thus denominators to report rates of survival is helpful in adapting information provided to the parents at the time of PPROM diagnosis, at birth and at discharge (26). Finally, the use of standardized definitions for outcomes is an asset for comparison with other international studies or cohorts (26).

The main limitation of this study is the proportion of missing data related to loss to follow-up at 2 years corrected age, although attrition was moderate in relation to the cohort size and its geographical extent. Appropriate statistical methods, with multiple imputations, enabled

us to account for missing data and to obtain non-biased estimators. Another limitation, due to the design of the EPIPAGE 2 cohort, relies on the right-hand truncation of the sample at 34^{6/7} weeks. We likely miss the cases of PPROM at 22-25 weeks delivered at 35 weeks and afterwards. We assume that such cases are exceptional and have a favorable neonatal prognosis. Their non-inclusion leads to a very slight underestimation of the chances of survival or disease-free survival. A disadvantage of these population-based data is that we are limited in investigating precisely the medical teams' willingness to provide antenatal active care, which can change as the pregnancy progresses. Finally, data to assess maternal outcomes, including infectious complications, were not exhaustive in the EPIPAGE 2 questionnaires and were not analyzed.

Interpretation

Because of the high risks of extreme prematurity and severe disability, a key point in antenatal care is to adequately inform parents facing PPROM at 22-25 weeks, and to take their opinion into account in all decisions (2,5,7,8,27,28). However, in this context, the information given to parents and the resulting management decisions depend very little on individual socio-economic and clinical characteristics (except for gestational age), but are largely influenced by the institution and the practitioner who gives the information (28–33). These studies report a great variability in the way caregivers understand the prognosis of early PPROM, including neurodevelopmental impairment, and their willingness to propose active management (34–36). This variability can be explained by significant variations in reported rates of survival with early PPROM.

Indeed, survival after early PPROM range from 20 to 85%, survival without severe morbidity from 20 to 70% and cerebral palsy from 0 to 10% (3,4,6,9,20–23,25,37). Many reasons account for these variations. Selection bias, related to exclusion of women electing TOP or immediate induction of labor as well as women non eligible for expectant management, or related to preadmission bias in tertiary-care referral centers, lead to overestimate latency durations and survival rates (3,4,6,9,20–23,25,37). Ranges of GA at PPROM are wide and widely different across studies, overall unstratified results thus not allow appropriate comparisons. Small sample sizes do not provide precise estimations (3,4,9,20,23,25,37). Lastly, published studies suffer from retrospective design over 5 to 15 years (4,9,20,21,23,25,37) while medical practices may have evolved and mortality rates have

decreased (38,39). Comparing our findings with previous publications is thus challenging (26).

We report high rates of mortality and morbidity when preterm births occur in the context of early PPROM. Most children will be delivered extremely preterm, their immaturity and fragility are major risk factors of adverse outcomes. However, the frequency of complications (placental abruption, cord prolapsed and chorioamnionitis) is either lower or similar than previously described and cannot entirely explain this high mortality rate (3,9,22,25). Gestational age at PPROM is strongly associated with perinatal death but not with morbidity among survivors, suggesting the impact of antenatal care. In the « gray-zone » between 22 and 25 weeks' gestation, perinatal outcomes appear to be influenced by medical practices, which are themselves influenced by the resuscitation threshold considered in France in 2011 (24 weeks) (28,33,40). This hypothesis requires further investigations.

As French recommendations are broadly similar to those of other countries, it seems that our results are generalizable to most developed countries with similar practices and are relevant to question the strategies of management of early pregnancy complications (41). Improving the prognosis of these pregnancies probably requires a rethinking of care policies in a multidisciplinary way, involving obstetricians, neonatologists, care networks, parents' associations and policy makers.

Conclusion

Following PPROM, both parents and professionals are confronted with a great deal of uncertainty regarding the evolution of pregnancy, complications and fetal and neonatal prognosis. Our findings on the prognosis of PPROM at 22-25 weeks, based on prospective, population-based data at a national level, provide new insights that can be used as a support for interviews with parents, especially during pregnancy when gestational age of birth is not yet known. Further research should address the determinants of active antenatal management which is considered an intermediate factor in the relationship between GA at PPROM and neonatal outcomes.

References

1. Taylor J, Garite TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol.* 1984 Nov;64(5):615–20.
2. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan;101(1):178–93.
3. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Sep;201(3):230–40.
4. 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 May 1;93(3):F207–11.
5. ACOG. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):e165-177.
6. Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001 Nov 1;41(4):389–94.
7. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique RPM 1999 [Internet]. [cited 2014 Jun 17]. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_06.HTM
8. Azria E, Anselem O, Schmitz T, Tsatsaris V, Senat M, Goffinet F. Comparison of perinatal outcome after pre-viable preterm prelabour rupture of membranes in two centres with different rates of termination of pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012 Mar 1;119(4):449–57.
9. Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of Expectantly Managed Preterm Premature Rupture of Membranes Occurring Before 24 Weeks of Gestation: *Obstet Gynecol.* 2009 Jul;114(1):29–37.
10. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* 2014;14:97.
11. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: The EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017 sous presse;
12. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):331–40.
13. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978 Apr 1;92(4):529–34.
14. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009 Jan;8(1):110–24.
15. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978 Jan;187(1):1–7.
16. Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jul 1;123(7):991–9.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun 1;163(7):1723–9.

18. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Feb;45(2):155–64.
19. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Dec 1;42(12):816–24.
20. Margato MF, Martins GLP, Júnior RP, Nomura ML. Preivable preterm rupture of membranes: gestational and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Dec 28;285(6):1529–34.
21. van der Heyden JL, van der Ham DP, van Kuijk S, Notten KJB, Janssen T, Nijhuis JG, et al. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):125–30.
22. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;211(3):308.e1-6.
23. Wong LF, Holmgren CM, Silver RM, Varner MW, Manuck TA. Outcomes of expectantly managed pregnancies with multiple gestations and preterm premature rupture of membranes prior to 26 weeks. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb;212(2):215.e1-215.e9.
24. Linehan LA, Walsh J, Morris A, Kenny L, O'Donoghue K, Dempsey E, et al. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 28];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734873/>
25. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, et al. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation: *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):313–20.
26. Rysavy MA, Marlow N, Doyle LW, Tyson JE, Serenius F, Iams JD, et al. Reporting Outcomes of Extremely Preterm Births. *Pediatrics*. 2016 Sep 1;138(3):e20160689.
27. Kaempf JW, Tomlinson MW, Campbell B, Ferguson L, Stewart VT. Counseling Pregnant Women Who May Deliver Extremely Premature Infants: Medical Care Guidelines, Family Choices, and Neonatal Outcomes. *Pediatrics*. 2009 Jun 1;123(6):1509–15.
28. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Obstetric Care Consensus No. 4: Perivable Birth. *Obstet Gynecol*. 2016 Jun;127(6):e157–69.
29. Tucker Edmonds B, Krasny S, Srinivas S, Shea J. Obstetric decision-making and counseling at the limits of viability. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):248.e1-248.e5.
30. Edmonds BT, McKenzie F, Panoch J, Frankel RM. Comparing Neonatal Morbidity and Mortality Estimates across Specialty in Perivable Counseling. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015 Dec;28(18):2145.
31. McKenzie F, Robinson BK, Tucker Edmonds B. Do maternal characteristics influence maternal-fetal medicine physicians' willingness to intervene when managing perivable deliveries? *J Perinatol*. 2016 Jul;36(7):522–8.
32. McKenzie F, Edmonds BT. Offering Induction of Labor for 22-Week Premature Rupture of Membranes: A Survey of Obstetricians. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2015 Aug;35(8):553.
33. Diguistio C, Goffinet F, Lorthe E, Kayem G, Roze J-C, Boileau P, et al. Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE

- 2 cohort study. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2017 Jun 30;fetalneonatal-2016-312322.
34. Bottoms SF, Paul RH, Iams JD, Mercer BM, Thom EA, Roberts JM, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: Influence of willingness to perform cesarean delivery on survival of extremely low-birth-weight infants. Am J Obstet Gynecol. 1997 May;176(5):960–6.
 35. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Between-Hospital Variation in Treatment and Outcomes in Extremely Preterm Infants. N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1801–11.
 36. Tucker Edmonds B, McKenzie F, Farrow V, Raglan G, Schulkin J. A national survey of obstetricians' attitudes toward and practice of perivable intervention. J Perinatol. 2015 May;35(5):338–43.
 37. Lee JY, Ahn TG, Jun JK. Short-Term and Long-Term Postnatal Outcomes of Expectant Management After Preivable Preterm Premature Rupture of Membranes With and Without Persistent Oligohydramnios: Obstet Gynecol. 2015 Nov;126(5):947–53.
 38. González-Mesa E, Herrera JA, Urgal A, Lazarraga C, Benítez MJ, Gómez C. Temporal trends of latency period and perinatal survival after very early preterm premature rupture of fetal membranes. Arch Gynecol Obstet. 2012 Mar 29;286(2):347–52.
 39. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Perivable Infants. N Engl J Med. 2017 16;376(7):617–28.
 40. Janvier A, Lantos J. Delivery room practices for extremely preterm infants: the harms of the gestational age label. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2016 Sep 1;101(5):F375–6.
 41. Smith LK, Blondel B, Reempts PV, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, et al. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2017 Feb 23;fetalneonatal-2016-312100.

Figure 1 : Flow chart

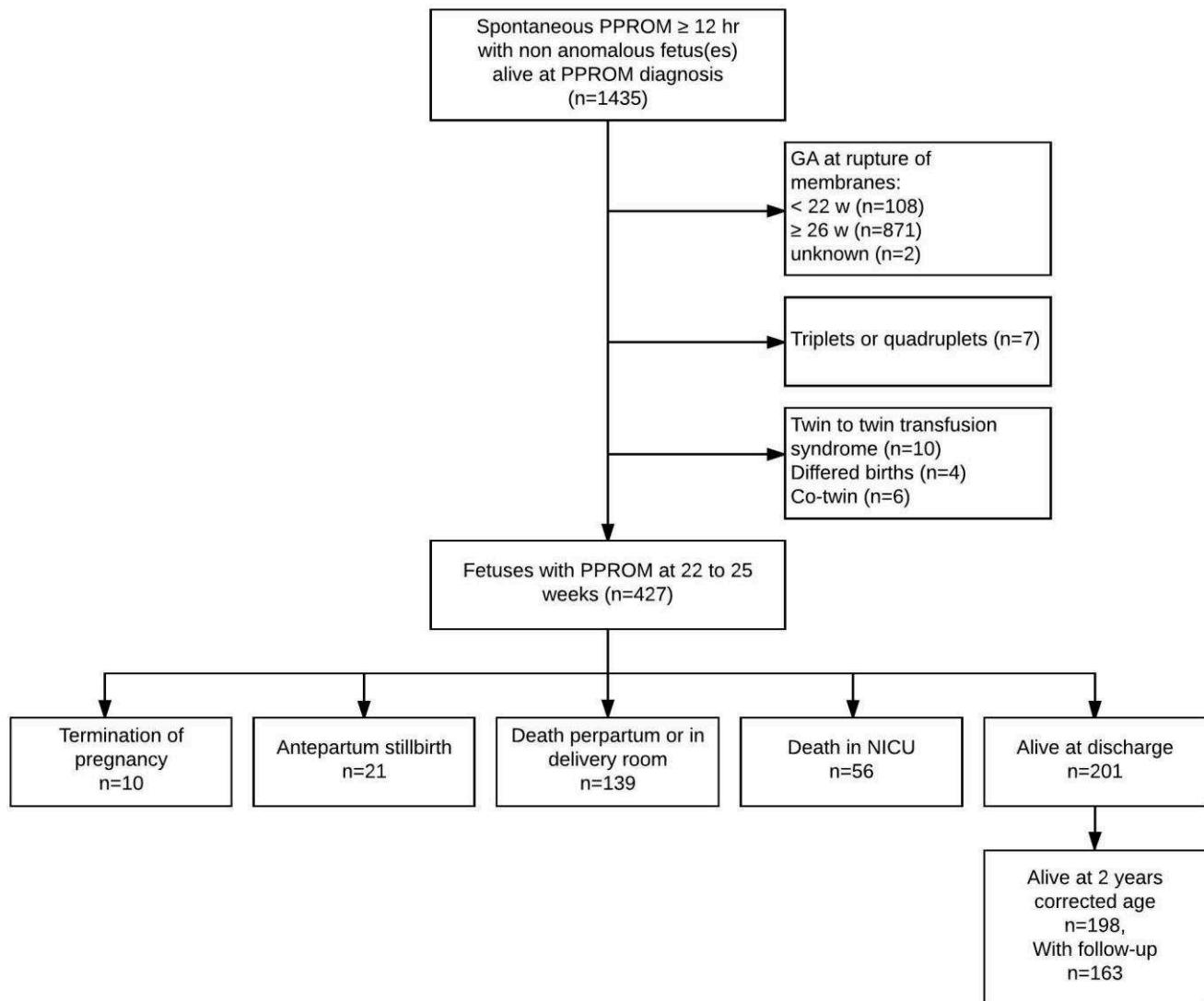


Table 1: Obstetric and neonatal characteristics by gestational age at PPROM

	GA at PPROM					p-value
Total	22 w	23 w	24 w	25 w		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	N=427	N=101	N=95	N=99	N=132	
Obstetric characteristics						
GA at birth (w) median (IQR) (n=427)	25 (24-27)	23 (22-24)	24 (24-28)	25 (24-27)	26 (26-28)	-
GA at birth (w) mean (SD) (n=427)	26.0 (2.9)	23.8 (2.1)	26.3 (3.6)	26.5 (3.1)	26.8 (1.7)	<.001
GA at birth (w) (n=427)						
22-23	95 (19.4)	67 (64.1)	28 (23.8)	-	-	<.001
24-26	235 (48.1)	24 (23.0)	50 (42.4)	78 (66.4)	83 (55.7)	
27-29	74 (20.4)	8 (10.3)	11 (12.6)	16 (18.3)	39 (35.2)	
30-34	23 (12.1)	2 (2.6)	6 (21.2)	5 (15.3)	10 (9.1)	
Latency (d) median (IQR) (n=427)	8.0 (2.9-20.9)	6.1 (2.4-16.0)	9.0 (2.4-31.0)	8.0 (3.2-21.0)	8.3 (2.9-19.0)	-
Latency (d) mean (SD) (n=427)	16.0 (19.6)	12.3 (14.3)	23.1 (27.4)	17.3 (20.6)	12.1 (11.1)	.11
Latency > 2d (n=427)	332 (80.6)	77 (77.0)	69 (77.9)	78 (82.1)	108 (83.9)	.57
Latency > 7d (n=427)	197 (53.0)	45 (46.4)	43 (55.9)	44 (53.2)	65 (55.0)	.62
Latency > 14d (n=427)	121 (36.7)	26 (28.2)	30 (44.8)	26 (37.9)	39 (35.2)	.31
Obstetric management						
Born in type 3 maternity unit (n=427)	348 (83.8)	57 (57.9)	69 (77.9)	94 (95.8)	128 (97.3)	<.001
Antenatal discussion of care limitation (n=422)	97 (21.6)	38 (37.1)	23 (25.4)	22 (18.9)	14 (9.8)	<.001
In utero transfer (n=425)	207 (49.8)	21 (21.3)	33 (34.6)	67 (71.0)	86 (64.9)	<.001
Antibiotics (n=424)	394 (93.5)	81 (81.3)	86 (92.3)	98 (100.0)	129 (98.0)	-
Tocolysis (n=424)	246 (57.7)	27 (26.8)	46 (41.8)	71 (75.7)	102 (77.5)	<.001
Corticosteroids (n=424)	274 (68.7)	26 (28.2)	44 (56.3)	84 (88.8)	120 (91.3)	<.001
Magnesium Sulfate (n=418)	13 (3.1)	2 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.9)	7 (5.2)	.34
Spontaneous labor (n=426)	277 (62.6)	69 (68.0)	70 (71.9)	65 (57.6)	73 (55.5)	.13
Vaginal delivery (n=423)	269 (60.8)	90 (87.5)	71 (77.7)	57 (50.4)	51 (37.3)	<.001
Cephalic presentation (n=395)	218 (56.0)	43 (51.9)	45 (53.1)	54 (58.2)	76 (58.9)	.74
Neonatal characteristics						
Male (n=424)	238 (56.9)	60 (61.6)	45 (45.7)	56 (60.8)	77 (59.4)	.24
Birth weight (g) Median (IQR) (n=409)	799 (630-1043)	560 (500-730)	730 (630-1120)	795 (680-1060)	900 (780-1090)	
Birth weight (g) mean (SD) (n=409)	907 (391)	655 (253)	982 (498)	954 (401)	976 (291)	<.001
Birth weight < 10 th percentile (n=408)	72 (19.3)	14 (15.0)	10 (10.3)	17 (25.9)	31 (23.6)	.049

d: days, g: grams, GA: gestational age, IQR: interquartile range, PPROM: preterm premature rupture of membranes, SD: standard deviation, w: weeks' gestation

Table 2: Outcomes by gestational age at PPROM

	GA at PPROM					p-value
Total	22 w	23 w	24 w	25 w		
n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
[95%CI]	[95%CI]	[95%CI]	[95%CI]	[95%CI]		
Perinatal death						
Termination of pregnancy among all fetuses	10/427 (2.0) [1.1-3.8]	7/101 (6.7) [3.2-13.4]	1/95 (0.9) [0.1-5.9]	2/99 (1.7) [0.4-6.6]	0/132	<.001
Antepartum stillbirth among all fetuses	21/427 (5.6) [3.1-9.8]	9/101 (8.6) [4.5-15.8]	4/95 (8.5) [2.2-28.2]	4/99 (3.4) [1.3-8.9]	4/132 (2.9) [1.1-7.6]	
Death per partum or in delivery room among all fetuses	139/427 (28.6) [24.4-33.2]	65/101 (62.6) [52.5-71.6]	49/95 (41.6) [30.3-53.8]	16/99 (13.6) [8.3-21.6]	9/132 (6.3) [3.3-11.7]	
Death in NICU among all fetuses	56/427 (12.1) [9.3-15.5]	8/101 (8.0) [4.0-15.3]	11/95 (9.6) [5.2-17.1]	17/99 (14.5) [8.9-22.7]	20/132 (15.1) [9.9-22.3]	
Survival at discharge						
Among all fetuses	201/427 (51.7) [46.3-57.1]	12/101 (14.1) [8.2-23.3]	30/95 (39.5) [26.8-53.7]	60/99 (66.8) [56.1-76.1]	99/132 (75.8) [67.7-82.3]	<.001
Among liveborn infants	201/315 (68.2) [62.6-73.4]	12/44 (31.1) [18.8-46.9]	30/58 (62.1) [46.9-75.3]	60/88 (73.7) [63.1-82.2]	99/125 (79.7) [71.7-85.9]	<.001
Survival at discharge without severe morbidity						
Among all fetuses	140/418 (38.8) [33.3-44.7]	9/101 (10.6) [5.6-19.2]	19/94 (29.5) [17.4-45.4]	36/95 (46.8) [34.5-59.6]	76/128 (60.6) [51.8-68.8]	<.001
Among liveborn infants	140/306 (51.6) [45.2-58.0]	9/44 (23.3) [12.7-39.0]	19/57 (46.7) [30.1-64.1]	36/84 (51.9) [38.8-64.7]	76/121 (63.9) [54.8-72.0]	<.001
Among survivors at discharge	140/192 (76.7) [69.9-82.3]	9/12 (75.0) [44.2-91.9]	19/29 (75.7) [56.0-88.5]	36/56 (71.5) [57.2-82.5]	76/95 (80.8) [71.6-87.6]	.68

w: weeks' gestation

All percentages were obtained using complete cases analysis.

Table 3: Outcomes at 2 years corrected age by gestational age at PPROM

	GA at PPROM					
	Total % (95% CI)	22 w % (95% CI)	23 w % (95% CI)	24 w % (95% CI)	25 w % (95% CI)	p-value
Death after discharge (n=201)	1.2 (0.4-3.7)	0	0	1.3 (0.2-8.7)	1.8 (0.4-6.9)	-
Morbidity among infants alive at 2 years corrected age						
Cerebral palsy (n=198)	9.1 (4.5-13.7)	13.1 (0.0-35.4)	5.8 (0.0-14.7)	13.1 (4.0-22.3)	7.1 (0.9-13.2)	.62
Deafness (n=159)	0	-	-	-	-	
Blindness (n=151)	0	-	-	-	-	
Survival at 2 years corrected age without neurosensory impairment						
Among all fetuses (n=427)	46.4 (40.8-52.1)	12.3 (5.2-19.4)	37.2 (23.2-51.1)	57.3 (45.8-68.8)	69.1 (60.8-77.5)	<.001
Among liveborn infants (n=315)	61.3 (55.2-67.3)	27.1 (12.9-41.2)	58.5 (43.0-74.0)	63.2 (51.7-74.8)	72.7 (64.4-81.0)	<.001
Among survivors at 2 years CA (n=198)	90.9 (86.3-95.5)	86.9 (64.6-100.0)	94.2 (85.3-100.0)	86.9 (77.7-96.0)	92.9 (86.8-99.1)	.62

CA: corrected age, PPROM: preterm premature rupture of membranes, w: weeks' gestation

All percentages were obtained using multiple imputations for missing data.

Supplementary Table 1: Maternal characteristics by gestational age at PPROM

	GA at PPROM					p-value
Total	22 w	23 w	24 w	25 w		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
N=427	N=101	N=95	N=99	N=132		
Maternal age (y) median (IQR) (n=426)	29 (26-34)	29.5 (26-33)	29 (26-34)	29 (26-34)	29 (25-33)	-
Maternal age (y) mean (SD) (n=426)	29.7 (5.5)	29.8 (5.3)	29.7 (5.1)	29.7 (5.9)	29.6 (5.7)	.99
Born in France / Europe (n=406)	313 (78.3)	79 (83.5)	63 (74.5)	69 (76.2)	102 (79.4)	.56
Marital life (n=413)	375 (91.4)	83 (88.9)	84 (92.7)	89 (93.5)	119 (90.3)	.68
Primiparous (n=426)	210 (50.9)	46 (45.0)	49 (59.2)	55 (55.0)	60 (45.2)	.23

IQR: interquartile range, PPROM: preterm premature rupture of membranes, SD: standard deviation,
w: weeks' gestation, y:years

PARTIE 4 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

1. SYNTHÈSE DE L'ENSEMBLE DES RÉSULTATS

Au sujet de sa prise en charge, la rupture prématuée des membranes avant terme est décrite comme « la plus controversée des pathologies obstétricales » (Healy 2004). Près de 15 ans après cette affirmation, force est de constater que certains aspects de la prise en charge anténatale font toujours l'objet de débats et de pratiques très variables. Nos travaux de recherche s'inscrivent dans le cadre de l'évaluation des déterminants anténataux du pronostic de l'enfant prématué, avec le double objectif d'apporter des informations pertinentes aux équipes médicales et aux patientes et d'apporter des éléments de réflexion sur certaines pratiques obstétricales. Ce travail doctoral est centré sur trois questions pour lesquelles nous avions identifié des lacunes ou des contradictions dans les données de la littérature scientifique.

Les résultats obtenus montrent qu'à un âge gestationnel de naissance donné, la durée de latence après une RPMAT à 24-32 SA n'a pas d'impact sur la survie ni sur la survie sans morbidité sévère (Lorthe 2017). Le principal déterminant du pronostic néonatal est l'âge gestationnel à la naissance. En revanche, à un âge gestationnel de rupture donné, la prolongation de la durée de latence est associée à une amélioration de la survie et de la survie sans morbidité du nouveau-né prématué.

Ce premier travail nous a amené à questionner l'utilisation de la tocolyse après une RPMAT, largement utilisée dans le but de prolonger la grossesse et de permettre le transfert in utero et l'administration d'une corticothérapie à visée maturative. Nous avons montré que l'administration d'une tocolyse après une RPMAT n'est associée ni à l'amélioration de la survie sans morbidité du prématué, ni à la prolongation de la grossesse (Lorthe 2017).

Nous avons également observé que la RPMAT entre 22 et 25 SA reste associée à un risque élevé de mortalité périnatale et de morbidité à court et à moyen terme, avec de grandes variations selon l'âge gestationnel à la rupture.

2. FORCES ET LIMITES DE CE TRAVAIL DOCTORAL

Nous discuterons ici d'aspects méthodologiques et de questions générales soulevées par ce travail doctoral, au-delà des aspects spécifiques développés dans chacun des articles.

2.1 SELECTION DE LA POPULATION D'ANALYSE

Définition des cas de RPMAT

Le questionnaire « maternité » EPIPAGE 2 a été conçu pour répondre à de nombreuses questions, dont faisaient partie la prise en charge et le pronostic des cas de RPMAT. Le niveau de détail des informations recueillies au sujet du déroulement de la grossesse est une force de cette cohorte, en comparaison avec d'autres cohortes d'enfants prématurés (EPICure2 par exemple). Il y avait peu de données manquantes concernant le diagnostic ou l'horaire de la rupture des membranes ce qui nous a permis de définir avec précision la durée de latence pour la grande majorité des patientes, après une étape de validation. Si l'heure précise de la rupture n'était pas disponible, ce qui arrive régulièrement en pratique clinique, nous avons pu estimer un intervalle de temps (ex : plus de 24 heures). Nous avons ainsi pu identifier les populations de nos différentes analyses à partir de données précises et validées.

Distinction entre le contexte de naissance et la cause de prématurité

Différents mécanismes physiopathologiques peuvent être à l'origine d'une naissance prématurée. Les travaux de recherche ont longtemps distingué la prématurité spontanée de la prématurité induite pour des raisons médicales. Cette classification n'est pourtant pas suffisante pour étudier de façon précise le lien entre pathologie obstétricale et devenir de l'enfant prématuré. La RPMAT est généralement classée dans la prématurité spontanée, tout comme la menace d'accouchement prématuré. Ces deux pathologies partagent des facteurs de risque communs mais ont une symptomatologie différente et des prises en charge spécifiques. Lorsque le mode de début de travail est utilisé pour distinguer la prématurité spontanée de la prématurité induite, les cas de RPMAT peuvent être classés dans l'un ou

l'autre des groupes alors que le contexte de naissance est similaire. Il nous est donc apparu nécessaire de distinguer la cause directe (celle ayant directement mené à la naissance) du contexte dans lequel a lieu l'accouchement prématuré (la pathologie initiale responsable des complications ultérieures). Par exemple, si une patiente bénéficie d'une césarienne avant le travail pour une suspicion clinique de chorioamniotite consécutive à une RPMAT, la cause de l'accouchement sera la chorioamniotite alors que le contexte sera la RPMAT. Cette complexité nécessite de disposer de données individuelles précises avec une temporalité bien définie. La précision des données recueillies dans la cohorte EPIPAGE 2 nous a permis de bien identifier le contexte de RPMAT et d'étudier différents déterminants du pronostic de l'enfant né prématurément dans ce contexte.

Troncature de l'échantillon à 34^{6/7} SA

La cohorte EPIPAGE 2 présente une limite principale pour l'étude des pathologies de la grossesse : la troncature de l'échantillon à droite, puisque les naissances après 34^{6/7} SA n'étaient pas éligibles. Cela exclut les cas de RPMAT survenant avant 34^{6/7} SA dont l'accouchement a lieu à 35^{0/7} SA et au-delà. Pour limiter l'effet de cette troncature à droite, dans les travaux sur la durée de latence et sur la tocolyse, nous avons choisi d'inclure seulement les RPMAT à 24^{0/7}-32^{6/7} SA. Nous avons ainsi analysé tous les cas de RPMAT avec une durée de latence au moins égale à 14 jours pour les RPMAT les plus tardives, ce qui représente la grande majorité des cas.

Il n'existe pas à notre connaissance de données sur l'âge gestationnel à la naissance en fonction de l'âge gestationnel à la rupture, qui ne soient tronquées ni pour l'un ni pour l'autre. Nous avons tout de même cherché à estimer la fréquence des RPMAT ≤ 32^{6/7} SA qui donnent lieu à une naissance ≥ 35^{0/7} SA à partir des données de l'Enquête Nationale Périnatale de 2010. Nous avons dénombré 68 cas de RPMAT entre 22 et 32 SA, dont seulement 2 ont accouché après 34 SA révolues, soit une fréquence de 2,9%.

Nous pouvons donc estimer que la troncature à droite de la cohorte EPIPAGE 2 est à l'origine d'un biais de sélection mineur pour nos analyses. De plus, il s'agit de cas de

prématuroté modérée dont le pronostic néonatal est généralement favorable. La non-inclusion de ces cas conduit donc à une légère sous-estimation des chances de survie ou de survie sans morbidité.

2.2 EVALUATION DE PRATIQUES ET D'ISSUES A PARTIR DE DONNEES OBSERVATIONNELLES

Cohorte en population et description d'issues obstétricales et néonatales

La mise en place et le suivi longitudinal d'une cohorte nationale en population nécessitent énormément de moyens, humains, organisationnels et financiers. Cependant, ce type d'étude épidémiologique est indispensable pour répondre à de nombreuses questions cliniques ou étiologiques.

L'implication de tous les services de maternité et de néonatalogie de 25 des 26 régions françaises (couvrant 98% des naissances), ainsi que le fort taux de participation des familles, nous ont permis de disposer de données réellement représentatives des pathologies et des prises en charge actuelles au sein d'un large échantillon d'enfants prématurés. Ceci est un avantage indéniable lorsque l'on cherche à décrire les issues obstétricales et néonatales de pathologies peu fréquentes, comme la RPMAT entre 22 et 25 SA. De plus, la prise en compte de toutes les issues de grossesse, y compris les IMG et les MFIU, dans l'estimation du pronostic néonatal permet de fournir des chiffres réalistes ne surestimaient pas les chances de survie.

Cependant, bien que le taux de suivi des enfants à 2 ans soit élevé en regard de la taille de la cohorte et de sa dispersion géographique, l'attrition est responsable d'une proportion non négligeable de données manquantes. Comme cela a été rapporté dans d'autres cohortes, la participation des familles est liée au niveau socio-économique et à l'état de santé de l'enfant (Hille 2005; Hille 2005; Pierrat 2017). Des méthodes statistiques adaptées nous ont toutefois permis d'obtenir des estimateurs peu biaisés par les non-réponses.

Données observationnelles et causalité

Nos travaux portant sur l'évaluation de pratiques se sont appuyés sur des données observationnelles. Dans ce cadre, la mise en évidence d'une association ne permet pas de conclure quant à la causalité des évènements. Le meilleur moyen de prouver l'efficacité d'une intervention reste l'essai randomisé ; cependant, la généralisation des résultats de ces essais est limitée par des critères d'inclusion généralement restrictifs et par l'inéligibilité de certains cas. Par exemple, les femmes à risque d'extrême prématûrité ne sont pas toujours incluses dans les essais randomisés. Si elles ne permettent pas de conclure quant à une relation causale, les enquêtes observationnelles sont complémentaires des essais randomisés, pour évaluer des interventions dans des populations ne correspondant pas aux critères d'un essai, et également pour générer des hypothèses pouvant donner lieu à des essais randomisés. Les échantillons issus d'études observationnelles reflètent souvent mieux les situations rencontrées en pratique quotidienne, et permettent d'évaluer les pratiques médicales et le pronostic néonatal associé dans un contexte de soins réels, sous réserve d'utiliser des méthodes statistiques adaptées, telles que le score de propension.

2.3 DONNEES FRANÇAISES ET GENERALISATION DES RESULTATS

Ces travaux s'inscrivent le contexte français, ce qui soulève la question de la généralisation des résultats obtenus à d'autres populations.

Les modalités de recrutement dans la cohorte EPIPAGE 2 confèrent à notre échantillon une bonne représentativité des patientes et des prises en charge en France en 2011. Nos résultats sont toujours d'actualité dans la mesure où il paraît peu probable que les caractéristiques des femmes enceintes ou les prises en charge aient connu des modifications majeures depuis 2011.

En revanche, les caractéristiques individuelles des femmes françaises (ex : origine ethnique) ne sont probablement pas identiques à celles des femmes enceintes dans d'autres pays. Cependant, nous n'avons pas de raison de penser que des mécanismes physiopathologiques différents puissent expliquer les variations parfois constatées dans les

résultats d'études menées à l'étranger. Nous pensons plus probable que ces variations soient au moins en partie expliquées par des pratiques et des prises en charge différentes. Nous avons colligé dans le tableau 9 les recommandations pour la pratique clinique émises par les sociétés savantes de différents pays ayant un système de santé performant pour la prise en charge de la grande prémature. Ces recommandations sont issues de pays anglophones, puisque tous les pays n'ont pas émis de recommandations spécifiques pour les RPMAT (Belgique, Canada) ou n'ont pas de texte traduit en anglais (Pays-Bas). Il apparaît que les recommandations françaises sont globalement similaires à celles des autres pays. Il semble donc que nos résultats soient généralisables à la plupart des pays développés ayant des pratiques proches. De plus, nous avons utilisé des définitions standardisées pour les critères de jugement ce qui est un atout pour la comparaison avec d'autres études ou cohortes internationales (Rysavy 2016).

Tableau 9 : Recommandations françaises et internationales de prise en charge de la RPMAT

Pays, société savante, année	ATB	CTC	Tocolyse	Attitude en l'absence d'extraction urgente	Options de prise en charge autour de la viabilité
France, CNGOF, 1999	Initiale : Systématique et de courte durée Per-partum : si prématurité	Systématique à partir de la viabilité, jusqu'à 34 SA	Prophylactique : cas de figure non discuté Thérapeutique : possible jusqu'à 32 ou 34 SA	< 34 SA : expectative 34 - 36 SA : déclenchement systématique ou expectative	< 24 SA : Discussion avec les parents. Pas d'IMG hors anamnios ou chorioamniotite
USA, ACOG, 2016	Initiale : de 20 à 33 SA, ampicilline et érythromycine IV puis amoxicilline et érythromycine PO pendant 7 jours	1 cure systématique, de 24 SA (voire 23 SA en cas de risque d'accouchement dans les 7 jours) à 34 ^{6/7} SA	Prophylactique : données insuffisantes pour conclure Thérapeutique : non recommandée	24 - 33 SA : expectative 34 - 36 SA : déclenchement du travail	< 24 SA : Discussion avec les parents. Expectative ou déclenchement du travail.
Angleterre, Australie, Nouvelle Zélande, RCOG, 2010	Initiale : érythromycine pendant 10 jours	Systématique de 24 à 34 SA	Prophylactique : non recommandée Thérapeutique : non recommandée	< 34 SA : expectative, considérer le déclenchement à partir de 34SA 34 - 36 SA : expectative possible	Non discuté
Irlande, IOG – RCPI – HSE, 2015	Initiale : à partir de 20 SA, érythromycine pendant 10 jours	Systématique de 24 à 34 SA	Prophylactique : non recommandée Thérapeutique : traitement court possible	< 34 SA : Considérer le déclenchement à partir de 34SA 34 - 36 SA : déclenchement au plus tard à 36 ^{6/7} SA	Non discuté (IMG interdite par la loi)
Royaume- Uni NICE, NCC-WCH, 2015	Initiale : érythromycine pendant 10 jours Per-partum : à considérer	23 SA : Possible 24-25 SA : à considérer 26-33 SA : systématique 34-35 SA : à considérer	Non discuté	Non discuté	Discussion avec les parents (médecin sénier).

ACOG : The American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ATB : Antibiothérapie, CNGOF : Collège des Gynécologues et Obstétriciens Français, CTC : Corticothérapie, HSE : Health Service Executive, IMG : Interruption Médicale de Grossesse, IOG : Institute of Obstetricians and Gynaecologists, NCC-WCH : National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, NICE : National Institute for Health and Care Excellence, RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCPI : Royal College of Physicians of Ireland, USA : United States of America

3. IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Nous avons volontairement choisi de centrer nos recherches sur des questions qui se posent dans la pratique clinique quotidienne dans les services de maternité. Nos résultats ont donc des implications directes pour les cliniciens.

Nos travaux sur la durée de latence appuient les résultats des études publiées ces deux dernières années, concernant les RPMAT plus tardives, entre 34 et 36 SA et avant 37 SA, respectivement (van der Ham 2012; van der Ham 2012; Morris 2016; Bond 2017). Le gain de maturité fœtale que permet une prolongation de la durée de latence semble l'emporter sur les conséquences délétères des complications infectieuses et obstétricales potentielles. Il semble donc que l'attitude expectative en cas de RPMAT, en l'absence de contre-indication maternelle ou fœtale, soit bénéfique pour l'enfant, ce qui conforte les recommandations actuelles. Nos travaux ne permettent pas de conclure quant à la meilleure prise en charge des patientes avec une RPMAT à 33 SA et au-delà. Nous considérons cependant que les données actuellement disponibles remettent en cause l'attitude consistant à déclencher systématiquement à 34 SA les patientes avec une RPMAT (Morris 2016; Bond 2017).

Nous avons montré que le principal déterminant du pronostic des prématurés nés dans un contexte de RPMAT est l'âge gestационnel de naissance, indépendamment de la durée de latence. Cette information est importante pour les parents, mais aussi pour les équipes obstétricales et pédiatriques. Cela pourrait susciter une réflexion sur l'organisation et la régionalisation des soins, concernant en particulier le lieu d'accouchement. Une patiente transférée en maternité de type 3 suite à une rupture à 29 SA pourrait ainsi être prise en charge en maternité de type 2 lorsqu'elle atteint le terme de 32 SA. Il faudrait cependant mener des analyses complémentaires sur l'état de l'enfant à la naissance et dans les heures qui suivent pour pouvoir conclure.

Un résultat important concerne l'absence de bénéfice de la tocolyse sur le devenir de l'enfant et sur la prolongation de la grossesse après une RPMAT. L'une des explications possibles est l'absence d'efficacité du traitement dans cette indication spécifique. Il est alors légitime de se poser la question de l'exposition de la mère et de son fœtus à un traitement dont l'efficacité n'est pas démontrée, mais qui peut avoir des effets secondaires à court

comme à long terme. Cette pratique non spécifiquement recommandée mais largement répandue, et potentiellement iatrogène, nécessite de nouvelles évaluations, que nous discuterons dans le chapitre suivant.

Suite à une RPMAT, les parents, comme les professionnels, sont confrontés à une grande incertitude concernant l'évolution de la grossesse, la survenue de complications et le pronostic fœtal et néonatal. Nos résultats sur le pronostic obstétrical et néonatal des RPMAT à 22-25 SA apportent de nouvelles informations pouvant servir de support lors des entretiens avec les parents, en particulier pendant la grossesse lorsque l'âge gestationnel de naissance n'est pas encore connu. Ces résultats s'inscrivent dans le cadre des réflexions sur l'extrême prémature et invitent à questionner les stratégies de prise en charge des pathologies de la grossesse diagnostiquées très précocement. Améliorer le pronostic de ces grossesses nécessite probablement de repenser les politiques de soin de façon pluridisciplinaire, en associant obstétriciens, néonatalogistes, réseaux de soin, associations de parents et décideurs politiques en charge de l'organisation des soins.

4. IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE ET PERSPECTIVES

Ce travail doctoral ouvre la voie à plusieurs axes de recherche, principalement centrés sur la tocolyse et la prise en charge des RPMAT.

TOCOPROM : un essai contrôlé randomisé multicentrique

Nos travaux montrent un large recours à l'administration d'une tocolyse après RPMAT alors même que cette stratégie thérapeutique est peu étayée par la littérature scientifique. Nous avons souhaité évaluer cette pratique par un essai randomisé multicentrique, conscients du fait que seules des données du plus haut niveau de preuve possible peuvent convaincre les praticiens et permettre une évolution des pratiques médicales. Le Professeur Gilles Kayem, investigator principal, et moi-même, co-responsable scientifique avec le Professeur Pierre-Yves Ancel, avons rédigé le protocole de l'essai.

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer si l'administration d'une tocolyse pendant 48 heures suite à une RPMAT entre 24 et 33 SA est associée à une réduction de la morti-morbidité périnatale, définie par un critère composite incluant la mort fœtale in utero, le décès de l'enfant au cours de l'hospitalisation et la morbidité néonatale sévère. Les objectifs secondaires sont d'estimer l'association entre la tocolyse et la prolongation de la grossesse, la morbidité maternelle et la morbidité néonatale mineure.

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé de phase III, pour lequel les patientes recevront soit une tocolyse par Nifedipine orale soit un placebo pendant 48 heures. Le reste de la prise en charge sera laissé à l'appréciation de l'équipe médicale. Les données maternelles seront recueillies jusqu'au retour à domicile après l'accouchement, tandis que les données des enfants seront collectées jusqu'à leur sortie d'hospitalisation. Nous prévoyons d'inclure 850 patientes dans les 28 centres participants. Le tableau de synthèse du protocole figure en Annexe 1.

Cet essai a été financé en 2016 dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N), les inclusions débuteront fin 2018.

Travaux épidémiologiques en lien avec EPIPAGE 2

Dans le cadre des données EPIPAGE 2, nous souhaitons poursuivre l'analyse de déterminants anténataux du pronostic néonatal en nous intéressant notamment à l'antibiothérapie initiale administrée suite à la RPMAT. Nous comparerons l'impact de la ou des molécule(s) utilisées en première intention sur la survie, la survie sans morbidité et l'infection néonatale bactérienne précoce, ainsi que l'impact de la durée de traitement sur les mêmes critères de jugement. Nous souhaitons aussi évaluer l'impact de certains traitements, dont la tocolyse, sur le pronostic à long terme, notamment neurologique, ce qui sera possible lorsque les données du suivi à 5 ans ½, actuellement en cours, seront disponibles. L'évaluation de l'impact des pratiques obstétricales sur la morbidité modérée est également un champ à développer : de nombreux prématurés, en particulier lorsqu'ils sont nés après 32 SA, ne présentent pas de morbidité sévère mais une morbidité modérée

peut impacter considérablement la qualité de vie de l'enfant et de sa famille et constituer un fardeau au quotidien [Janvier 2014]. Nous allons enfin poursuivre nos recherches concernant les RPMAT précoces en étudiant l'impact des pratiques de centre sur les issues périnatales.

Travaux épidémiologiques à l'échelle européenne

Au-delà de l'évaluation de pratiques de soin à l'échelle individuelle, je m'intéresse à l'impact des politiques de soin, définies au niveau national (recommandations pour la pratique clinique) ou local (protocoles hospitaliers), sur la santé. Plusieurs projets sont en développement autour de cette thématique.

J'ai intégré en 2016 un groupe de jeunes chercheurs issus de 11 pays européens, baptisé I-SPY (International Spontaneous Preterm birth Young investigators). Constitué sous l'impulsion de Lina Bergman, Bo Jacobsson et Ben Mol, il vise à favoriser le développement de collaborations internationales dès le début de la carrière, autour de la thématique de la prémature spontanée. J'ai participé à la rédaction d'une revue de la littérature portant sur la tocolyse d'entretien (c'est-à-dire prolongée au-delà de 48 heures) et la répétition des cures de tocolyse en cas de menace d'accouchement prématuré. Nous avons montré les contradictions qui existent entre les données de la littérature, les recommandations nationales et la pratique clinique, avant de proposer des stratégies pour améliorer l'évaluation et l'utilisation des tocolytiques. Cet article est accepté et sera publié au dernier trimestre 2017. Nous travaillons actuellement sur une revue de la littérature au sujet des biomarqueurs utilisés pour prédire l'accouchement prématuré.

Dans le cadre d'un post-doctorat, je vais rejoindre l'Institut de Santé Publique de l'Université de Porto (ISPUP, Portugal) pour travailler sur les données du projet EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe). Ce projet s'intéresse à l'utilisation de pratiques médicales fondées sur les preuves pour la prise en charge des enfants prématurés nés avant 32 SA, dans 19 régions de 11 pays européens. Je vais m'intéresser à l'implémentation des recommandations nationales concernant la RPMAT et la tocolyse dans les protocoles locaux, et à leur impact sur le pronostic néonatal.

Enfin, je vais participer au projet RECAP (Research on European Children and Adults born Preterm), financé dans le cadre du programme Horizon 2020 de la Commission Européenne, qui a pour objectif de mettre en place une plateforme pour intégrer, harmoniser et exploiter les données provenant de 20 cohortes européennes d'enfants et adultes nés prématurés ou avec un faible poids de naissance des années 1980 jusqu'à aujourd'hui.

CONCLUSION

Les travaux issus de cette thèse abordent différents aspects de la prise en charge anténatale des patientes avec une RPMAT et évaluent leur impact sur le pronostic de l'enfant prématuré. Nous apportons des données pouvant servir de support à l'actualisation des connaissances des équipes médicales et à l'information des patientes, mais aussi des éléments de réflexion sur certaines pratiques obstétricales. Ces résultats ont fait l'objet de publications scientifiques et de communications auprès des professionnels, au sein des maternités comme lors de congrès nationaux et internationaux.

Ce travail doctoral ouvre la voie à de nombreux travaux de recherche centrés sur l'évaluation de pratiques de soin dans le cadre de la prématurité, au niveau individuel et au niveau des politiques locales, nationales et internationales. Dans la continuité directe des résultats de l'un de nos articles, nous allons mettre en place un essai contrôlé randomisé visant à évaluer l'impact de l'administration d'une tocolyse suite à une RPMAT sur la mortimorbidité périnatale (essai TOCOPROM, financé par le PHRC-N 2016).

Au-delà des résultats scientifiques, cette thèse, à l'image de la cohorte EPIPAGE 2 et de la recherche en épidémiologie périnatale, est le fruit de la collaboration entre épidémiologistes et cliniciens, qu'ils soient obstétriciens, pédiatres ou sages-femmes, unis par un objectif commun, celui d'améliorer la qualité des soins et d'optimiser le devenir des enfants et des familles confrontés à la prématurité.

BIBLIOGRAPHIE

- Aagaard-Tillery, Kjersti M, Francis S Nuthalapati, Patrick S Ramsey, and Kirk D Ramin. 2005. "Preterm Premature Rupture of Membranes: Perspectives Surrounding Controversies in Management." *American Journal of Perinatology* 22 (06): 287–97. doi:10.1055/s-2005-870659.
- Aarnoudse-Moens, Cornelieke Sandrine Hanan, Nynke Weisglas-Kuperus, Johannes Bernard van Goudoever, and Jaap Oosterlaan. 2009. "Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm And/Or Very Low Birth Weight Children." *Pediatrics* 124 (2): 717–28. doi:10.1542/peds.2008-2816.
- Abou El Senoun, Ghada, Therese Dowswell, and Hatem A Mousa. 2014. "Planned Home versus Hospital Care for Preterm Prelabour Rupture of the Membranes (PPROM) prior to 37 Weeks' Gestation." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD008053.pub3.
- ACOG. 2016. "Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes." *Obstetrics and Gynecology* 128 (4): e165-177. doi:10.1097/AOG.0000000000001712.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. 2010. "Committee Opinion No. 455: Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection." *Obstetrics & Gynecology* 115 (3): 669–71. doi:10.1097/AOG.0b013e3181d4ffa5.
- . 2016. "Obstetric Care Consensus No. 4: Perivable Birth." *Obstetrics & Gynecology* 127 (6): e157–69. doi:10.1097/AOG.0000000000001483.
- Adoni, A., A. Ben Chetrit, D. Zacut, Z. Palti, and A. Hurwitz. 1990. "Prolongation of the Latent Period in Patients with Premature Rupture of the Membranes by Avoiding Digital Examination." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 32 (1): 19–21. doi:10.1016/0020-7292(90)90976-R.
- Alexander, J. M., and S. M. Cox. 1996. "Clinical Course of Premature Rupture of the Membranes." *Seminars in Perinatology* 20 (5): 369–74.
- Alexander, J. M., L. C. Gilstrap, S. M. Cox, D. M. McIntire, and K. J. Leveno. 1998. "Clinical Chorioamnionitis and the Prognosis for Very Low Birth Weight Infants." *Obstetrics and Gynecology* 91 (5 Pt 1): 725–29.
- Alexander, James M., Brian M. Mercer, Menachem Miodovnik, Gary R. Thurnau, Robert L. Goldenberg, Anita F. Das, Paul J. Meis, et al. 2000. "The Impact of Digital Cervical Examination on Expectantly Managed Preterm Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183 (4): 1003–7. doi:10.1067/mob.2000.106765.
- Ananth, Cande V., Yinka Oyelese, Neela Srinivas, Lami Yeo, and Anthony M. Vintzileos. 2004. "Preterm Premature Rupture of Membranes, Intrauterine Infection, and Oligohydramnios: Risk Factors for Placental Abruptio." *Obstetrics & Gynecology* 104 (1): 71–77. doi:10.1097/01.AOG.0000128172.71408.a0.
- Ancel P, Goffinet F, and and the EPIPAGE-2 Writing Group. 2015. "Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the Epipage-2 Cohort Study." *JAMA Pediatrics* 169 (3): 230–38. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351.

- Ancel, P Y. 1999. "[Epidemiology of premature rupture of the membranes. Risk factors and consequences in terms of health: maternal morbidity and mortality,neonatal and early childhood]." *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 28 (7): 607–25.
- Ancel, Pierre-Yves. 2000. "Conséquences de La Grande Prématurité." *Médecine Thérapeutique / Pédiatrie* 3 (2): 92–101.
- Ancel, Pierre-Yves, François Goffinet, and EPIPAGE 2 Writing Group. 2014. "EPIPAGE 2: A Preterm Birth Cohort in France in 2011." *BMC Pediatrics* 14: 97. doi:10.1186/1471-2431-14-97.
- Ancel, Pierre-Yves, Florence Livinec, Béatrice Larroque, Stéphane Marret, Catherine Arnaud, Véronique Pierrat, Michel Dehan, et al. 2006. "Cerebral Palsy Among Very Preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study." *Pediatrics* 117 (3): 828–35. doi:10.1542/peds.2005-0091.
- Ancel, Pierre-Yves, Stéphane Marret, Béatrice Larroque, Catherine Arnaud, Véronique Zupan-Simunek, Marcel Voyer, Jean-Christophe Rozé, et al. 2005. "Are Maternal Hypertension and Small-for-Gestational Age Risk Factors for Severe Intraventricular Hemorrhage and Cystic Periventricular Leukomalacia? Results of the EPIPAGE Cohort Study." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (1): 178–84. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.057.
- Ancel, P.-Y., and Groupe EPIPAGE. 2008. "[Very preterm birth in 2008: questions and perspectives]." *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 15 (5): 598–601. doi:10.1016/S0929-693X(08)71846-3.
- Anderson, Peter J., and Lex W. Doyle. 2006. "Neurodevelopmental Outcome of Bronchopulmonary Dysplasia." *Seminars in Perinatology*, BPD: State of the Art, 30 (4): 227–32. doi:10.1053/j.semperi.2006.05.010.
- Andrews, William W., Robert L. Goldenberg, Ona Faye-Petersen, Suzanne Cliver, Alice R. Goepfert, and John C. Hauth. 2006. "The Alabama Preterm Birth Study: Polymorphonuclear and Mononuclear Cell Placental Infiltrations, Other Markers of Inflammation, and Outcomes in 23- to 32-Week Preterm Newborn Infants." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 195 (3): 803–8. doi:10.1016/j.ajog.2006.06.083.
- Arayici, Sema, Gulsum Kadioglu Simsek, Mehmet Yekta Oncel, Zeynep Eras, Fuat Emre Canpolat, Serife Suna Oguz, Nurdan Uras, Sema Zergeroglu, and Ugur Dilmen. 2014. "The Effect of Histological Chorioamnionitis on the Short-Term Outcome of Preterm Infants ≤32 Weeks: A Single-Center Study." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 27 (11): 1129–33. doi:10.3109/14767058.2013.850668.
- Ashwal, S., B. S. Russman, P. A. Blasco, G. Miller, A. Sandler, M. Shevell, and R. Stevenson. 2004. "Practice Parameter: Diagnostic Assessment of the Child with Cerebral Palsy Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society." *Neurology* 62 (6): 851–63. doi:10.1212/01.WNL.0000117981.35364.1B.
- Austin, Peter C. 2011. "An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies." *Multivariate Behavioral Research* 46 (3): 399–424. doi:10.1080/00273171.2011.568786.
- Austin, Peter C., and Elizabeth A. Stuart. 2015a. "The Performance of Inverse Probability of Treatment Weighting and Full Matching on the Propensity Score in the Presence of

- Model Misspecification When Estimating the Effect of Treatment on Survival Outcomes." *Statistical Methods in Medical Research*, April, 0962280215584401. doi:10.1177/0962280215584401.
- . 2015b. "Moving towards Best Practice When Using Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Using the Propensity Score to Estimate Causal Treatment Effects in Observational Studies." *Statistics in Medicine* 34 (28): 3661–79. doi:10.1002/sim.6607.
- Averbuch, Beatris, Moshe Mazor, Ilana Shoham-Vardi, Walter Chaim, Hillel Vardi, Shulamith Horowitz, and Malca Shuster. 1995. "Intra-Uterine Infection in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes: Maternal and Neonatal Characteristics." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 62 (1): 25–29. doi:10.1016/0301-2115(95)02176-8.
- Aziz, Natali, Yvonne W Cheng, and Aaron B Caughey. 2008. "Factors and Outcomes Associated with Longer Latency in Preterm Premature Rupture of Membranes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 21 (11): 821–25. doi:10.1080/14767050802251255.
- Azria, E, O Anselem, T Schmitz, V Tsatsaris, Mv Senat, and F Goffinet. 2012. "Comparison of Perinatal Outcome after Pre-Viable Preterm Prelabour Rupture of Membranes in Two Centres with Different Rates of Termination of Pregnancy." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 119 (4): 449–57. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03265.x.
- Baud, O., R. H Fontaine, P. Olivier, L. Maury, F. El Moussawi, I. Bauvin, M. Arsac, S. Hovhannisyan, C. Farnoux, and Y. Aujard. 2007. "Rupture Très Prématurée Des Membranes: Physiopathologie Des Conséquences Neurologiques." *Archives de Pédiatrie* 14, Supplement 1: S49–53. doi:10.1016/S0929-693X(07)80011-X.
- Baud, Olivier, Véronique Zupan, and Thierry Lacaze-Masmonteil. 1998. "Leucomalacie Périventriculaire Du Prématuré." *Médecine Thérapeutique / Pédiatrie* 1 (5): 409–18.
- Been, Jasper V., Sanne Lievense, Luc J. I. Zimmermann, Boris W. Kramer, and Tim G. A. M. Wolfs. 2013. "Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Journal of Pediatrics* 162 (2): 236–242.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.012.
- Been, Jasper V., Ingrid G. I. J. G. Rours, René F. Kornelisse, Valéria Lima Passos, Boris W. Kramer, Tom A. J. Schneider, Ronald R. de Krijger, and Luc J. I. Zimmermann. 2009. "Histologic Chorioamnionitis, Fetal Involvement, and Antenatal Steroids: Effects on Neonatal Outcome in Preterm Infants." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 201 (6): 587.e1-587.e8. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.025.
- Been, Jv, PI Degraeuwe, Bw Kramer, and Lji Zimmermann. 2011. "Antenatal Steroids and Neonatal Outcome after Chorioamnionitis: A Meta-Analysis." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 118 (2): 113–122. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02751.x.
- Belgian Health Care Knowledge Center. 2014. "Prevention of Preterm Birth in Women at Risk: Selected Topics." KCE Report 228.

https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_228_Preterm%20birth_Report.pdf.

- Bell, M. J., J. L. Ternberg, R. D. Feigin, J. P. Keating, R. Marshall, L. Barton, and T. Brotherton. 1978. "Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Therapeutic Decisions Based upon Clinical Staging." *Annals of Surgery* 187 (1): 1–7.
- Berkowitz, G. S., C. Blackmore-Prince, R. H. Lapinski, and D. A. Savitz. 1998. "Risk Factors for Preterm Birth Subtypes." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 9 (3): 279–85.
- Bersani, Iliana, Wolfgang Thomas, and Christian P. Speer. 2012. "Chorioamnionitis – the Good or the Evil for Neonatal Outcome?" *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 25 (S1): 12–16. doi:10.3109/14767058.2012.663161.
- Bhatt, Abhay J., Gloria S. Pryhuber, Heidie Huyck, Richard H. Watkins, Leon A. Metlay, and William M. Maniscalco. 2001. "Disrupted Pulmonary Vasculature and Decreased Vascular Endothelial Growth Factor, Flt-1, and TIE-2 in Human Infants Dying with Bronchopulmonary Dysplasia." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164 (10): 1971–80. doi:10.1164/ajrccm.164.10.2101140.
- Bhutta, Adnan T., Mario A. Cleves, Patrick H. Casey, Mary M. Cradock, and K. J. S. Anand. 2002. "Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm: A Meta-Analysis." *JAMA* 288 (6): 728–37. doi:10.1001/jama.288.6.728.
- Bianco, Angela T., Joanne Stone, Robert Lapinski, Charles Lockwood, Lauren Lynch, and Richard L. Berkowitz. 1996. "The Clinical Outcome of Preterm Premature Rupture of Membranes in Twin Versus Singleton Pregnancies." *American Journal of Perinatology* 13 (03): 135–38. doi:10.1055/s-2007-994310.
- Blanchon, L., M. Accoceberry, C. Belville, A. Delabaere, C. Prat, D. Lemery, V. Sapin, and D. Gallot. 2013. "Rupture Des Membranes : Physiopathologie, Diagnostic, Conséquences et Prise En Charge." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction* 42 (2): 105–16. doi:10.1016/j.jgyn.2012.12.012.
- Blencowe, Hannah, Simon Cousens, Mikkel Z Oestergaard, Doris Chou, Ann-Beth Moller, Rajesh Narwal, Alma Adler, et al. 2012. "National, Regional, and Worldwide Estimates of Preterm Birth Rates in the Year 2010 with Time Trends since 1990 for Selected Countries: A Systematic Analysis and Implications." *The Lancet* 379 (9832): 2162–72. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Blondel, B, N Lelong, M Kermarrec, F Goffinet, and National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. 2012. "Trends in Perinatal Health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys." *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de La Reproduction* 41 (4): e1–15. doi:10.1016/j.jgyn.2012.04.014.
- Bolisetty, Srinivas, Anjali Dhawan, Mohamed Abdel-Latif, Barbara Bajuk, Jacqueline Stack, Kei Lui, and on behalf of the New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. 2014. "Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants." *Pediatrics* 133 (1): 55–62. doi:10.1542/peds.2013-0372.
- Bond, Diana M, Philippa Middleton, Kate M Levett, David P van der Ham, Caroline A Crowther, Sarah L Buchanan, and Jonathan Morris. 2017. "Planned Early Birth versus Expectant Management for Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes prior to 37 Weeks' Gestation for Improving Pregnancy Outcome." In *Cochrane*

Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd.
doi:10.1002/14651858.CD004735.pub4.

- Bonet, Mercedes, Vicky Nogueira Pileggi, Marcus J Rijken, Arri Coomarasamy, David Lissauer, João Paulo Souza, and Ahmet Metin Gürmezoglu. 2017. "Towards a Consensus Definition of Maternal Sepsis: Results of a Systematic Review and Expert Consultation." *Reproductive Health* 14 (May). doi:10.1186/s12978-017-0321-6.
- Bottoms, S. F., R. H. Paul, J. D. Iams, B. M. Mercer, E. A. Thom, J. M. Roberts, S. N. Caritis, et al. 1997. "Obstetric Determinants of Neonatal Survival: Influence of Willingness to Perform Cesarean Delivery on Survival of Extremely Low-Birth-Weight Infants." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176 (5): 960–66. doi:10.1016/S0002-9378(97)70386-7.
- Brown, C. L., M. H. Ludwiczak, J. D. Blanco, and C. E. Hirsch. 1993. "Cervical Dilation: Accuracy of Visual and Digital Examinations." *Obstetrics and Gynecology* 81 (2): 215–16.
- Buchanan, Sarah, Caroline Crowther, and Jonathan Morris. 2004. "Preterm Prelabour Rupture of the Membranes: A Survey of Current Practice." *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 44 (5): 400–403. doi:10.1111/j.1479-828X.2004.00256.x.
- Buchanan, Sarah L, Caroline A Crowther, Kate M Levett, Philippa Middleton, and Jonathan Morris. 2010. "Planned Early Birth versus Expectant Management for Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes prior to 37 Weeks' Gestation for Improving Pregnancy Outcome." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3: CD004735. doi:10.1002/14651858.CD004735.pub3.
- Buhimschi, Catalin S, Vineet Bhandari, Benjamin D Hamar, Mert-Ozan Bahtiyar, Guomao Zhao, Anna K Sfakianaki, Christian M Pettker, et al. 2007. "Proteomic Profiling of the Amniotic Fluid to Detect Inflammation, Infection, and Neonatal Sepsis." *PLoS Medicine* 4 (1). doi:10.1371/journal.pmed.0040018.
- Burguet, A, A Menget, E Monnet, H Allemand, A Gasca-Avanzini, V Laithier, C Fromentin, R Destuynder, J. P Schaal, and P Wackenheim. 1995. "Devenir Neurologique Des Prématurés de Moins de 33 Semaines: Détermination Du Risque D'anomalie Neurologique Dans Une Enquête Régionale Prospective Avec Groupe Témoin." *Archives de Pédiatrie* 2 (12): 1157–65. doi:10.1016/0929-693X(96)89916-7.
- Cans, C, S Lenoir, E Blair, A Verrier, N Haouari, and C Rumeau-Rouquette. 1996. "Les Déficiences Motrices de L'enfant: Pour Une Clarification Nosologique Dans Les Études Épidémiologiques." *Archives de Pédiatrie* 3 (1): 75–80. doi:10.1016/S0929-693X(96)80014-5.
- Caughey, Aaron B., Julian N. Robinson, and Errol R. Norwitz. 2008. "Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes." *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 1 (1): 11.
- Cavoretto, Paolo. 2012. "Prediction of Pulmonary Hypoplasia in Mid-Trimester Preterm Prelabor Rupture of Membranes: Research or Clinical Practice?" *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 39 (5): 489–94. doi:10.1002/uog.11172.
- Chapman, Shelley J., John C. Hauth, Sidney F. Bottoms, Jay D. Iams, Baha Sibai, Elizabeth Thom, Atef H. Moawad, and Gary R. Thurnau. 1999. "Benefits of Maternal Corticosteroid Therapy in Infants Weighing ≤1000 Grams at Birth after Preterm

- Rupture of the Amnion." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180 (3): 677–82. doi:10.1016/S0002-9378(99)70272-3.
- Cheong, Jeanie L., Lex W. Doyle, Alice C. Burnett, Katherine J. Lee, Jennifer M. Walsh, Cody R. Potter, Karli Treyvaud, et al. 2017. "Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years." *JAMA Pediatrics* 171 (4): e164805–e164805. doi:10.1001/jamapedia.2016.4805.
- Chevallier, Marie, Thierry Debillon, Veronique Pierrat, Pierre Delorme, Gilles Kayem, Mélanie Durox, François Goffinet, et al. 2017. "Leading Causes of Preterm Delivery as Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: Results of the EPIPAGE 2 Cohort Study." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 216 (5): 518.e1-518.e12. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.002.
- Chien, L. Y., R. Whyte, K. Aziz, P. Thiessen, D. Matthew, S. K. Lee, and Canadian Neonatal Network. 2001. "Improved Outcome of Preterm Infants When Delivered in Tertiary Care Centers." *Obstetrics and Gynecology* 98 (2): 247–52.
- Christensen, K. K., I. Ingemarsson, T. Leideman, T. Solum, and N. Svenningsen. 1980. "Effect of Ritodrine on Labor after Premature Rupture of the Membranes." *Obstetrics and Gynecology* 55 (2): 187–90.
- Cifuentes, Javier, Janet Bronstein, Ciaran S. Phibbs, Roderic H. Phibbs, Susan K. Schmitt, and Waldemar A. Carlo. 2002. "Mortality in Low Birth Weight Infants According to Level of Neonatal Care at Hospital of Birth." *Pediatrics* 109 (5): 745–51. doi:10.1542/peds.109.5.745.
- Classification of Retinopathy of Prematurity. 2005. "THe International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited." *Archives of Ophthalmology* 123 (7): 991–99. doi:10.1001/archopht.123.7.991.
- CNGOF. 2014. "Recommandations Pour La Pratique Clinique RPM 1999." Accessed June 17. http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_06.HTM.
- Cobo, Teresa, Bo Jacobsson, Marian Kacerovsky, David M. Hougaard, Kristin Skogstrand, Eduard Gratacós, and Montse Palacio. 2014. "Systemic and Local Inflammatory Response in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes." *PLoS ONE* 9 (1). doi:10.1371/journal.pone.0085277.
- Cobo, Teresa, Marian Kacerovsky, Montse Palacio, Helena Hornychova, David M. Hougaard, Kristin Skogstrand, and Bo Jacobsson. 2012. "Intra-Amniotic Inflammatory Response in Subgroups of Women with Preterm Prelabor Rupture of the Membranes." *PLoS ONE* 7 (8). doi:10.1371/journal.pone.0043677.
- Colver, Allan, Charles Fairhurst, and Peter O D Pharoah. 2014. "Cerebral Palsy." *The Lancet* 383 (9924): 1240–49. doi:10.1016/S0140-6736(13)61835-8.
- Conde-Agudelo, Agustín, and Roberto Romero. 2009. "Antenatal Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy in Preterm Infants Less than 34 Weeks' Gestation: A Systematic Review and Metaanalysis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 200 (6): 595–609. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.005.
- Coolen, Jillian, Koichi Kabayashi, Karen Wong, Damon C Mayes, Nancy Bott, and Nestor Demianczuk. 2010. "Influence of Oligohydramnios on Preterm Premature Rupture of the Membranes at 30 to 36 Weeks' Gestation." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstétrique et Gynécologie Du Canada: JOGC* 32 (11): 1030–34.

- Costantine, Maged M., Steven J. Weiner, and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. 2009. "Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants: A Meta-Analysis." *Obstetrics and Gynecology* 114 (2 Pt 1): 354–64. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ae98c2.
- Costeloe, Kate L., Enid M. Hennessy, Sadia Haider, Fiona Stacey, Neil Marlow, and Elizabeth S. Draper. 2012. "Short Term Outcomes after Extreme Preterm Birth in England: Comparison of Two Birth Cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure Studies)." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 345 (December): e7976.
- Couteau, C., J.-B. Haumonté, F. Bretelle, M. Capelle, and C. D'Ercole. 2013. "Pratiques en France de prise en charge des ruptures prématurées des membranes." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 42 (1): 21–28. doi:10.1016/j.jgyn.2012.10.008.
- Cox, S. M., M. L. Williams, and K. J. Leveno. 1988. "The Natural History of Preterm Ruptured Membranes: What to Expect of Expectant Management." *Obstetrics and Gynecology* 71 (4): 558–62.
- Crowley, P., I. Chalmers, and M. J. Keirse. 1990. "The Effects of Corticosteroid Administration before Preterm Delivery: An Overview of the Evidence from Controlled Trials." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 97 (1): 11–25.
- Crowley, Patricia A. 1995. "Antenatal Corticosteroid Therapy: A Meta-Analysis of the Randomized Trials, 1972 to 1994." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 173 (1): 322–35. doi:10.1016/0002-9378(95)90222-8.
- Crowther, Caroline A., Julie Brown, Christopher JD McKinlay, and Philippa Middleton. 2014. "Magnesium Sulphate for Preventing Preterm Birth in Threatened Preterm Labour." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD001060.pub2/abstract>.
- Crowther, Caroline A., Janet E. Hiller, Lex W. Doyle, Ross R. Haslam, and for the Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO₄) Collaborative Group. 2003. "Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 290 (20): 2669–76. doi:10.1001/jama.290.20.2669.
- Dagklis, Themistoklis, Stamatis Petousis, Chrysoula Margioula-Siarkou, George Mavromatidis, Ioannis Kalogiannidis, Nikos Prapas, Apostolos Mamopoulos, and David Rousso. 2013. "Parameters Affecting Latency Period in PPROM Cases: A 10-Year Experience of a Single Institution." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 26 (14): 1455–58. doi:10.3109/14767058.2013.784257.
- Dale, P. O., T. Tanbo, E. Bendvold, and N. Moe. 1989. "Duration of the Latency Period in Preterm Premature Rupture of the Membranes. Maternal and Neonatal Consequences of Expectant Management." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 30 (3): 257–62.
- Dammann, Olaf, Alan Leviton, Monika Gappa, and Christiane E.L. Dammann. 2005. "Lung and Brain Damage in Preterm Newborns, and Their Association with Gestational Age,

- Prematurity Subgroup, Infection/Inflammation and Long Term Outcome." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 112 (March): 4–9. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00576.x.
- Dehan, M., M. Vodovar, J. Goujard, M. Crost, M. Rougeot, J. P. Gautier, C. Benisvy, M. Plissier, and M. Voyer. 1990. "[Future of premature infants of less than 33 weeks gestational age: results of an inquiry undertaken in 1985 in the Paris region]." *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction* 19 (1): 25–35.
- Dekker, Gustaaf Albert, Shalem Y. Lee, Robyn A. North, Lesley M. McCowan, Nigel A. B. Simpson, and Claire T. Roberts. 2012. "Risk Factors for Preterm Birth in an International Prospective Cohort of Nulliparous Women." *PLoS ONE* 7 (7). doi:10.1371/journal.pone.0039154.
- Delobel-Ayoub, Malika, Catherine Arnaud, Mélanie White-Koning, Charlotte Casper, Véronique Pierrat, Micheline Garel, Antoine Burguet, et al. 2009. "Behavioral Problems and Cognitive Performance at 5 Years of Age After Very Preterm Birth: The EPIPAGÉ Study." *Pediatrics* 123 (6): 1485–92. doi:10.1542/peds.2008-1216.
- Delobel-Ayoub, Malika, Monique Kaminski, Stéphane Marret, Antoine Burguet, Laetitia Marchand, Sylvie N'Guyen, Jacqueline Matis, et al. 2006. "Behavioral Outcome at 3 Years of Age in Very Preterm Infants: The EPIPAGÉ Study." *Pediatrics* 117 (6): 1996–2005. doi:10.1542/peds.2005-2310.
- Delorme, Pierre, François Goffinet, Pierre-Yves Ancel, Laurence Foix-L'Hélias, Bruno Langer, Cécile Lebeaux, Laetitia Martin Marchand, et al. 2016. "Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality:" *Obstetrics & Gynecology* 127 (1): 40–48. doi:10.1097/AOG.0000000000001179.
- Dewan, Holly, and Jonathan M Morris. 2001. "A Systematic Review of Pregnancy Outcome Following Preterm Premature Rupture of Membranes at a Preivable Gestational Age." *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 41 (4): 389–94. doi:10.1111/j.1479-828X.2001.tb01314.x.
- Dexter, S. C., M. P. Malee, H. Pinar, J. W. Hogan, M. W. Carpenter, and B. R. Vohr. 1999. "Influence of Chorioamnionitis on Developmental Outcome in Very Low Birth Weight Infants." *Obstetrics and Gynecology* 94 (2): 267–73.
- Dexter, S. C., H. Pinar, M. P. Malee, J. Hogan, M. W. Carpenter, and B. R. Vohr. 2000. "Outcome of Very Low Birth Weight Infants with Histopathologic Chorioamnionitis." *Obstetrics and Gynecology* 96 (2): 172–77.
- DiGiulio, Daniel B., Roberto Romero, Juan Pedro Kusanovic, Ricardo Gómez, Chong Jai Kim, Kimberley S. Seok, Francesca Gotsch, et al. 2010. "Prevalence and Diversity of Microbes in the Amniotic Fluid, the Fetal Inflammatory Response, and Pregnancy Outcome in Women with Preterm Pre-Labor Rupture of Membranes." *American Journal of Reproductive Immunology* 64 (1): 38–57. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x.
- Diguist, Caroline, François Goffinet, Elsa Lorthe, Gilles Kayem, Jean-Christophe Roze, Pascal Boileau, Babak Khoshnood, et al. 2017. "Providing Active Antenatal Care Depends on the Place of Birth for Extremely Preterm Births: The EPIPAGÉ 2 Cohort Study." *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, June, fetalneonatal-2016-312322. doi:10.1136/archdischild-2016-312322.

- Dilbaz, Berna, Esmen Ozturkoglu, Serdar Dilbaz, Nilgun Ozturk, A. Akin Sivaslioglu, and Ali Haberal. 2006. "Risk Factors and Perinatal Outcomes Associated with Umbilical Cord Prolapse." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 274 (2): 104–7. doi:10.1007/s00404-006-0142-2.
- Dinsmoor, Mara J, Rebecca Bachman, Elaine I Haney, Marci Goldstein, and William MacKendrick. 2004. "Outcomes after Expectant Management of Extremely Preterm Premature Rupture of the Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190 (1): 183–87. doi:10.1016/S0002-9378(03)00926-8.
- DiSalvo, D. 1998. "The Correlation between Placental Pathology and Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant. The Developmental Epidemiology Network Investigators." *Pediatric Research* 43 (1): 15–19. doi:10.1203/00006450-199804001-00096.
- Doyle, Lex W., Peter Anderson, Catherine Callanan, Elizabeth Carse, Dan Casalaz, Margaret P. Charlton, Noni Davis, et al. 2006. "Respiratory Function at Age 8–9 Years in Extremely Low Birthweight/Very Preterm Children Born in Victoria in 1991–1992." *Pediatric Pulmonology* 41 (6): 570–76. doi:10.1002/ppul.20412.
- Doyle, Lex W, Caroline A Crowther, Philippa Middleton, Stephane Marret, and Dwight Rouse. 2009. "Magnesium Sulphate for Women at Risk of Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD004661.pub3.
- Doyle, Lex W., Brenda Faber, Catherine Callanan, Nicholas Freezer, Geoffrey W. Ford, and Noni M. Davis. 2006. "Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence." *Pediatrics* 118 (1): 108–13. doi:10.1542/peds.2005-2522.
- Doyle, Lex W., Gehan Roberts, and Peter J. Anderson. 2010. "Outcomes at Age 2 Years of Infants < 28 Weeks' Gestational Age Born in Victoria in 2005." *The Journal of Pediatrics* 156 (1): 49–53.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.013.
- Drassinower, D, Am Friedman, Sg Običan, H Levin, and C Gyamfi-Bannerman. 2016. "Prolonged Latency of Preterm Prelabour Rupture of Membranes and Neurodevelopmental Outcomes: A Secondary Analysis." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, May, n/a-n/a. doi:10.1111/1471-0528.14133.
- Drassinower, Daphnie, Alexander M. Friedman, Sarah G. Običan, Heather Levin, and Cynthia Gyamfi-Bannerman. 2016a. "Prolonged Latency of Preterm Premature Rupture of Membranes and Risk of Neonatal Sepsis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214 (6): 743.e1-743.e6. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.031.
- . 2016b. "Prolonged Latency of Preterm Premature Rupture of Membranes and Risk of Cerebral Palsy." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29 (17): 2748–52. doi:10.3109/14767058.2015.1107539.
- Duley, Lelia, A Metin Gülmezoglu, David J Henderson-Smart, and Doris Chou. 2010. "Magnesium Sulphate and Other Anticonvulsants for Women with Pre-Eclampsia." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD000025.pub2.
- Dunlop, P. D. M., P. A. Crowley, R. F. Lamont, and D. F. Hawkins. 1986. "Preterm Ruptured Membranes, No Contractions." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 7 (2): 92–96. doi:10.3109/01443618609112279.

- Dussaux, Chloé, Marie-Victoire Senat, Hanane Bouchghoul, Alexandra Benachi, Laurent Mandelbrot, and Gilles Kayem. 2017. "Preterm Premature Rupture of Membranes: Is Home Care Acceptable?" *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 0 (0): 1–9. doi:10.1080/14767058.2017.1341482.
- Edmonds, Brownsyne Tucker, Fatima McKenzie, Janet E. Panoch, Amber E. Barnato, and Richard M. Frankel. 2015. "Comparing Obstetricians' and Neonatologists' Approaches to Perivable Counseling." *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association* 35 (5): 344. doi:10.1038/jp.2014.213.
- Edmonds, Brownsyne Tucker, Fatima McKenzie, Janet Panoch, and Richard M. Frankel. 2015. "Comparing Neonatal Morbidity and Mortality Estimates across Specialty in Perivable Counseling." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 28 (18): 2145. doi:10.3109/14767058.2014.981807.
- Ehsanipoor, Robert M., Vineet K. Shrivastava, Richard M. Lee, Kenneth Chan, Anna M. Galyean, Thomas J. Garite, Pamela J. Rumney, and Deborah A. Wing. 2011. "A Randomized, Double-Masked Trial of Prophylactic Indomethacin Tocolysis versus Placebo in Women with Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Perinatology* 28 (6): 473–78. doi:10.1055/s-0030-1270118.
- Ekin, Atalay, Cenk Gezer, Cuneyt Eftal Taner, Mehmet Ozeren, Ibrahim Uyar, and Ibrahim Gulhan. 2014. "Risk Factors and Perinatal Outcomes Associated with Latency in Preterm Premature Rupture of Membranes between 24 and 34 Weeks of Gestation." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 290 (3): 449–55. doi:10.1007/s00404-014-3227-3.
- Empana, Jp, D Subtil, and P Truffert. 2003. "In-Hospital Mortality of Newborn Infants Born before 33 Weeks of Gestation Depends on the Initial Level of Neonatal Care: The EPIPAGE Study." *Acta Paediatrica* 92 (3): 346–51. doi:10.1111/j.1651-2227.2003.tb00557.x.
- Engemise, Samuel, Fiona Thompson, and William Davies. 2014. "Economical Analysis of Different Clinical Approaches in Pre-Viability Amniorrhesis—A Case Series." *Journal of Clinical Medicine* 3 (1): 25. doi:10.3390/jcm3010025.
- Everest, N. J., S. E. Jacobs, P. G. Davis, L. Begg, and S. Rogerson. 2008. "Outcomes Following Prolonged Preterm Premature Rupture of the Membranes." *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 93 (3): F207–11. doi:10.1136/adc.2007.118711.
- EXPRESS Group. 2009. "One-Year Survival of Extremely Preterm Infants After Active Perinatal Care in Sweden." *JAMA* 301 (21): 2225–33. doi:10.1001/jama.2009.771.
- . 2010. "Incidence of and Risk Factors for Neonatal Morbidity after Active Perinatal Care: Extremely Preterm Infants Study in Sweden (EXPRESS)." *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 99 (7): 978–92. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x.
- Faiz, Shakeel A., Fawzia A. Habib, Bengt G. Sporrong, and Najma A. Khalil. 2003. "Results of Delivery in Umbilical Cord Prolapse." *Saudi Medical Journal* 24 (7): 754–57.
- Fily, Antoine, Véronique Pierrat, Valérie Delporte, Gérard Breart, and Patrick Truffert. 2006. "Factors Associated With Neurodevelopmental Outcome at 2 Years After Very

- Preterm Birth: The Population-Based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE Cohort." *Pediatrics* 117 (2): 357–66. doi:10.1542/peds.2005-0236.
- Foix-L'Hélias, L, S Marret, P-Y Ancel, L Marchand, C Arnaud, J Fresson, J-C Picaud, et al. 2008. "Impact of the Use of Antenatal Corticosteroids on Mortality, Cerebral Lesions and 5-Year Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Infants: The EPIPAGE Cohort Study." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 115 (2): 275–82. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01566.x.
- Fox, Nathan S., Shari E. Gelber, Robin B. Kalish, and Stephen T. Chasen. 2008. "Contemporary Practice Patterns and Beliefs Regarding Tocolysis among U.S. Maternal-Fetal Medicine Specialists." *Obstetrics and Gynecology* 112 (1): 42–47. doi:10.1097/AOG.0b013e318176158e.
- Gagliardi, Luigi, Franca Rusconi, Monica Da Frè, Giorgio Mello, Virgilio Carnielli, Domenico Di Lallo, Francesco Macagno, Silvana Miniaci, Carlo Corchia, and Marina Cuttini. 2013. "Pregnancy Disorders Leading to Very Preterm Birth Influence Neonatal Outcomes: Results of the Population-Based ACTION Cohort Study." *Pediatric Research* 73 (6): 794–801. doi:10.1038/pr.2013.52.
- Gallot, D., J. Guibourdenche, V. Sapin, F. Goffinet, M. Doret, B. Langer, J. -M. Jouannic, D. Subtil, and H. Fernandez. 2012. "Quel Test Biologique Utiliser En Cas de Suspicion de Rupture Des Membranes ?" *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction* 41 (2): 115–21. doi:10.1016/j.jgyn.2011.12.001.
- Garite, T. J., and R. K. Freeman. 1982. "Chorioamnionitis in the Preterm Gestation." *Obstetrics and Gynecology* 59 (5): 539–45.
- Garite, T. J., R. K. Freeman, E. M. Linzey, P. S. Braly, and W. L. Dorchester. 1981. "Prospective Randomized Study of Corticosteroids in the Management of Premature Rupture of the Membranes and the Premature Gestation." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 141 (5): 508–15.
- Garite, T. J., K. A. Keegan, R. K. Freeman, and M. P. Nageotte. 1987. "A Randomized Trial of Ritodrine Tocolysis versus Expectant Management in Patients with Premature Rupture of Membranes at 25 to 30 Weeks of Gestation." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 157 (2): 388–93.
- Garrido, Melissa M., Amy S. Kelley, Julia Paris, Katherine Roza, Diane E. Meier, R. Sean Morrison, and Melissa D. Aldridge. 2014. "Methods for Constructing and Assessing Propensity Scores." *Health Services Research* 49 (5): 1701–20. doi:10.1111/1475-6773.12182.
- Gates, Simon, and Peter Brocklehurst. 2004. "How Should Randomised Trials Including Multiple Pregnancies Be Analysed?" *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 111 (3): 213–19. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00059.x.
- Gaucher, Nathalie, and Antoine Payot. 2011. "From Powerlessness to Empowerment: Mothers Expect More than Information from the Prenatal Consultation for Preterm Labour." *Paediatrics & Child Health* 16 (10): 638–42.
- Ghidini, A., C. M. Salafia, and V. K. Minior. 1997. "Repeated Courses of Steroids in Preterm Membrane Rupture Do Not Increase the Risk of Histologic Chorioamnionitis." *American Journal of Perinatology* 14 (6): 309–13. doi:10.1055/s-2007-994150.

- Gibbs, Ronald S., Jorge D. Blanco, Patricia J. St.Clair, and Yolanda S. Castaneda. 1982. "Quantitative Bacteriology of Amniotic Fluid from Women with Clinical Intraamniotic Infection at Term." *The Journal of Infectious Diseases* 145 (1): 1–8.
- Gill, Jane V., and Elaine M. Boyle. 2017. "Outcomes of Infants Born near Term." *Archives of Disease in Childhood* 102 (2): 194–98. doi:10.1136/archdischild-2015-309584.
- Goldenberg, Robert L, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, and Roberto Romero. 2008. "Epidemiology and Causes of Preterm Birth." *Lancet* 371 (9606): 75–84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
- Goldenberg, Robert L., John C. Hauth, and William W. Andrews. 2000. "Intrauterine Infection and Preterm Delivery." *New England Journal of Medicine* 342 (20): 1500–1507. doi:10.1056/NEJM200005183422007.
- Goldenberg, Robert L, Elizabeth M McClure, Sarah Saleem, and Uma M Reddy. 2010. "Infection-Related Stillbirths." *The Lancet* 375 (9724): 1482–90. doi:10.1016/S0140-6736(09)61712-8.
- Gomez, Ricardo, Roberto Romero, Fabio Ghezzi, Bo Hyun Yoon, Moshe Mazor, and Stanley M. Berry. 1998. "The Fetal Inflammatory Response Syndrome." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179 (1): 194–202. doi:10.1016/S0002-9378(98)70272-8.
- Gonen, R., M. E. Hannah, and J. E. Milligan. 1989. "Does Prolonged Preterm Premature Rupture of the Membranes Predispose to Abruptio Placentae?" *Obstetrics and Gynecology* 74 (3 Pt 1): 347–50.
- Gopalani, Sameer, Marijane Krohn, Leslie Meyn, Jane Hitti, and William R Crombleholme. 2004. "Contemporary Management of Preterm Premature Rupture of Membranes: Determinants of Latency and Neonatal Outcome." *American Journal of Perinatology* 21 (4): 183–90. doi:10.1055/s-2004-828609.
- Goya, Maria, Andrea Bernabeu, Natalia García, John Plata, Franceline Gonzalez, Carme Merced, Elisa Llurba, et al. 2013. "Premature Rupture of Membranes before 34 Weeks Managed Expectantly: Maternal and Perinatal Outcomes in Singletons." *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 26 (3): 290–93. doi:10.3109/14767058.2012.733779.
- Graham, R. L., L. C. Gilstrap, J. C. Hauth, S. Kodack-Garza, and D. G. Conaster. 1982. "Conservative Management of Patients with Premature Rupture of Fetal Membranes." *Obstetrics and Gynecology* 59 (5): 607–10.
- Gravett, Michael G., H. Preston Nelson, Timothy DeRouen, Cathy Critchlow, David A. Eschenbach, and King K. Holmes. 1986. "Independent Associations of Bacterial Vaginosis and Chlamydia Trachomatis Infection With Adverse Pregnancy Outcome." *JAMA* 256 (14): 1899–1903. doi:10.1001/jama.1986.03380140069024.
- Ham, David P. van der, Jantien L. van der Heyden, Brent C. Opmeer, Antonius L. M. Mulder, Rob M. J. Moonen, J. (Hans) J. van Beek, Maureen T. M. Franssen, et al. 2012. "Management of Late-Preterm Premature Rupture of Membranes: The PPROMEXIL-2 Trial." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 207 (4): 276.e1–276.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.07.024.
- Ham, David P. van der, Sylvia M. C. Vijgen, Jan G. Nijhuis, Johannes J. van Beek, Brent C. Opmeer, Antonius L. M. Mulder, Rob Moonen, et al. 2012. "Induction of Labor versus Expectant Management in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes

- between 34 and 37 Weeks: A Randomized Controlled Trial." *PLoS Medicine* 9 (4). doi:10.1371/journal.pmed.1001208.
- Han, Shanshan, Caroline A Crowther, and Vivienne Moore. 2013. "Magnesium Maintenance Therapy for Preventing Preterm Birth after Threatened Preterm Labour." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD000940.pub3/abstract>
- Hartling, Lisa, Yuanyuan Liang, and Thierry Lacaze-Masmonteil. 2012. "Chorioamnionitis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 97 (1): F8–17. doi:10.1136/adc.2010.210187.
- Hayati Rezvan, Panteha, Katherine J Lee, and Julie A Simpson. 2015. "The Rise of Multiple Imputation: A Review of the Reporting and Implementation of the Method in Medical Research." *BMC Medical Research Methodology* 15 (April). doi:10.1186/s12874-015-0022-1.
- Healy, Andrew J, Jean-Claude Veille, Anthony Sciscione, Louise-Anne McNutt, and Scott C Dexter. 2004. "The Timing of Elective Delivery in Preterm Premature Rupture of the Membranes: A Survey of Members of the Society of Maternal-Fetal Medicine." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190 (5): 1479–81. doi:10.1016/j.ajog.2004.02.036.
- Hendson, Leonora, Laurie Russell, Charlene M. T. Robertson, Yuanyuan Liang, Yumin Chen, Abdelazim Abdalla, and Thierry Lacaze-Masmonteil. 2011. "Neonatal and Neurodevelopmental Outcomes of Very Low Birth Weight Infants with Histologic Chorioamnionitis." *The Journal of Pediatrics* 158 (3): 397–402. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.010.
- Heyden, Jantien L. van der, David P. van der Ham, Sander van Kuijk, Kim J. B. Notten, Timothy Janssen, Jan G. Nijhuis, Christine Willekes, et al. 2013. "Outcome of Pregnancies with Preterm Prelabor Rupture of Membranes before 27 Weeks' Gestation: A Retrospective Cohort Study." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 170 (1): 125–30. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.06.012.
- Higgins, Rosemary D., George Saade, Richard A. Polin, William A. Grobman, Irina A. Buhimschi, Kristi Watterberg, Robert M. Silver, and Tonse N.K. Raju. 2016. "Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop." *Obstetrics & Gynecology* 127 (3): 426–36. doi:10.1097/AOG.0000000000001246.
- Hille, E. T. M., L. Elbertse, J. Bennebroek Gravenhorst, R. Brand, and S. P. Verloove-Vanhorick. 2005. "Nonresponse Bias in a Follow-up Study of 19-Year-Old Adolescents Born as Preterm Infants." *Pediatrics* 116 (5): e662–66. doi:10.1542/peds.2005-0682.
- Hille, E. T. M., A. L. den Ouden, M. C. Stuifbergen, G. H. W. Verrips, A. G. C. Vogels, R. Brand, J. Bennebroek Gravenhorst, and S. P. Verloove-Vanhorick. 2005. "Is Attrition Bias a Problem in Neonatal Follow-Up?" *Early Human Development* 81 (11): 901–8. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.07.006.
- Holbrook, Bradley D., and Sharon T. Phelan. 2013. "Umbilical Cord Prolapse." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 40 (1): 1–14. doi:10.1016/j.ogc.2012.11.002.

- Holmgren, Per Åke, and Jan I. Olofsson. 1997. "Preterm Premature Rupture of Membranes and the Associated Risk for Placental Abruptio. Inverse Correlation to Gestational Length." *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 76 (8): 743–47. doi:10.3109/00016349709024340.
- Horton, Amanda L., Yinglei Lai, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong, Kenneth J. Leveno, Michael W. Varner, Brian M. Mercer, et al. 2015. "Effect of Magnesium Sulfate Administration for Neuroprotection on Latency in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Perinatology* 32 (04): 387–92. doi:10.1055/s-0034-1387930.
- Hosmer, D. W., T. Hosmer, S. Le Cessie, and S. Lemeshow. 1997. "A Comparison of Goodness-of-Fit Tests for the Logistic Regression Model." *Statistics in Medicine* 16 (9): 965–80. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19970515)16:9<965::AID-SIM509>3.0.CO;2-O.
- Hosmer, David W., and Nils Lid Hjort. 2002. "Goodness-of-Fit Processes for Logistic Regression: Simulation Results." *Statistics in Medicine* 21 (18): 2723–38. doi:10.1002/sim.1200.
- How, Helen Y., Curtis R. Cook, Vernon D. Cook, David E. Miles, and Joseph A. Spinnato. 1998. "Preterm Premature Rupture of Membranes: Aggressive Tocolysis Versus Expectant Management." *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 7 (1): 8–12. doi:10.3109/14767059809022644.
- Hsieh, Y. Y., C. C. Chang, H. D. Tsai, T. C. Yang, C. C. Lee, and C. H. Tsai. 1999. "Twin vs. Singleton Pregnancy. Clinical Characteristics and Latency Periods in Preterm Premature Rupture of Membranes." *The Journal of Reproductive Medicine* 44 (7): 616–20.
- Huetz, N, S Triau, B Leboucher, L Sentilhes, M Hanf, S Nguyen, C Flamant, Jc Roze, and G Gascoin. 2016. "Association of Severe Placental Inflammation with Death prior to Discharge and Cerebral Palsy in Preterm Infants." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, July, n/a-n/a. doi:10.1111/1471-0528.14177.
- Hutzal, Carolyn E., Elaine M. Boyle, Sara L. Kenyon, Jennifer V. Nash, Stephanie Winsor, David J. Taylor, and Haresh Kirpalani. 2008. "Use of Antibiotics for the Treatment of Preterm Parturition and Prevention of Neonatal Morbidity: A Metaanalysis." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 199 (6): 620.e1-620.e8. doi:10.1016/j.ajog.2008.07.008.
- Iams, Jay D., Madonna L. Talbert, Holly Barrows, and Larry Sachs. 1985. "Management of Preterm Prematurely Ruptured Membranes: A Prospective Randomized Comparison of Observation versus Use of Steroids and Timed Delivery." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 151 (1): 32–38. doi:10.1016/0002-9378(85)90419-3.
- Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland, and Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service Executive. n.d. "Preterm Prelabour Rupture of the Membranes (PPROM)," 2015.
- Janvier, Annie, Keith J Barrington, Khalid Aziz, Eduardo Bancalari, Daniel Batton, Carlo Bellieni, Brahim Bensouda, et al. 2014. "CPS Position Statement for Prenatal Counselling before a Premature Birth: Simple Rules for Complicated Decisions." *Paediatrics & Child Health* 19 (1): 22–24.

- Jarjour, Imad T. 2015. "Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature." *Pediatric Neurology* 52 (2): 143–52. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
- Jobe, Alan H., and Eduardo Bancalari. 2001. "Bronchopulmonary Dysplasia." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163 (7): 1723–29. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
- Kacerovsky, Marian, Teresa Cobo, Ctirad Andrys, Ivana Musilova, Marcela Drahosova, Helena Hornychova, Petr Janku, and Bo Jacobsson. 2013. "The Fetal Inflammatory Response in Subgroups of Women with Preterm Prelabor Rupture of the Membranes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 26 (8): 795–801. doi:10.3109/14767058.2013.765404.
- Kacerovsky, Marian, Ivana Musilova, Ctirad Andrys, Marcela Drahosova, Helena Hornychova, Adam Rezac, Milan Kostal, and Bo Jacobsson. 2014. "Oligohydramnios in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes and Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes." *PLoS ONE* 9 (8). doi:10.1371/journal.pone.0105882.
- Kacerovsky, Marian, Ivana Musilova, Ctirad Andrys, Helena Hornychova, Lenka Pliskova, Milan Kostal, and Bo Jacobsson. 2014. "Prelabor Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: The Intraamniotic Inflammatory Response and Neonatal Outcomes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 210 (4): 325.e1-325.e10. doi:10.1016/j.ajog.2013.10.882.
- Kacerovsky, Marian, Ivana Musilova, Ali Khatibi, Kristin Skogstrand, David M. Hougaard, Vojtech Tambor, Jindrich Tosner, and Bo Jacobsson. 2012. "Intraamniotic Inflammatory Response to Bacteria: Analysis of Multiple Amniotic Fluid Proteins in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 25 (10): 2014–19. doi:10.3109/14767058.2012.671873.
- Kaempf, Joseph W., Mark W. Tomlinson, Betty Campbell, Linda Ferguson, and Valerie T. Stewart. 2009. "Counseling Pregnant Women Who May Deliver Extremely Premature Infants: Medical Care Guidelines, Family Choices, and Neonatal Outcomes." *Pediatrics* 123 (6): 1509–15. doi:10.1542/peds.2008-2215.
- Kahana, B., E. Sheiner, A. Levy, S. Lazer, and M. Mazor. 2004. "Umbilical Cord Prolapse and Perinatal Outcomes." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 84 (2): 127–32. doi:10.1016/S0020-7292(03)00333-3.
- Kaukola, Tuula, Riitta Herva, Marja Perhomaa, Eija Pääkkö, Stephen Kingsmore, Leena Vainionpää, and Mikko Hallman. 2006. "Population Cohort Associating Chorioamnionitis, Cord Inflammatory Cytokines and Neurologic Outcome in Very Preterm, Extremely Low Birth Weight Infants." *Pediatric Research* 59 (3): 478–83. doi:10.1203/01.pdr.0000182596.66175.ee.
- Kayem, G., and G. Girard. 2015. "[Prenatal management of the risk of maternofetal infection in cases of PPROM]." *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie* 22 (10): 1056–63. doi:10.1016/j.arcped.2015.03.025.
- Kayem, G, and F Maillard. 2009. "[Preterm premature rupture of membranes: active or expectant management?]." *Gynécologie, obstétrique & fertilité* 37 (4): 334–41. doi:10.1016/j.gyobfe.2009.03.007.
- Kenyon, S, K Pike, DR Jones, P Brocklehurst, N Marlow, A Salt, and DJ Taylor. 2008. "Childhood Outcomes after Prescription of Antibiotics to Pregnant Women with

- Preterm Rupture of the Membranes: 7-Year Follow-up of the ORACLE I Trial." *The Lancet* 372 (9646): 1310–18. doi:10.1016/S0140-6736(08)61202-7.
- Kenyon, Sara, Michel Boulvain, and James P Neilson. 2013. "Antibiotics for Preterm Rupture of Membranes." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 12: CD001058. doi:10.1002/14651858.CD001058.pub3.
- Kenyon, SL, DJ Taylor, and W Tarnow-Mordi. 2001. "Broad-Spectrum Antibiotics for Preterm, Prelabour Rupture of Fetal Membranes: The ORACLE I Randomised Trial." *The Lancet* 357 (9261): 979–88. doi:10.1016/S0140-6736(00)04233-1.
- Kibel, Mia, Elizabeth Asztalos, Jon Barrett, Michael S. Dunn, Carly Tward, Alex Pittini, and Nir Melamed. 2016. "Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation:" *Obstetrics & Gynecology* 128 (2): 313–20. doi:10.1097/AOG.0000000000001530.
- Kibel, Mia, Jon Barrett, Carly Tward, Alex Pittini, Michael Kahn, and Nir Melamed. 2016. "The Natural History of Preterm Premature Rupture of Membranes in Twin Pregnancies." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 0 (0): 1–7. doi:10.1080/14767058.2016.1228052.
- Kilbride, Yeast, and Thibeault. 1996. "Defining Limits of Survival: Lethal Pulmonary Hypoplasia after Midtrimester Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 175 (3): 675–81. doi:10.1053/ob.1996.v175.a74409.
- Kim, Chong Jai, Roberto Romero, Piya Chaemsathong, and Jung-Sun Kim. 2015. "Chronic Inflammation of the Placenta: Definition, Classification, Pathogenesis, and Clinical Significance." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, The Human Placenta, 213 (4, Supplement): S53–69. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.041.
- Kim, Kun Woo, Roberto Romero, Hyun Soo Park, Chan-Wook Park, Soon-Sup Shim, Jong Kwan Jun, and Bo Hyun Yoon. 2007. "A Rapid Matrix Metalloproteinase-8 Bedside Test for the Detection of Intraamniotic Inflammation in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 197 (3): 292.e1-292.e5. doi:10.1016/j.ajog.2007.06.040.
- Klein, Laura L, and Ronald S Gibbs. 2004. "Use of Microbial Cultures and Antibiotics in the Prevention of Infection-Associated Preterm Birth." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190 (6): 1493–1502. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.014.
- Klinger, Gil, Itzhak Levy, Lea Sirota, Valentina Boyko, Liat Lerner-Geva, Brian Reichman, and in collaboration with the Israel Neonatal Network. 2010. "Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants." *Pediatrics* 125 (4): e736–40. doi:10.1542/peds.2009-2017.
- Ko, Hyun Sun, Ju Young Cheon, Sae Kyung Choi, Hye Won Lee, Ahwon Lee, In Yang Park, and Jong Chul Shin. 2017. "Placental Histologic Patterns and Neonatal Seizure, in Preterm Premature Rupture of Membrane." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 30 (7): 793–800. doi:10.1080/14767058.2016.1186634.
- Kramer MS, Demissie K, Yang H, and et al. 2000. "The Contribution of Mild and Moderate Preterm Birth to Infant Mortality." *JAMA* 284 (7): 843–49. doi:10.1001/jama.284.7.843.
- Ladfors, Lars, Lars-Åke Mattsson, Margareta Eriksson, and Ole Fall. 1997. "Is a Speculum Examination Sufficient for Excluding the Diagnosis of Ruptured Fetal Membranes?"

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 76 (8): 739–42.
doi:10.3109/00016349709024339.

- Lahra, Monica M., Adrienne Gordon, and Heather E. Jeffery. 2007. "Chorioamnionitis and Fetal Response in Stillbirth." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196 (3): 229.e1-229.e4. doi:10.1016/j.ajog.2006.10.900.
- Laohapojanart, Nisa, Suchada Soorapan, Teera Wacharaprechanont, and Chaveewan Ratanajamit. 2007. "Safety and Efficacy of Oral Nifedipine versus Terbutaline Injection in Preterm Labor." *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet* 90 (11): 2461–69.
- Larroque, B, G Bréart, M Kaminski, M Dehan, M André, A Burguet, H Grandjean, et al. 2004. "Survival of Very Preterm Infants: Epipage, a Population Based Cohort Study." *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 89 (2): F139-144.
- Larroque, Beatrice, Pierre-Yves Ancel, Laetitia Marchand-Martin, Gilles Cambonie, Jeanne Fresson, Véronique Pierrat, Jean-Christophe Rozé, et al. 2011. "Special Care and School Difficulties in 8-Year-Old Very Preterm Children: The Epipage Cohort Study." *PLOS ONE* 6 (7): e21361. doi:10.1371/journal.pone.0021361.
- Larroque, Béatrice, Pierre-Yves Ancel, Stéphane Marret, Laetitia Marchand, Monique André, Catherine Arnaud, Véronique Pierrat, et al. 2008. "Neurodevelopmental Disabilities and Special Care of 5-Year-Old Children Born before 33 Weeks of Gestation (the EPIPAGE Study): A Longitudinal Cohort Study." *The Lancet* 371 (9615): 813–20. doi:10.1016/S0140-6736(08)60380-3.
- Larroque, Béatrice, S. Marret, Pierre-Yves Ancel, Catherine Arnaud, Loic Marpeau, Karine Supernant, Véronique Pierrat, et al. 2003. "White Matter Damage and Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: The EPIPAGE Study." *The Journal of Pediatrics* 143 (4): 477–83. doi:10.1067/S0022-3476(03)00417-7.
- Lau, Jacqueline, Fergall Magee, Zhenguo Qiu, Jill Houbé, Peter Von Dadelszen, and Shoo K. Lee. 2005. "Chorioamnionitis with a Fetal Inflammatory Response Is Associated with Higher Neonatal Mortality, Morbidity, and Resource Use than Chorioamnionitis Displaying a Maternal Inflammatory Response Only." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (3): 708–13. doi:10.1016/j.ajog.2005.01.017.
- Lauria, Michele R., Bernard Gonik, and Roberto Romero. 1995. "PULMONARY HYPOPLASIA: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND ANTENATAL PREDICTION. [Review]." *Obstetrics & Gynecology* 86 (3): 466–75.
- Le Ray, Isabelle, Guillaume Mace, Mourad Sediki, Frédéric Lirussi, Didier Riethmuller, Nathalie Lentz, Rajeev Ramanah, et al. 2015. "Changes in Maternal Blood Inflammatory Markers As a Predictor Of Chorioamnionitis: A Prospective Multicenter Study." *American Journal of Reproductive Immunology* 73 (1): 79–90. doi:10.1111/aji.12323.
- Leal, Maria do Carmo, Ana Paula Esteves-Pereira, Marcos Nakamura-Pereira, Jacqueline Alves Torres, Mariza Theme-Filha, Rosa Maria Soares Madeira Domingues, Marcos Augusto Bastos Dias, Maria Elizabeth Moreira, and Silvana Granado Gama. 2016. "Prevalence and Risk Factors Related to Preterm Birth in Brazil." *Reproductive Health* 13 (Suppl 3). doi:10.1186/s12978-016-0230-0.

- Lee, Thomas, and Helayne Silver. 2001. "Etiology and Epidemiology of Preterm Premature Rupture of the Membranes." *Clinics in Perinatology* 28 (4): 721–34. doi:10.1016/S0095-5108(03)00073-3.
- Lee, Yeri, Hyun-Joo Kim, Suk-Joo Choi, Soo-Young Oh, Jung-Sun Kim, Cheong-Rae Roh, and Jong-Hwa Kim. 2015. "Is There a Stepwise Increase in Neonatal Morbidities according to Histological Stage (or Grade) of Acute Chorioamnionitis and Funisitis?: Effect of Gestational Age at Delivery." *Journal of Perinatal Medicine* 43 (2): 259–67. doi:10.1515/jpm-2014-0035.
- Levy, D. L., and S. L. Warsof. 1985. "Oral Ritodrine and Preterm Premature Rupture of Membranes." *Obstetrics and Gynecology* 66 (5): 621–23.
- Lewis, D. F., K. Brody, M. S. Edwards, R. M. Brouillette, S. Burlison, and S. N. London. 1996. "Preterm Premature Ruptured Membranes: A Randomized Trial of Steroids after Treatment with Antibiotics." *Obstetrics and Gynecology* 88 (5): 801–5. doi:10.1016/0029-7844(96)00319-5.
- Lewis, D. F., C. A. Major, C. V. Towers, T. Asrat, J. A. Harding, and T. J. Garite. 1992. "Effects of Digital Vaginal Examinations on Latency Period in Preterm Premature Rupture of Membranes." *Obstetrics and Gynecology* 80 (4): 630–34.
- Lewis, David F., C. David Adair, Alfred G. Robichaux, Ronald K. Jaekle, Jodi A. Moore, Arthur T. Evans, and M. Todd Fontenot. 2003. "Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of Membranes: Are Seven Days Necessary? A Preliminary, Randomized Clinical Trial." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188 (6): 1413–17. doi:10.1067/mob.2003.382.
- Lieman, Joelle M., Cynthia G. Brumfield, Waldemar Carlo, and Patrick S. Ramsey. 2005. "Preterm Premature Rupture of Membranes: Is There an Optimal Gestational Age for Delivery?:" *Obstetrics & Gynecology* 105 (1): 12–17. doi:10.1097/01.AOG.0000147841.79428.4b.
- Liggins, G. C. 1969. "Premature Delivery of Foetal Lambs Infused with Glucocorticoids." *Journal of Endocrinology* 45 (4): 515–23. doi:10.1677/joe.0.0450515.
- Liggins, G. C., and R. N. Howie. 1972. "A Controlled Trial of Antepartum Glucocorticoid Treatment for Prevention of the Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants." *Pediatrics* 50 (4): 515–25.
- Linehan, Laura Aoife, Jennifer Walsh, Aoife Morris, Louise Kenny, Keelin O'Donoghue, Eugene Dempsey, and Noirin Russell. 2016. "Neonatal and Maternal Outcomes Following Midtrimester Preterm Premature Rupture of the Membranes: A Retrospective Cohort Study." *BMC Pregnancy and Childbirth* 16. doi:10.1186/s12884-016-0813-3.
- Little RJ, and Rubin DB. 2002. *Statistical Analysis with Missing Data*. Wiley, 2nd Edition. <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471183865.html>.
- Little, Roderick J., and Donald B. Rubin. 2000. "Causal Effects in Clinical and Epidemiological Studies Via Potential Outcomes: Concepts and Analytical Approaches." *Annual Review of Public Health* 21 (1): 121–45. doi:10.1146/annurev.publhealth.21.1.121.
- Liu, Li, Shefali Oza, Daniel Hogan, Jamie Perin, Igor Rudan, Joy E Lawn, Simon Cousens, Colin Mathers, and Robert E Black. 2015. "Global, Regional, and National Causes of Child Mortality in 2000–13, with Projections to Inform Post-2015 Priorities: An Updated

- Systematic Analysis." *The Lancet* 385 (9966): 430–40. doi:10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
- Livinec, Florence, Pierre-Yves Ancel, Stéphane Marret, Catherine Arnaud, Jeanne Fresson, Véronique Pierrat, Jean-Christophe Rozé, et al. 2005. "Prenatal Risk Factors for Cerebral Palsy in Very Preterm Singletons and Twins." *Obstetrics and Gynecology* 105 (6): 1341–47. doi:10.1097/01.AOG.0000161375.55172.3f.
- Locatelli, Anna, Alessandro Ghidini, Giuseppe Paterlini, Luisa Patanè, Valentina Doria, Chiara Zorloni, and John C. Pezzullo. 2005. "Gestational Age at Preterm Premature Rupture of Membranes: A Risk Factor for Neonatal White Matter Damage." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (3, Supplement): 947–51. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.039.
- Lorthe, Elsa, Pierre-Yves Ancel, Héloise Torchin, Monique Kaminski, Bruno Langer, Damien Subtil, Loïc Sentilhes, et al. 2017. "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." *The Journal of Pediatrics* 182 (March): 47–52.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.11.074.
- Lorthe, Elsa, François Goffinet, Stéphane Marret, Christophe Vayssiére, Cyril Flamant, Mathilde Quere, Valérie Benhammou, Pierre-Yves Ancel, and Gilles Kayem. 2017. "Tocolysis after Preterm Premature Rupture of Membranes and Neonatal Outcome: A Propensity-Score Analysis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 217 (2): 212.e1-212.e12. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.015.
- Lorthe, Elsa, Mathilde Quere, and Gilles Kayem. 2017. "Prolonged Latency after Preterm Premature Rupture of Membranes: An Independent Risk Factor for Neonatal Sepsis?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 216 (1): 84. doi:10.1016/j.ajog.2016.08.022.
- Lynch, Anne M., Brandie D. Wagner, Jennifer K. Hodges, Tamara S. Thevarajah, Emily A. McCourt, Ashlee M. Cerda, Naresh Mandava, Ronald S. Gibbs, and Alan G. Palestine. n.d. "The Relationship of the Subtypes of Preterm Birth with Retinopathy of Prematurity." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.029.
- Mackeen, A. Dhanya, Roger E. Packard, Erika Ota, and Linda Speer. 2015. "Antibiotic Regimens for Postpartum Endometritis." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2: CD001067. doi:10.1002/14651858.CD001067.pub3.
- Mackeen, A. Dhanya, Jolene Seibel-Seamon, Jacqueline Muhammad, Jason K Baxter, and Vincenzo Berghella. 2014. "Tocolytics for Preterm Premature Rupture of Membranes." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD007062. doi:10.1002/14651858.CD007062.pub3.
- Magann, Everett F., Kjell Haram, Songtiph Ounpraseuth, Jan H. Mortensen, Horace J. Spencer, and John C. Morrison. 2017. "Use of Antenatal Corticosteroids in Special Circumstances: A Comprehensive Review." *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 96 (4): 395–409. doi:10.1111/aogs.13104.
- Magann, Everett F., Maureen Sanderson, James N. Martin, and Suneet Chauhan. 2000. "The Amniotic Fluid Index, Single Deepest Pocket, and Two-Diameter Pocket in Normal Human Pregnancy." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182 (6): 1581–88. doi:10.1067/mob.2000.107325.

- Magee, Laura, Diane Sawchuck, Anne Synnes, Peter von Dadelszen, Melanie Basso, Joan M. Crane, Lex Doyle, et al. 2011. "Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 33 (5): 516–29. doi:10.1016/S1701-2163(16)34886-1.
- Maisonneuve, E., P. -Y. Ancel, L. Foix-L'Hélias, S. Marret, and G. Kayem. 2017. "Impact of Clinical And/Or Histological Chorioamnionitis on Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants: A Literature Review." *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 46 (4): 307–16. doi:10.1016/j.jogoh.2017.02.007.
- Major, Carol A., Margarita de Veciana, David F. Lewis, and Mark A. Morgan. 1995. "Preterm Premature Rupture of Membranes and Abruptio Placentae: Is There an Association between These Pregnancy Complications?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 172 (2): 672–76. doi:10.1016/0002-9378(95)90591-X.
- Manuck, Tracy A., Alexandra G. Eller, M Sean Esplin, Gregory J. Stoddard, Michael W. Varner, and Robert M. Silver. 2009. "Outcomes of Expectantly Managed Preterm Premature Rupture of Membranes Occurring Before 24 Weeks of Gestation:" *Obstetrics & Gynecology* 114 (1): 29–37. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ab6fd3.
- Manuck, Tracy A., Courtney C. Maclean, Robert M. Silver, and Michael W. Varner. 2009. "Preterm Premature Rupture of Membranes: Does the Duration of Latency Influence Perinatal Outcomes?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 201 (4): 414.e1-414.e6. doi:10.1016/j.ajog.2009.07.045.
- Manuck, Tracy Ann, and Michael Walter Varner. 2014. "Neonatal and Early Childhood Outcomes Following Early vs Later Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 211 (3): 308.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.030.
- Marcellin, Louis, and François Goffinet. 2012. "Are Biological Markers Relevant for the Diagnosis and the Prognosis of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)?" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 50 (6): 1015–19. doi:10.1515/cclm-2011-1850.
- Marlow, Neil, Hannah Bower, David Jones, Peter Brocklehurst, Sara Kenyon, Katie Pike, David Taylor, and Alison Salt. 2017. "The ORACLE Children Study: Educational Outcomes at 11 Years of Age Following Antenatal Prescription of Erythromycin or Co-Amoxiclav." *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 102 (2): F131–35. doi:10.1136/archdischild-2015-310144.
- Marret, H, P Descamps, A Fignon, F Perrotin, G Body, and J Lansac. 1998. "[Management of premature rupture of membranes in a monofetal pregnancy before 28 weeks gestation]." *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 27 (7): 665–75.
- Marret, S., and P.-Y. Ancel. 2016. "[Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate]." *Journal De Gynécologie, Obstétrique Et Biologie De La Reproduction* 45 (10): 1418–33. doi:10.1016/j.jgyn.2016.09.028.
- Marret, S, V Zupan, P Gressens, H Lagercrantz, and P Evrard. 1998. "Les Leucomalacies Périventriculaires. I. Diagnostic, Séquelles et Neuroprotection." *Archives de Pédiatrie* 5 (5): 538–45. doi:10.1016/S0929-693X(99)80320-0.
- Marret, Stéphane, Pierre-Yves Ancel, Loïc Marpeau, Laetitia Marchand, Véronique Pierrat, Béatrice Larroque, Laurence Foix-L'Hélias, et al. 2007. "Neonatal and 5-Year

- Outcomes after Birth at 30-34 Weeks of Gestation." *Obstetrics and Gynecology* 110 (1): 72–80. doi:10.1097/01.AOG.0000267498.95402.bd.
- Martinelli, P., L. Sarno, G. M. Maruotti, and R. Paludetto. 2012. "Chorioamnionitis and Prematurity: A Critical Review." *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 25 (S4): 21–23. doi:10.3109/14767058.2012.714981.
- Matsuda, Yoshio, Tsuyomu Ikenoue, and Hisahiko Hokanishi. 1993. "Premature Rupture of the Membranes – Aggressive versus Conservative Approach: Effect of Tocolytic and Antibiotic Therapy." *Gynecologic and Obstetric Investigation* 36 (2): 102–7. doi:10.1159/000292605.
- McCaffrey, Daniel F., and Robert M. Bell. 2006. "Improved Hypothesis Testing for Coefficients in Generalized Estimating Equations with Small Samples of Clusters." *Statistics in Medicine* 25 (23): 4081–98. doi:10.1002/sim.2502.
- McGregor, James A., Janice I. French, Ruth Parker, Deborah Draper, Elisa Patterson, Ward Jones, Kyja Thorsgard, and John McFee. 1995. "Prevention of Premature Birth by Screening and Treatment for Common Genital Tract Infections: Results of a Prospective Controlled Evaluation." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 173 (1): 157–67. doi:10.1016/0002-9378(95)90184-1.
- McKenzie, F., B. K. Robinson, and B. Tucker Edmonds. 2016. "Do Maternal Characteristics Influence Maternal-fetal Medicine Physicians' Willingness to Intervene When Managing Perivable Deliveries?" *Journal of Perinatology* 36 (7): 522–28. doi:10.1038/jp.2016.15.
- Mehta, Rajeev, Shakuntala Nanjundaswamy, Susan Shen-Schwarz, and Anna Petrova. 2006. "Neonatal Morbidity and Placental Pathology." *Indian Journal of Pediatrics* 73 (1): 25–28.
- Melamed, Nir, Avi Ben-Haroush, Joseph Pardo, Rony Chen, Eran Hadar, Moshe Hod, and Yariv Yoge. 2011. "Expectant Management of Preterm Premature Rupture of Membranes: Is It All about Gestational Age?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 204 (1): 48.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.021.
- Melamed, Nir, Eran Hadar, Avi Ben-Haroush, Boris Kaplan, and Yariv Yoge. 2009. "Factors Affecting the Duration of the Latency Period in Preterm Premature Rupture of Membranes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 22 (11): 1051–56. doi:10.3109/14767050903019650.
- Menon, R., R. N. Taylor, and S. J. Fortunato. 2010. "Chorioamnionitis – A Complex Pathophysiologic Syndrome." *Placenta* 31 (2): 113–20. doi:10.1016/j.placenta.2009.11.012.
- Mercer, Brian M. 2003. "Preterm Premature Rupture of the Membranes." *Obstetrics and Gynecology* 101 (1): 178–93.
- Mercer, Brian M., Lisa G. Crocker, Nina M. Boe, and Baha M. Sibai. 1993. "Induction versus Expectant Management in Premature Rupture of the Membranes with Mature Amniotic Fluid at 32 to 36 Weeks: A Randomized Trial." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 169 (4): 775–82. doi:10.1016/0002-9378(93)90004-3.
- Mercer, Brian M., Robert L. Goldenberg, Paul J. Meis, Atef H. Moawad, Cynthia Shellhaas, Anita Das, M. Kathryn Menard, et al. 2000. "The Preterm Prediction Study: Prediction

- of Preterm Premature Rupture of Membranes through Clinical Findings and Ancillary Testing." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183 (3): 738–45. doi:10.1067/mob.2000.106766.
- Mercer, Brian, Cynthia Milluzzi, and Marc Collin. 2005. "Perivable Birth at 20 to 26 Weeks of Gestation: Proximate Causes, Previous Obstetric History and Recurrence Risk." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (3, Supplement): 1175–80. doi:10.1016/j.ajog.2005.05.040.
- Mingione, Matthew J., Eva K. Pressman, and James R. Woods. 2006. "Prevention of PPROM: Current and Future Strategies." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 19 (12): 783–89. doi:10.1080/14767050600967797.
- Mitha, Ayoub, Laurence Foix-L'Hélias, Catherine Arnaud, Stéphane Marret, Rachel Vieux, Yannick Aujard, Gérard Thiriez, et al. 2013. "Neonatal Infection and 5-Year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants." *Pediatrics* 132 (2): e372–380. doi:10.1542/peds.2012-3979.
- Mitra, Souvik, Dagfinn Aune, Christian P. Speer, and Ola Didrik Saugstad. 2014. "Chorioamnionitis as a Risk Factor for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Neonatology* 105 (3): 189–99. doi:10.1159/000357556.
- Moberg, L. J., T. J. Garite, and R. K. Freeman. 1984. "Fetal Heart Rate Patterns and Fetal Distress in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes." *Obstetrics and Gynecology* 64 (1): 60–64.
- Moore, Tamanna, Enid M Hennessy, Jonathan Myles, Samantha J Johnson, Elizabeth S Draper, Kate L Costeloe, and Neil Marlow. 2012. "Neurological and Developmental Outcome in Extremely Preterm Children Born in England in 1995 and 2006: The EPICure Studies." *The BMJ* 345 (December). doi:10.1136/bmj.e7961.
- Morales, W. J., S. R. Washington, and A. J. Lazar. 1987. "The Effect of Chorioamnionitis on Perinatal Outcome in Preterm Gestation." *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association* 7 (2): 105–10.
- Morales, Walter J., N. Donald Diebel, Arnold J. Lazar, and Deborah Zadrozny. 1986. "The Effect of Antenatal Dexamethasone Administration on the Prevention of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Gestations with Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 154 (3): 591–95. doi:10.1016/0002-9378(86)90607-1.
- Morris, Jonathan M, Christine L Roberts, Jennifer R Bowen, Jillian A Patterson, Diana M Bond, Charles S Algert, Jim G Thornton, and Caroline A Crowther. 2016. "Immediate Delivery Compared with Expectant Management after Preterm Pre-Labour Rupture of the Membranes close to Term (PPROMT Trial): A Randomised Controlled Trial." *The Lancet* 387 (10017): 444–52. doi:10.1016/S0140-6736(15)00724-2.
- Mueller-Heubach, E., D. N. Rubinstein, and S. S. Schwarz. 1990. "Histologic Chorioamnionitis and Preterm Delivery in Different Patient Populations." *Obstetrics and Gynecology* 75 (4): 622–26.
- Munson, L. A., A. Graham, B. J. Koos, and G. J. Valenzuela. 1985. "Is There a Need for Digital Examination in Patients with Spontaneous Rupture of the Membranes?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 153 (5): 562–63.
- Mura, Thibault, Jean-Charles Picaud, Béatrice Larroque, Florence Galtier, Stephane Marret, Jean-Christophe Roze, Patrick Truffert, et al. 2013. "Cognitive Impairment at Age 5

- Years in Very Preterm Infants Born Following Premature Rupture of Membranes." *The Journal of Pediatrics* 163 (2): 435–40. doi:10.1016/j.jpeds.2013.01.039.
- Murphy, D. J., and I. Z. MacKenzie. 1995. "The Mortality and Morbidity Associated with Umbilical Cord Prolapse." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 102 (10): 826–30.
- Musilova, Ivana, Radka Kutová, Lenka Pliskova, Martin Stepan, Ramkumar Menon, Bo Jacobsson, and Marian Kacerovsky. 2015. "Intraamniotic Inflammation in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes." *PLoS ONE* 10 (7). doi:10.1371/journal.pone.0133929.
- Myles, T. D., R. Espinoza, W. Meyer, and A. Bieniarz. 1997. "Preterm Premature Rupture of Membranes: Comparison between Twin and Singleton Gestations." *The Journal of Maternal-Fetal Medicine* 6 (3): 159–63. doi:10.1002/(SICI)1520-6661(199705/06)6:3<159::AID-MFM8>3.0.CO;2-K.
- Nadeau, Hugh C. G., Akila Subramaniam, and William W. Andrews. 2016. "Infection and Preterm Birth." *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, Prediction and prevention of preterm birth and its sequelae, 21 (2): 100–105. doi:10.1016/j.siny.2015.12.008.
- Naef, R. W., J. R. Allbert, E. L. Ross, B. M. Weber, R. W. Martin, and J. C. Morrison. 1998. "Premature Rupture of Membranes at 34 to 37 Weeks' Gestation: Aggressive versus Conservative Management." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178 (1 Pt 1): 126–30.
- Neerhof, Mark G., Carina Cravello, Elaine I. Haney, and Richard K. Silver. 1999. "Timing of Labor Induction after Premature Rupture of Membranes between 32 and 36 Weeks' Gestation." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180 (2): 349–52. doi:10.1016/S0002-9378(99)70212-7.
- Nelson, D. M., L. E. Stempel, and F. P. Zuspan. 1986. "Association of Prolonged, Preterm Premature Rupture of the Membranes and Abruptio Placentae." *The Journal of Reproductive Medicine* 31 (4): 249–53.
- Nelson, L H, R L Anderson, T M O'Shea, and M Swain. 1994. "Expectant Management of Preterm Premature Rupture of the Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 171 (2): 350-356; discussion 356-358.
- Neu, Josef, and W. Allan Walker. 2011. "Necrotizing Enterocolitis." *New England Journal of Medicine* 364 (3): 255–64. doi:10.1056/NEJMra1005408.
- Newman, R. B., R. L. Goldenberg, A. H. Moawad, J. D. Iams, P. J. Meis, A. Das, M. Miodovnik, et al. 2001. "Occupational Fatigue and Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184 (3): 438–46. doi:10.1067/mob.2001.110312.
- Nicaise C, Gire C, Fagianelli P, Debriere R, Thomachot L, d'Ercole C, and Boubli L. 2008. "Conséquences néonatales de la rupture prématuée des membranes entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée : à propos de 118 grossesses uniques." <http://www.em-premium.com/data/revues/03682315/00310008/747/>, September. <http://www.em-premium.com/article/114584/>.
- NICE. 2015. "Preterm Labour and Birth | Recommendations | Guidance and Guidelines | NICE." <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/recommendations>.

- NIH. 1994. "The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: The Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes." In . <https://consensus.nih.gov/1994/1994antenatalsteroidperinatal095html.htm>.
- NIH consensus statement. 2000. "Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses." In . <https://consensus.nih.gov/2000/2000AntenatalCorticosteroidsRevisted112PDF.pdf>.
- Nijman, Tobias A. J., Elvira O. G. van Vliet, Christiana A. Naaktgeboren, Katrien Oude Rengerink, Thomas S. de Lange, Caroline J. Bax, Kitty W. M. Bloemenkamp, et al. 2016. "Nifedipine versus Placebo in the Treatment of Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Randomized Controlled Trial: Assessment of Perinatal Outcome by Use of Tocolysis in Early labor—APOSTEL IV Trial." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 205 (October): 79–84. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.08.024.
- Nizard, Jacky, Antonella Cromi, Harry Molendijk, and Birgit Arabin. 2005. "Neonatal Outcome Following Prolonged Umbilical Cord Prolapse in Preterm Premature Rupture of Membranes." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 112 (6): 833–36. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00603.x.
- Ofman, Gaston, Natalia Vasco, and Joseph B. Cantey. 2016. "Risk of Early-Onset Sepsis Following Preterm, Prolonged Rupture of Membranes with or without Chorioamnionitis." *American Journal of Perinatology* 33 (04): 339–42. doi:10.1055/s-0035-1556758.
- Ogunyemi, D., M. Murillo, U. Jackson, N. Hunter, and B. Alperson. 2003. "The Relationship between Placental Histopathology Findings and Perinatal Outcome in Preterm Infants." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 13 (2): 102–9. doi:10.1080/jmf.13.2.102.109.
- Oh, Kyung Joon, Sun Min Kim, Joon-Seok Hong, Eli Maymon, Offer Erez, Bogdan Panaiteescu, Nardhy Gomez-Lopez, Roberto Romero, and Bo Hyun Yoon. 2017. "Twenty-Four Percent of Patients with Clinical Chorioamnionitis in Preterm Gestations Have No Evidence of Either Culture-Proven Intraamniotic Infection or Intraamniotic Inflammation." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 216 (6): 604.e1–604.e11. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.035.
- Ophthalmology, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on, American Academy Of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus, and American Association of Certified Orthoptists. 2013. "Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity." *Pediatrics* 131 (1): 189–95. doi:10.1542/peds.2012-2996.
- Osmanağaoğlu, Mehmet A., Sevilay Unal, and Hasan Bozkaya. 2005. "Chorioamnionitis Risk and Neonatal Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 271 (1): 33–39. doi:10.1007/s00404-004-0644-8.
- O'Callaghan, Michael E., Alastair H. MacLennan, Catherine S. Gibson, Gai L. McMichael, Eric A. Haan, Jessica L. Broadbent, Paul N. Goldwater, and Gustaaf A. Dekker. 2011. "Epidemiologic Associations With Cerebral Palsy:" *Obstetrics & Gynecology* 118 (3): 576–82. doi:10.1097/AOG.0b013e31822ad2dc.
- Packard, Roger Everett, and Awathif Dhanya Mackeen. 2015. "Labor Induction in the Patient with Preterm Premature Rupture of Membranes." *Seminars in Perinatology, Induction of Labor*, 39 (6): 495–500. doi:10.1053/j.semperi.2015.07.015.

- Palacio, Montse, Maritta Kühnert, Richard Berger, Cindy L Larios, and Louis Marcellin. 2014. "Meta-Analysis of Studies on Biochemical Marker Tests for the Diagnosis of Premature Rupture of Membranes: Comparison of Performance Indexes." *BMC Pregnancy and Childbirth* 14 (May): 183. doi:10.1186/1471-2393-14-183.
- Papile, Lu-Ann, Jerome Burstein, Rochelle Burstein, and Herbert Koffler. 1978. "Incidence and Evolution of Subependymal and Intraventricular Hemorrhage: A Study of Infants with Birth Weights Less than 1,500 Gm." *The Journal of Pediatrics* 92 (4): 529–34. doi:10.1016/S0022-3476(78)80282-0.
- Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, and et al. 2014. "Chorioamnionitis and Early Childhood Outcomes among Extremely Low-Gestational-Age Neonates." *JAMA Pediatrics* 168 (2): 137–47. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4248.
- Park, Jeong Woo, Kyo Hoon Park, and Eun Young Jung. 2017. "Clinical Significance of Histologic Chorioamnionitis with a Negative Amniotic Fluid Culture in Patients with Preterm Labor and Premature Membrane Rupture." *PLOS ONE* 12 (3): e0173312. doi:10.1371/journal.pone.0173312.
- Park, Joong Shin, Bo Hyun Yoon, Roberto Romero, Jeong Bin Moon, Soo-Young Oh, Ju Cheol Kim, and Jong Kwan Jun. 2001. "The Relationship between Oligohydramnios and the Onset of Preterm Labor in Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184 (3): 459–62. doi:10.1067/mob.2001.109398.
- Parry, Samuel, and Jerome F. Strauss. 1998. "Premature Rupture of the Fetal Membranes." *New England Journal of Medicine* 338 (10): 663–70. doi:10.1056/NEJM199803053381006.
- Pasquier, J.-C., and M. Doret. 2008. "Les complications et la surveillance pendant la période de latence après une rupture prématuée des membranes avant terme : mise au point." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37 (6): 568–78. doi:10.1016/j.jgyn.2007.11.031.
- Pasquier, Jean-Charles, Emmanuel Bujold, Muriel Rabilloud, Jean-Charles Picaud, René Ecochard, Olivier Claris, Stephanie Moret, and Georges Mellier. 2007. "Effect of Latency Period after Premature Rupture of Membranes on 2 Years Infant Mortality (DOMINOS Study)." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 135 (1): 21–27. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.10.020.
- Pasquier, Jean-Charles, Muriel Rabilloud, Jean-Charles Picaud, Olivier Claris, René Ecochard, Stephanie Moret, and Georges Mellier. 2008. "Modeling the Duration of the Latency Period after Preterm Premature Rupture of the Membranes according to Maternal and Pregnancy Characteristics: DOMINOS Study." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 139 (2): 157–63. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.12.017.
- Pasquier, Jean-Charles, Muriel Rabilloud, Jean-Charles Picaud, René Ecochard, Olivier Claris, Pascal Gaucherand, Frédéric Collet, Pierre Chabert, and Georges Mellier. 2005. "A Prospective Population-Based Study of 598 Cases of PPROM between 24 and 34 Weeks' Gestation: Description, Management, and Mortality (DOMINOS Cohort)." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 121 (2): 164–70. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.12.015.

- Patel, Ravi M., Sarah Kandefer, Michele C. Walsh, Edward F. Bell, Waldemar A. Carlo, Abbot R. Laptook, Pablo J. Sánchez, et al. 2015. "Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011." *New England Journal of Medicine* 372 (4): 331–40. doi:10.1056/NEJMoa1403489.
- Pattinson, R C, J D Makin, M Funk, S D Delpot, A P Macdonald, K Norman, G Kirsten, et al. 1999. "The Use of Dexamethasone in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes--a Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial. Dexiprom Study Group." *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 89 (8): 865–70.
- Peaceman, AM, Lai Y, Rouse Dj, Spong Cy, Mercer Bm, Varner Mw, Thorp Jm, et al. 2015. "Length of Latency with Preterm Premature Rupture of Membranes before 32 Weeks' Gestation., Length of Latency with Preterm Premature Rupture of Membranes before 32 Weeks' Gestation." *American Journal of Perinatology, American Journal of Perinatology* 32, 32 (1, 1): 57, 57–62. doi:10.1055/s-0034-1373846, 10.1055/s-0034-1373846.
- Pereira, Leonardo, Rebecca Gould, Jacquelyn Pelham, and Jay Goldberg. 2005. "Correlation between Visual Examination of the Cervix and Digital Examination." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 17 (3): 223–27. doi:10.1080/14767050500073522.
- Phelan, J. P., M. O. Ahn, C. V. Smith, S. E. Rutherford, and E. Anderson. 1987. "Amniotic Fluid Index Measurements during Pregnancy." *The Journal of Reproductive Medicine* 32 (8): 601–4.
- Phibbs, Ciaran S., Laurence C. Baker, Aaron B. Caughey, Beate Danielsen, Susan K. Schmitt, and Roderic H. Phibbs. 2007. "Level and Volume of Neonatal Intensive Care and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants." *New England Journal of Medicine* 356 (21): 2165–75. doi:10.1056/NEJMsa065029.
- Phupong, Vorapong, and Lalita Kulmala. 2015. "Factors Associated with Latency Period in Preterm Prelabor Rupture of Membranes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, October, 1–4. doi:10.3109/14767058.2015.1095884.
- Pierrat, Véronique, Laetitia Marchand-Martin, Catherine Arnaud, Monique Kaminski, Matthieu Resche-Rigon, Cécile Lebeaux, Florence Bodeau-Livinec, et al. 2017. "Neurodevelopmental Outcome at 2 Years for Preterm Children Born at 22 to 34 Weeks' Gestation in France in 2011: The EPIPAGE-2 Cohort Study." *BMJ : British Medical Journal*.
- Polam, Sharadha, Anne Koons, Mujahid Anwar, Susan Shen-Schwarz, and Thomas Hegyi. 2005. "Effect of Chorioamnionitis on Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants." *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 159 (11): 1032–35. doi:10.1001/archpedi.159.11.1032.
- Quantin, C, J Cottenet, A Vuagnat, C Prunet, MC Mouquet, J Fresson, and B Blondel. 2014. "Qualité Des Données Périnatales Issues Du PMSI : Comparaison Avec L'état Civil et L'enquête Nationale Périnatale 2010." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, no. 43(9) (November): 680–90. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.004.

- Qublan, H. S., H. Y. Malkawi, M. S. Hiasat, I. M. Hindawi, M. I. Al-Taani, S. A. Abu-Khait, and J. F. Al-Maaitah. 2001. "The Effect of Antenatal Corticosteroid Therapy on Pregnancies Complicated by Premature Rupture of Membranes." *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 28 (3): 183–86.
- Quinn, P. A., J. Butany, J. Taylor, and W. Hannah. 1987. "Chorioamnionitis: Its Association with Pregnancy Outcome and Microbial Infection." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 156 (2): 379–87.
- Ramsey, Patrick S., Joelle M. Lieman, Cynthia G. Brumfield, and Waldemar Carlo. 2005. "Chorioamnionitis Increases Neonatal Morbidity in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 192 (4): 1162–66. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.035.
- Ramsey, Patrick S., Francis S. Nuthalapaty, George Lu, Susan Ramin, Elizabeth S. Nuthalapaty, and Kirk D. Ramin. 2004. "Contemporary Management of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): A Survey of Maternal-Fetal Medicine Providers." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191 (4): 1497–1502. doi:10.1016/j.ajog.2004.08.005.
- RCOG. 2016. "Preterm Prelabour Rupture of Membranes (Green-Top Guideline No. 44)." Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Accessed January 6. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg44/>.
- Redline, Raymond W. 2015. "The Clinical Implications of Placental Diagnoses." *Seminars in Perinatology*, Perinatal Pathology, 39 (1): 2–8. doi:10.1053/j.semperi.2014.10.002.
- Roberts, Devender, Julie Brown, Nancy Medley, and Stuart R Dalziel. 2017. "Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3.
- Roberts, Devender, and Stuart R Dalziel. 2006. "Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub2/abstract>.
- Robertson, P. A., S. H. Sniderman, R. K. Laros, R. Cowan, D. Heilbron, R. L. Goldenberg, J. D. Iams, and R. K. Creasy. 1992. "Neonatal Morbidity according to Gestational Age and Birth Weight from Five Tertiary Care Centers in the United States, 1983 through 1986." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 166 (6 Pt 1): 1629–1641; discussion 1641–1645.
- Rocha, Gustavo, Elisa Proença, Conceição Quintas, Teresa Rodrigues, and Hercília Guimarães. 2007. "Chorioamnionitis and Brain Damage in the Preterm Newborn." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 20 (10): 745–49. doi:10.1080/14767050701580515.
- Rodríguez-Trujillo, Adriano, Teresa Cobo, Irene Vives, Jordi Bosch, Marian Kacerovsky, David E. Posadas, Martina A. Ángeles, Eduard Gratacós, Bo Jacobsson, and Montse Palacio. 2016. "Gestational Age Is More Important for Short-term Neonatal Outcome than Microbial Invasion of the Amniotic Cavity or Intra-amniotic Inflammation in Preterm Prelabor Rupture of Membranes." *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 95 (8): 926–33. doi:10.1111/aogs.12905.

- Romero, R, J Espinoza, Jp Kusanovic, F Gotsch, S Hassan, O Erez, T Chaiworapongsa, and M Mazor. 2006. "The Preterm Parturition Syndrome." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 113 (December): 17–42. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
- Romero, R., R. Quintero, E. Oyarzun, Y. K. Wu, V. Sabo, M. Mazor, and J. C. Hobbins. 1988. "Intraamniotic Infection and the Onset of Labor in Preterm Premature Rupture of the Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 159 (3): 661–66.
- Romero, R., B. H. Yoon, M. Mazor, R. Gomez, R. Gonzalez, M. P. Diamond, P. Baumann, H. Araneda, J. S. Kenney, and D. B. Cotton. 1993. "A Comparative Study of the Diagnostic Performance of Amniotic Fluid Glucose, White Blood Cell Count, Interleukin-6, and Gram Stain in the Detection of Microbial Invasion in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 169 (4): 839–51.
- Romero, Roberto, Sudhansu K. Dey, and Susan J. Fisher. 2014. "Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes." *Science (New York, N.Y.)* 345 (6198): 760–65. doi:10.1126/science.1251816.
- Romero, Roberto, Jimmy Espinoza, Luís F. Gonçalves, Juan Pedro Kusanovic, Lara A. Friel, and Jyh Kae Nien. 2006. "Inflammation in Preterm and Term Labour and Delivery." *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, Inflammation and Perinatal Disease*, 11 (5): 317–26. doi:10.1016/j.siny.2006.05.001.
- Romero, Roberto, Ricardo Gómez, Tinnakorn Chaiworapongsa, Giancarlo Conoscenti, Ju Cheol Kim, and Yeon Mee Kim. 2001. "The Role of Infection in Preterm Labour and Delivery." *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 15 (July): 41–56. doi:10.1046/j.1365-3016.2001.00007.x.
- Romero, Roberto, Jezid Miranda, Piya Chaemsathong, Tinnakorn Chaiworapongsa, Juan P. Kusanovic, Zhong Dong, Ahmed I. Ahmed, et al. 2015. "Sterile and Microbial-Associated Intra-Amniotic Inflammation in Preterm Prelabor Rupture of Membranes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 28 (12): 1394. doi:10.3109/14767058.2014.958463.
- Rouse, Dwight J., Deborah G. Hirtz, Elizabeth Thom, Michael W. Varner, Catherine Y. Spong, Brian M. Mercer, Jay D. Iams, et al. 2008. "A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy." *New England Journal of Medicine* 359 (9): 895–905. doi:10.1056/NEJMoa0801187.
- Rovira, Nuria, Ana Alarcon, Martí Iriondo, Margarita Ibañez, Pilar Poo, Victoria Cusi, Thais Agut, Africa Pertierra, and Xavier Krauel. 2011. "Impact of Histological Chorioamnionitis, Funisitis and Clinical Chorioamnionitis on Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants." *Early Human Development* 87 (4): 253–57. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.024.
- Rozé, Jean-Christophe, Gilles Cambonie, Laetitia Marchand-Martin, Veronique Gournay, Xavier Durrmeyer, Mélanie Durox, Laurent Storme, Raphael Porcher, Pierre-Yves Ancel, and Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. 2015. "Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants." *JAMA* 313 (24): 2441–48. doi:10.1001/jama.2015.6734.

- Rysavy, Matthew A., Lei Li, Edward F. Bell, Abhik Das, Susan R. Hintz, Barbara J. Stoll, Betty R. Vohr, et al. 2015. "Between-Hospital Variation in Treatment and Outcomes in Extremely Preterm Infants." *New England Journal of Medicine* 372 (19): 1801–11. doi:10.1056/NEJMoa1410689.
- Rysavy, Matthew A., Neil Marlow, Lex W. Doyle, Jon E. Tyson, Frederik Serenius, Jay D. Iams, Barbara J. Stoll, Keith J. Barrington, and Edward F. Bell. 2016. "Reporting Outcomes of Extremely Preterm Births." *Pediatrics* 138 (3): e20160689. doi:10.1542/peds.2016-0689.
- Saigal, Saroj, and Lex W Doyle. 2008. "An Overview of Mortality and Sequelae of Preterm Birth from Infancy to Adulthood." *The Lancet* 371 (9608): 261–69. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1.
- Salafia, C. M., V. K. Minior, T. S. Rosenkrantz, J. C. Pezzullo, E. J. Popek, W. Cusick, and A. M. Vintzileos. 1995. "Maternal, Placental, and Neonatal Associations with Early Germinal Matrix/Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 32 Weeks' Gestation." *American Journal of Perinatology* 12 (6): 429–36. doi:10.1055/s-2007-994514.
- Salas, Ariel A., Ona M. Faye-Petersen, Brian Sims, Myriam Peralta-Carcelen, Stephanie D. Reilly, Gerald McGwin, Waldemar A. Carlo, and Namasivayam Ambalavanan. 2013. "Histological Characteristics of the Fetal Inflammatory Response Associated with Neurodevelopmental Impairment and Death in Extremely Preterm Infants." *The Journal of Pediatrics* 163 (3): 652–657.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2013.03.081.
- Sanharawi, M. El, and F. Naudet. 2013. "Comprendre la régression logistique." [/data/revues/01815512/v36i8/S0181551213002490/](http://data.revues.org/01815512/v36i8/S0181551213002490/), May. <http://www.em-consulte.com/en/article/842576>.
- Sarkar, Subrata, Cynthia Kaplan, Thomas E. Wiswell, and Alan R. Spitzer. 2005. "Histological Chorioamnionitis and the Risk of Early Intraventricular Hemorrhage in Infants Born < or =28 Weeks Gestation." *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association* 25 (12): 749–52. doi:10.1038/sj.jp.7211399.
- Sato, Miho, Shigeru Nishimaki, Shumpei Yokota, Kazuo Seki, Haruko Horiguchi, Hiromi An, Fumihiro Ishida, Shujiro Fujita, Kota Ao, and Haruko Yatake. 2011. "Severity of Chorioamnionitis and Neonatal Outcome." *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 37 (10): 1313–19. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01519.x.
- Savitz, D. A., C. V. Ananth, E. R. Luther, and J. M. Thorp. 1997. "Influence of Gestational Age on the Time from Spontaneous Rupture of the Chorioamniotic Membranes to the Onset of Labor." *American Journal of Perinatology* 14 (3): 129–33. doi:10.1055/s-2007-994112.
- Schaaf, Jm, Bwj Mol, A Abu-Hanna, and Acj Ravelli. 2011. "Trends in Preterm Birth: Singleton and Multiple Pregnancies in the Netherlands, 2000–2007." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 118 (10): 1196–1204. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03010.x.
- Schlappbach, Luregn J., Maude Aebscher, Mark Adams, Giancarlo Natalucci, Jan Bonhoeffer, Philipp Latzin, Mathias Nelle, Hans Ulrich Bucher, Beatrice Latal, and the Swiss Neonatal Network and Follow-Up Group. 2011. "Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants." *Pediatrics* 128 (2): e348–57. doi:10.1542/peds.2010-3338.

- Schmidt, Barbara, Elizabeth V. Asztalos, Robin S. Roberts, Charlene M. T. Robertson, Reginald S. Sauve, Michael F. Whitfield, and for the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. 2003. "Impact of Bronchopulmonary Dysplasia, Brain Injury, and Severe Retinopathy on the Outcome of Extremely Low-Birth-Weight Infants at 18 Months: Results From the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms." *JAMA* 289 (9): 1124–29. doi:10.1001/jama.289.9.1124.
- Schmitz, Thomas. 2016. "[Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration]." *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction* 45 (10): 1399–1417. doi:10.1016/j.jgyn.2016.09.008.
- Schucker, Jodi L., and Brian M. Mercer. 1996. "Midtrimester Premature Rupture of the Membranes." *Seminars in Perinatology*, Premature Rupture of the Membranes, 20 (5): 389–400. doi:10.1016/S0146-0005(96)80006-1.
- Segel, Sally Y, Annette M Miles, Bonnie Clothier, Samuel Parry, and George A Macones. 2003. "Duration of Antibiotic Therapy after Preterm Premature Rupture of Fetal Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (3): 799–802. doi:10.1067/S0002-9378(03)00765-8.
- Sentilhes, Loïc, Marie-Victoire Sénat, Pierre-Yves Ancel, Elie Azria, Guillaume Benoist, Julie Blanc, Gilles Brabant, et al. 2017. "Prevention of Spontaneous Preterm Birth: Guidelines for Clinical Practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 210 (March): 217–24. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.12.035.
- Serenius, Fredrik, Mats Blennow, Karel Maršál, Gunnar Sjörs, Karin Källen, and for the EXPRESS Study Group. 2015. "Intensity of Perinatal Care for Extremely Preterm Infants: Outcomes at 2.5 Years." *Pediatrics* 135 (5): e1163–72. doi:10.1542/peds.2014-2988.
- Shah, Birju A., and James F. Padbury. 2014. "Neonatal Sepsis." *Virulence* 5 (1): 170–78. doi:10.4161/viru.26906.
- Sharp, Gemma C, Sarah J Stock, and Jane E Norman. 2014. "Fetal Assessment Methods for Improving Neonatal and Maternal Outcomes in Preterm Prelabour Rupture of Membranes." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD010209.pub2.
- Shatrov, Jobe G., Samuel C. M. Birch, Lawrence T. Lam, Julie A. Quinlivan, Sarah McIntyre, and George L. Mendz. 2010. "Chorioamnionitis and Cerebral Palsy: A Meta-Analysis." *Obstetrics & Gynecology* 116 (2): 387–92. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e90046.
- Shi, Zhongjie, Lin Ma, Kehuan Luo, Monika Bajaj, Sanjay Chawla, Girija Natarajan, Henrik Hagberg, and Sidhartha Tan. 2017. "Chorioamnionitis in the Development of Cerebral Palsy: A Meta-Analysis and Systematic Review." *Pediatrics* 139 (6): e20163781. doi:10.1542/peds.2016-3781.
- Shim, Soon-Sup, Roberto Romero, Joon-Seok Hong, Chan-Wook Park, Jong Kwan Jun, Beyong Il Kim, and Bo Hyun Yoon. 2004. "Clinical Significance of Intra-Amniotic Inflammation in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191 (4): 1339–45. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.085.
- Shulhan, Jocelyn, Bryan Dicken, Lisa Hartling, and Bodil Mk Larsen. 2017. "Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different

- Types of Enteral Nutrition Products." *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)* 8 (1): 80–91. doi:10.3945/an.116.013193.
- Siega-Riz, Anna Maria, Joanne H. E Promislow, David A Savitz, John M Thorp Jr., and Thad McDonald. 2003. "Vitamin C Intake and the Risk of Preterm Delivery." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (2): 519–25. doi:10.1067/S0002-9378(03)00363-6.
- Simhan, Hyagriv N., and Timothy P. Canavan. 2005. "Preterm Premature Rupture of Membranes: Diagnosis, Evaluation and Management Strategies." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 112 (March): 32–37. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00582.x.
- Singer, Mervyn, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djillali Annane, Michael Bauer, Rinaldo Bellomo, et al. 2016. "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* 315 (8): 801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- Slattery MM, and Morrison JJ. 2002. "Preterm Delivery," sec. 360.
- Smith, C. V., J. Greenspoon, J. P. Phelan, and L. D. Platt. 1987. "Clinical Utility of the Nonstress Test in the Conservative Management of Women with Preterm Spontaneous Premature Rupture of the Membranes." *The Journal of Reproductive Medicine* 32 (1): 1–4.
- Smith, Lucy K., Beatrice Blondel, Patrick Van Reempts, Elizabeth S. Draper, Bradley N. Manktelow, Henrique Barros, Marina Cuttini, and Jennifer Zeitlin. 2017. "Variability in the Management and Outcomes of Extremely Preterm Births across Five European Countries: A Population-Based Cohort Study." *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, February, fetalneonatal-2016-312100. doi:10.1136/archdischild-2016-312100.
- Soraisham, A. S., C. Trevenen, S. Wood, N. Singhal, and R. Sauve. 2013. "Histological Chorioamnionitis and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants." *Journal of Perinatology* 33 (1): 70–75. doi:10.1038/jp.2012.49.
- Soraisham, Amuchou S., Nalini Singhal, Douglas D. McMillan, Reg S. Sauve, and Shoo K. Lee. 2009. "A Multicenter Study on the Clinical Outcome of Chorioamnionitis in Preterm Infants." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 200 (4): 372.e1-372.e6. doi:10.1016/j.ajog.2008.11.034.
- Speer, Christian P. 2003. "Inflammation and Bronchopulmonary Dysplasia." *Seminars in Neonatology*, Bronchopulmonary Dysplasia, 8 (1): 29–38. doi:10.1016/S1084-2756(02)00190-2.
- Spittle, Alicia, Jane Orton, Peter J Anderson, Roslyn Boyd, and Lex W Doyle. 2015. "Early Developmental Intervention Programmes Provided Post Hospital Discharge to Prevent Motor and Cognitive Impairment in Preterm Infants." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD005495.pub4.
- Sterne, Jonathan A C, Ian R White, John B Carlin, Michael Spratt, Patrick Royston, Michael G Kenward, Angela M Wood, and James R Carpenter. 2009. "Multiple Imputation for Missing Data in Epidemiological and Clinical Research: Potential and Pitfalls." *BMJ : British Medical Journal* 338. doi:10.1136/bmj.b2393.

- Stoll, Barbara J., Nellie I. Hansen, Ira Adams-Chapman, Avroy A. Fanaroff, Susan R. Hintz, Betty Vohr, Rosemary D. Higgins, and for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 2004. "Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection." *JAMA* 292 (19): 2357–65. doi:10.1001/jama.292.19.2357.
- Stoll, Barbara J., Nellie I. Hansen, Edward F. Bell, Seetha Shankaran, Abbot R. Laptook, Michele C. Walsh, Ellen C. Hale, et al. 2010. "Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics* 126 (3): 443–56. doi:10.1542/peds.2009-2959.
- Storme, L., T. Rakza, V. Houfflin-Debarge, P. Dufour, A. Bouissou, D. Subtil, and P. Deruelle. 2007. "Physiopathologie Des Conséquences Respiratoires Néonatales de La Rupture Prématûrée Des Membranes : Application À La Prise En Charge Néonatale." *Archives de Pédiatrie* 14 (January): S42–48. doi:10.1016/S0929-693X(07)80010-8.
- Strunk, Tobias, Dorota Doherty, Angela Jacques MBiostat, Karen Simmer, Peter Richmond, Rolland Kohan, Adrian Charles, and David Burgner. 2012. "Histologic Chorioamnionitis Is Associated With Reduced Risk of Late-Onset Sepsis in Preterm Infants." *Pediatrics* 129 (1): e134–41. doi:10.1542/peds.2010-3493.
- Strunk, Tobias, Terrie Inder, Xiaoyang Wang, David Burgner, Carina Mallard, and Ofer Levy. 2014. "Infection-Induced Inflammation and Cerebral Injury in Preterm Infants." *The Lancet Infectious Diseases* 14 (8): 751–62. doi:10.1016/S1473-3099(14)70710-8.
- Subramaniam, Akila, Sue S. Cliver, Stephanie Smeltzer, Alan T. Tita, and Luisa L. Wetta. 2016. "Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): Outcomes of Delivery at 32°/7 –336/7 Weeks after Confirmed Fetal Lung Maturity (FLM) versus Expectant Management until 34°/7 Weeks." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29 (12): 1895–99. doi:10.3109/14767058.2015.1074996.
- Subtil, D., P. Truffert, J. P. Lucot, F. Massoni, P. Dufour, and F. Puech. 1999. "[Managing premature rupture of the membranes before 24 weeks]." *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction* 28 (7): 642–49.
- Tan, Zachary, CheeFoong Chong, Brian Darlow, and Shuan Dai. 2015. "Visual Impairment due to Retinopathy of Prematurity (ROP) in New Zealand: A 22-Year Review." *British Journal of Ophthalmology* 99 (6): 801–6. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305913.
- Taylor, J., and T. J. Garite. 1984. "Premature Rupture of Membranes before Fetal Viability." *Obstetrics and Gynecology* 64 (5): 615–20.
- Teeffelen, Augustinus S. P. van, David P. van der Ham, Swan G. Oei, Martina M. Porath, Christine Willekes, and Ben W. J. Mol. 2010. "The Accuracy of Clinical Parameters in the Prediction of Perinatal Pulmonary Hypoplasia Secondary to Midtrimester Prelabour Rupture of Fetal Membranes: A Meta-Analysis." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 148 (1): 3–12. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.10.001.
- Test, Gidon, Amalia Levy, Arnon Wiznitzer, Moshe Mazor, Gershon Holcberg, Alexander Zlotnik, and Eyal Sheiner. 2011. "Factors Affecting the Latency Period in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 283 (4): 707–10. doi:10.1007/s00404-010-1448-7.
- Teune, Margreet J., Sabine Bakhuizen, Cynthia Gyamfi Bannerman, Brent C. Opmeer, Anton H. van Kaam, Aleid G. van Wassenaer, Jonathan M. Morris, and Ben Willen J. Mol.

2011. "A Systematic Review of Severe Morbidity in Infants Born Late Preterm." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 205 (4): 374.e1-374.e9. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.015.
- The antenatal magnesium sulfate for neuroprotection guideline development panel. 2010. "Antenatal Magnesium prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child: National Clinical Practice Guideline." Adelaide: The University of Adelaide.
<https://www.adelaide.edu.au/arch/antenatalMagnesiumSulphateGuidlines.pdf>.
- Tita, Alan T. N., and William W. Andrews. 2010. "Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis." *Clinics in Perinatology* 37 (2): 339. doi:10.1016/j.clp.2010.02.003.
- Tomlinson, Mark W., Joseph W. Kaempf, Linda A. Ferguson, and Valerie T. Stewart. 2010. "Caring for the Pregnant Woman Presenting at Perivable Gestation: Acknowledging the Ambiguity and Uncertainty." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 202 (6): 529.e1-529.e6. doi:10.1016/j.ajog.2009.10.858.
- Torchin, Héloïse, Elsa Lorthe, François Goffinet, Gilles Kayem, Damien Subtil, Patrick Truffert, Louise Devisme, Valérie Benhammou, Pierre-Henri Jarreau, and Pierre-Yves Ancel. 2017. "Histologic Chorioamnionitis and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: The Epidemiologic Study on Low Gestational Ages 2 Cohort." *The Journal of Pediatrics* 187 (August): 98–104.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.019.
- Tsiartas, Panagiotis, Marian Kacerovsky, Ivana Musilova, Helena Hornychova, Teresa Cobo, Karin Sävman, and Bo Jacobsson. 2013. "The Association between Histological Chorioamnionitis, Funisitis and Neonatal Outcome in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 26 (13): 1332–36. doi:10.3109/14767058.2013.784741.
- Tucker Edmonds, B., F. McKenzie, V. Farrow, G. Raglan, and J. Schulkin. 2015. "A National Survey of Obstetricians' Attitudes toward and Practice of Perivable Intervention." *Journal of Perinatology* 35 (5): 338–43. doi:10.1038/jp.2014.201.
- Tucker Edmonds, Brownsyne, Sarah Krasny, Sindhu Srinivas, and Judy Shea. 2012. "Obstetric Decision-Making and Counseling at the Limits of Viability." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 206 (3): 248.e1-248.e5. doi:10.1016/j.ajog.2011.11.011.
- Tucker, Lisa, Charles Hoff, Keith Peevy, Brian Brost, Scherri Holland, and Byron C. Calhoun. 1995. "The Effects of Antenatal Steroid Use in Premature Rupture of Membranes." *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 35 (4): 390–92. doi:10.1111/j.1479-828X.1995.tb02149.x.
- Vander Haar, Emilie, and Cynthia Gyamfi-Bannerman. 2016. "Chorioamnionitis and Neurocognitive Development at Age 2 Years." *Obstetrics and Gynecology* 127 (3): 437–41. doi:10.1097/AOG.0000000000001295.
- Vergani, P., L. Patanè, P. Doria, C. Borroni, A. Cappellini, J. C. Pezzullo, and A. Ghidini. 2000. "Risk Factors for Neonatal Intraventricular Haemorrhage in Spontaneous Prematurity at 32 Weeks Gestation or Less." *Placenta* 21 (4): 402–7. doi:10.1053/plac.1999.0499.
- Verma, R. P. 1995. "Respiratory Distress Syndrome of the Newborn Infant." *Obstetrical & Gynecological Survey* 50 (7): 542–55.
- Vermillion, Stephen T., and Austin M. Kooba. 2000. "Amniotic Fluid Index Values after Preterm Premature Rupture of the Membranes and Subsequent Perinatal Infection."

American Journal of Obstetrics and Gynecology 183 (2): 271–76.
doi:10.1067/mob.2000.107653.

- Verspyck, E., T. Landman, and L. Marpeau. 1999. “[Diagnostic methods and prognostic criteria in the case of premature rupture of the membranes (except the markers of infection).]” *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction* 28 (7): 626–34.
- Vidaeff, Alex C., and Susan M. Ramin. 2011. “Antenatal Corticosteroids after Preterm Premature Rupture of Membranes.” *Clinical Obstetrics and Gynecology* 54 (2): 337–43. doi:10.1097/GRF.0b013e318217d85b.
- Vintzileos, A. M., W. A. Campbell, D. J. Nochimson, and P. J. Weinbaum. 1985. “Degree of Oligohydramnios and Pregnancy Outcome in Patients with Premature Rupture of the Membranes.” *Obstetrics and Gynecology* 66 (2): 162–67.
- Vintzileos, Anthony M., Winston A. Campbell, David J. Nochimson, and Paul J. Weinbaum. 1987. “Preterm Premature Rupture of the Membranes: A Risk Factor for the Development of Abruptio Placentae.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 156 (5): 1235–38. doi:10.1016/0002-9378(87)90153-0.
- Viscardi, Rose M., Catherine K. Muhamuza, Andres Rodriguez, Karen D. Fairchild, Chen-Chih J. Sun, George W. Gross, Andrew B. Campbell, P. David Wilson, Lisa Hester, and Jeffrey D. Hasday. 2004. “Inflammatory Markers in Intrauterine and Fetal Blood and Cerebrospinal Fluid Compartments Are Associated with Adverse Pulmonary and Neurologic Outcomes in Preterm Infants.” *Pediatric Research* 55 (6): 1009–17. doi:10.1203/01.pdr.0000127015.60185.8a.
- Vliet, Elvira O. G. van, Jorrit F. de Kieviet, Jaap Oosterlaan, and Ruurd M. van Elburg. 2013. “Perinatal Infections and Neurodevelopmental Outcome in Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants: A Meta-Analysis.” *JAMA Pediatrics* 167 (7): 662–68. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.1199.
- Vohr, Betty R., Linda L. Wright, Anna M. Dusick, Lisa Mele, Joel Verter, Jean J. Steichen, Neal P. Simon, et al. 2000. “Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994.” *Pediatrics* 105 (6): 1216–26. doi:10.1542/peds.105.6.1216.
- Volpe, Joseph J. 2009. “Brain Injury in Premature Infants: A Complex Amalgam of Destructive and Developmental Disturbances.” *The Lancet Neurology* 8 (1): 110–24. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
- Waal, Cornelia G. de, Nynke Weisglas-Kuperus, Johannes B. van Goudoever, and Frans J Walther. 2012. “Mortality, Neonatal Morbidity and Two Year Follow-Up of Extremely Preterm Infants Born in the Netherlands in 2007.” *PLoS ONE* 7 (7). doi:10.1371/journal.pone.0041302.
- Wagner, Philipp, Jiri Sonek, Stefanie Mayr, Harald Abele, Rangmar Goelz, Markus Hoopmann, and Karl Oliver Kagan. 2016. “Outcome of Pregnancies with Spontaneous PPROM before 24 + 0 Weeks’ Gestation.” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 203 (August): 121–26. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.05.018.

- Walker, M. W., A. H. Picklesimer, R. H. Clark, A. R. Spitzer, and T. J. Garite. 2014. "Impact of Duration of Rupture of Membranes on Outcomes of Premature Infants." *Journal of Perinatology*, April. doi:10.1038/jp.2014.73.
- Waters, Thaddeus P., and Brian M. Mercer. 2009. "The Management of Preterm Premature Rupture of the Membranes near the Limit of Fetal Viability." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 201 (3): 230–40. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.049.
- Watterberg, Kristi L., Laurence M. Demers, Susan M. Scott, and Shirley Murphy. 1996. "Chorioamnionitis and Early Lung Inflammation in Infants in Whom Bronchopulmonary Dysplasia Develops." *Pediatrics* 97 (2): 210–15.
- Weiner, Carl P., Kate Renk, and Marie Klugman. 1988. "The Therapeutic Efficacy and Cost-Effectiveness of Aggressive Tocolysis for Premature Labor Associated with Premature Rupture of the Membranes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 159 (1): 216–22. doi:10.1016/0002-9378(88)90524-8.
- White, Ian R., Patrick Royston, and Angela M. Wood. 2011. "Multiple Imputation Using Chained Equations: Issues and Guidance for Practice." *Statistics in Medicine* 30 (4): 377–99. doi:10.1002/sim.4067.
- WHO. 2017. "ICD-10 Version:2016." Accessed August 14. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
- Williams, Rick L. 2000. "A Note on Robust Variance Estimation for Cluster-Correlated Data." *Biometrics* 56 (2): 645–46. doi:10.1111/j.0006-341X.2000.00645.x.
- Wood, Nicholas S., Neil Marlow, Kate Costeloe, Alan T. Gibson, and Andrew R. Wilkinson. 2000. "Neurologic and Developmental Disability after Extremely Preterm Birth." *New England Journal of Medicine* 343 (6): 378–84. doi:10.1056/NEJM200008103430601.
- Wu YW, Colford, and Jr JM. 2000. "Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy: A Meta-Analysis." *JAMA* 284 (11): 1417–24. doi:10.1001/jama.284.11.1417.
- Xie, Ailan, Wenwen Zhang, Miaomiao Chen, Yuhuan Wang, Ying Wang, Qingfeng Zhou, and Xueqiong Zhu. 2015. "Related Factors and Adverse Neonatal Outcomes in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes Complicated by Histologic Chorioamnionitis." *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 21 (February): 390–95. doi:10.12659/MSM.891203.
- Yamada, Naoshi, Yuichiro Sato, Sayaka Moriguchi-Goto, Atsushi Yamashita, Yuki Kodama, Hiroshi Sameshima, and Yujiro Asada. 2015. "Histological Severity of Fetal Inflammation Is Useful in Predicting Neonatal Outcome." *Placenta* 36 (12): 1490–93. doi:10.1016/j.placenta.2015.10.021.
- Yang, Soon Ha, Suk Joo Choi, Cheong Rae Roh, and Jong Hwa Kim. 2004. "Multiple Courses of Antenatal Corticosteroid Therapy in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes." *Journal of Perinatal Medicine* 32 (1): 42–48. doi:10.1515/JPM.2004.007.
- Ylä-Outinen, A., P. K. Heinonen, and R. Tuimala. 1985. "Predisposing and Risk Factors of Umbilical Cord Prolapse." *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* 64 (7): 567–70.
- Yoon, Bo Hyun, Jong Kwan Jun, Roberto Romero, Kyo Hoon Park, Ricardo Gomez, Jung-Hwan Choi, and In-One Kim. 1997. "Amniotic Fluid Inflammatory Cytokines (Interleukin-6, Interleukin-1 β , and Tumor Necrosis Factor-A), Neonatal Brain White Matter Lesions,

- and Cerebral Palsy." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177 (1): 19–26. doi:10.1016/S0002-9378(97)70432-0.
- Yoon, Bo Hyun, Roberto Romero, Joong Shin Park, Miha Kim, Soo-Young Oh, Chong Jai Kim, and Jong Kwan Jun. 2000. "The Relationship among Inflammatory Lesions of the Umbilical Cord (Funisitis), Umbilical Cord Plasma Interleukin 6 Concentration, Amniotic Fluid Infection, and Neonatal Sepsis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183 (5): 1124–29. doi:10.1067/mob.2000.109035.
- Yoon, Bo Hyun, Roberto Romero, Soon Ha Yang, Jong Kwan Jun, In-One Kim, Jung-Hwan Choi, and Hee Chul Syn. 1996. "Interleukin-6 Concentrations in Umbilical Cord Plasma Are Elevated in Neonates with White Matter Lesions Associated with Periventricular Leukomalacia." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 174 (5): 1433–40. doi:10.1016/S0002-9378(96)70585-9.
- Yudin, Mark H., Julie van Schalkwyk, Nancy Van Eyk, Mark H. Yudin, Marc Boucher, Eliana Castillo, Beatrice Cormier, et al. 2009. "Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 31 (9): 863–67. doi:10.1016/S1701-2163(16)34305-5.
- Zanardo, Vincenzo, Stefania Vedovato, Agnese Suppiej, Daniele Trevisanuto, Mauro Migliore, Benedetta Di Venosa, and Silvia Chiarelli. 2008. "Histological Inflammatory Responses in the Placenta and Early Neonatal Brain Injury." *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 11 (5): 350–54. doi:10.2350/07-08-0324.1.
- Zeger, Scott L., and Kung-Yee Liang. 1986. "Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes." *Biometrics* 42 (1): 121–30.
- Zeitlin, J, K Szamotulska, N Drewniak, AD Mohangoo, J Chalmers, L Sakkeus, L Irgens, M Gatt, M Gissler, and B Blondel. 2013. "Preterm Birth Time Trends in Europe: A Study of 19 Countries." *Bjog* 120 (11): 1356–65. doi:10.1111/1471-0528.12281.
- Zeng, Xianling, Yan Xue, Quan Tian, Rong Sun, and Ruifang An. 2016. "Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-Analysis Based on PRISMA Guidelines." *Medicine* 95 (1). doi:10.1097/MD.0000000000002451.
- Zwicker, Jill Glennis, and Susan Richardson Harris. 2008. "Quality of Life of Formerly Preterm and Very Low Birth Weight Infants From Preschool Age to Adulthood: A Systematic Review." *Pediatrics* 121 (2): e366–76. doi:10.1542/peds.2007-0169.

ANNEXE

TABLEAU DE SYNTHESE DU PROTOCOLE DE L'ESSAI TOCOPROM

Full title	Tocolysis in cases of preterm premature rupture of membranes (PPROM) before 34 weeks of gestation: a double-blinded randomized controlled trial.
Acronym	TOCOPROM
Coordinating Investigator	Pr Gilles Kayem, Trousseau Hospital, APHP
Co-Scientific Directors	Pr Pierre-Yves Ancel and Mrs Elsa Lorthe, INSERM U 1153, EPOPé team
Sponsor	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Scientific justification	PPROM complicates 3% of pregnancies and accounts for one-third of preterm births. It is a leading cause of neonatal mortality and morbidity and increases the risk of maternal infectious morbidity. In cases of early PPROM (24 to 33 complete weeks' gestation), expectant management is recommended in the absence of labor, chorioamnionitis or fetal distress. Antenatal steroids and antibiotics administration are recommended by international guidelines. However, there is no recommendation regarding tocolysis administration in the setting of PPROM. In theory, reducing uterine contractility should delay delivery and reduce risks of prematurity and neonatal adverse consequences. Likewise, a prolongation of gestation may allow administering a corticosteroids complete course that is associated with a two-fold reduction of morbidity and mortality. However, tocolysis may prolong fetal exposure to inflammation and be associated with higher risk of materno-foetal infection, potentially associated with neonatal death or long-term sequelae, including cerebral palsy.
Main objective and primary endpoint	To assess whether short-term (48 hr) tocolysis reduces perinatal mortality-morbidity in cases of PPROM at 24 to 33 completed weeks' gestation. The primary endpoint is a composite outcome including fetal death, neonatal death up to discharge from hospital and/or neonatal severe morbidity.
Secondary objectives and endpoints	To assess the impact of 48 hours tocolysis in cases of PPROM at 24 to 33 weeks' gestation on latency duration, maternal morbidity and neonatal minor morbidity. Secondary endpoints: <ul style="list-style-type: none">- Prolongation of gestation- Maternal morbidity- Neonatal minor morbidity
Design of the trial	Double blind randomized controlled trial comparing two parallel groups receiving oral treatment by either nifedipine or placebo (1:1 ratio).
Population of	Pregnant women with PPROM at 24 to 33 weeks' gestation

trial subjects	<p>Women will be included:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Directly in obstetric emergency units - After <i>in utero</i> transfer from another center if tocolysis duration is <6 hours.
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 24 ^{0/7} - 33 ^{6/7} weeks of gestation, as diagnosed by obstetric team: the diagnosis is based on 2 positive criteria from maternal history, sterile speculum examination to confirm fluid leakage from the cervical canal and performance of a diagnostic test. - Singleton gestation - Fetus alive at the time of randomization - 18 years of age or older - French speaking - Affiliated to social security or an equivalent system - Informed consent and signed
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation in the recruiting center for more than 24 hours at the time of inclusion - Tocolytic treatment for more than 6 hours from PPROM to admission in the recruiting center (in cases of <i>in utero</i> transfer). - Fetal condition contraindicating expectant management including chorioamnionitis, intrauterine fetal demise, non-reassuring fetal heart rate at the time of randomization - Cervical dilation greater than 5 cm - Iatrogenic rupture following amniocentesis (<5 weeks after amniocentesis) - Major fetal anomaly - Maternal allergy or contra-indication to nifedipine or placebo drug components - Hypotension (systolic pressure < 90 mmHg) - Inclusion in another trial
Investigational medicinal product(s)	<p>Phase III</p> <p>Loading dose: Oral Nifedipine 10 mg every 20 minutes, until the contractions stop or until the maximum dose of 40 mg is reached (T0, T20, T40, T60, total=4x10 mg)</p> <p>Maintenance dose: Oral Nifedipine 30 mg LP at T180, then 1 pill every 12 hr for 48 hr (total=4x30 mg)</p>
Comparator treatment	Placebo
Interventions added for the trial	None
Risks added by the trial	<p>None: in France, treatment by nifedipine in cases of PPROM is usual and used by most centers. A national population-based cohort of preterm births conducted in 2011 (EPIPAGE 2) showed that 75% of women received tocolysis in the setting of PPROM.</p>

Scope of the trial	To improve management of women with PPROM and if necessary, adapt the national guidelines.
Number of subjects included	850
Number of sites	National trial included 28 centers.
Duration of the trial	<ul style="list-style-type: none"> - inclusion period: 42 months - participation period (treatment+follow-up): 48h+20weeks postpartum - total duration: 48 months
Number of enrolments expected	0.7 inclusion/center/month
Statistical analysis	Data will be analyzed by intention-to-treat principle. Baseline characteristics of women and outcomes will be compared by allocated treatment. Effect measures of tocolysis on survival without severe morbidity will be quantified with relative risks (RRs) and 95% confidence intervals, with placebo as the reference group. We will also assess the Number Needed to Treat (NNT), defined as the number of patients you need to treat to prevent one additional adverse outcome. Time to delivery will be evaluated by Cox proportional hazards regression and Kaplan-Meier estimates, with account for differing durations of gestation at entry, and will be tested with the Log rank test. The other secondary outcome measures will be approached similarly to the primary outcome measure.
Sources of funding for the trial	PHRC N
Trial will have a Data Monitoring Committee	No