

## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 16 septembre 2022

Par Amaury Robin

### **Influence des facteurs de risque de rupture prématurée des membranes sur la résistance élastique des membranes fœtales à terme**

Thèse dirigée par le Docteur Perrine Coste Mazeau

Examineurs :

M. Yves Aubard, PUPH, Université de Limoges, Président du jury

Mme. Catherine Yardin, PUPH, Université de Limoges, Juge

M. Quentin Ballouhey, PUPH, Université de Limoges, Juge

Mme Perrine Coste-Mazeau, PH, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Directrice de Thèse

M. Nicolas Tessier-Doyen, MCU, Université de Limoges, Membre invité

M. Jean Luc Eyraud, PH, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Membre invité





# Thèse d'exercice

## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 septembre 2022

Par Amaury Robin

**Influence des facteurs de risque de rupture prématurée des membranes sur la résistance élastique des membranes fœtales à terme**

Thèse dirigée par le Docteur Perrine Coste Mazeau

Examineurs :

M. Yves Aubard, PUPH, Université de Limoges, Président du jury

Mme. Catherine Yardin, PUPH, Université de Limoges, Juge

M. Quentin Ballouhey, PUPH, Université de Limoges, Juge

Mme Perrine Coste-Mazeau, PH, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Directrice de Thèse

M. Nicolas Tessier-Doyen, MCU, Université de Limoges, Membre invité

M. Jean Luc Eyraud, PH, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Membre invité



## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

## Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION

**VINCENT** François

PHYSIOLOGIE

**YARDIN** Catherine

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

**BRIE** Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**KARAM** Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

**MOREAU** Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**COUVE-DEACON** Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**DELUCHE** Elise

CANCEROLOGIE

**DUCHESNE** Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**FAYE** Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**FREDON** Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

**LALOZE** Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS



Le 30 novembre 2021

### **Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

### **Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE

<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébatien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COMPAGNON</b> Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b>	Maxime OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**BOURGAIN** Clément  
**RUDELLE** Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE

## Remerciements

---

### **Monsieur le Professeur Yves Aubard, Président du Jury**

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Merci d'avoir accepté mon droit au remord et de m'avoir accueilli dans cette belle spécialité lors de notre rencontre à Guéret. J'ai pris plaisir à apprendre avec vous et à travailler à vos côtés pendant ces années d'internat.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

### **Madame le Professeur Catherine Yardin, Juge**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour votre enseignement dans mes premières années de médecine. Vous êtes une formidable enseignante et un médecin très humain.

Soyez assurée de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Quentin Ballouhey, Juge**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans ce jury de thèse. Votre pédagogie pendant l'externat lors de mes passages en pédiatrie m'a beaucoup apporté et m'a aidé à mieux appréhender la médecine.

Soyez assuré de ma respectueuse considération.

### **Madame le Docteur Perrine Coste Mazeau, Directrice de thèse**

Merci d'avoir accepté de m'encadrer sur ce travail. Merci pour cette idée originale qui m'a permis de m'ouvrir sur un autre monde que la médecine. J'ai eu la chance de profiter de ton enseignement en salle de naissance et en obstétrique et je te remercie pour tout ce que tu m'as appris. Tu m'as aussi inculqué d'être consciencieux dans la prise en charge de nos patientes et j'ai pu retrouver cette constance avec la qualité de ton encadrement pour mes travaux universitaires.

Soit assurée de ma sincère gratitude et de mon estime profonde.

### **Monsieur le Docteur Nicolas Tessier-Doyen, Membre invité**

Merci d'avoir accepté mon invitation et d'avoir participer à ce projet inhabituel. J'ai pu trouver à vos côtés un soutien incroyable dans cet univers que je connaissais peu des tests mécaniques. Merci d'avoir été présent et pour votre aide sans laquelle ce travail n'aura pas pu voir le jour.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

### **Monsieur le Docteur Jean-Luc Eyraud, Membre invité**

Merci d'avoir accepté mon invitation. Tu as été tout au long de mon internat la représentation même de l'idée que je me fais du compagnonnage en médecine. J'ai beaucoup appris auprès de toi en salle ou au bloc. Et tes séances de simulations ont déjà eu l'occasion de me sauver la mise (merci la dystocie des épaules).

Soit assuré de mon profond respect et ma sincère gratitude.

Merci à ceux sans qui cette thèse n'aurait pas été possible :

A Monsieur le **professeur Pierre Marie Preux** : Pour avoir monté et réalisé toute la partie statistique, et pour vos explications concernant l'interprétation des résultats. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A **Sami Ben Rhaïem** : Non seulement content d'être un co-interne doué sur qui on pouvait toujours compter et avec qui on pouvait bien rire ; tu m'as aussi aidé à faire suffisamment de tests pour que les résultats de ce travail soient plus fiables. Merci pour cet internat passé ensemble et pour ton aide précieuse.

A **Nancy Valette** : Merci d'avoir continué à recueillir tous ces placentas après mon départ en inter-CHU. J'en profite pour te remercier pour ta sympathie en salle de naissance.

Au **Docteur Véronique Fermeaux**, anatomo-pathologiste, et à **Alain Chauvanel**, attaché de recherche clinique au laboratoire d'anatomie pathologique : Merci pour votre accueil dans votre service, pour m'avoir consacré du temps et des explications afin d'utiliser votre matériel. Soyez assurés de ma reconnaissance.

Merci à toutes les **sage-femmes** que j'ai rencontrées d'abord à Guéret (et qui ont bien contribué à me faire bifurquer vers la Gynécologie Obstétrique), puis à Tulle et passant par Limoges puis Brive et enfin les bienveillantes sage-femmes du DAN de Clermont Ferrand. Vous m'avez beaucoup appris et j'ai vécu de supers moments avec vous.

Merci à toutes les **infirmières**, qu'elles soient dans les services ou au bloc, pour votre compétence, votre aide et merci pour tous ces cafés. Le bloc a toujours été plus agréable grâce à vous.

Merci à mes **co-internes** (dont certains devenus mes chefs), sans qui l'internat aurait été beaucoup moins drôle. Camille Sallée, qui m'a pris sous son aile en stage et m'a trainé à l'apéro après. Flavie, pour ton accueil si chaleureux et pour m'avoir présenté chaque personne de l'HME. Nadia pour cet exercice de la médecine en chantant. Antoine et aux deux Manon pour vos exemples. Bibi, quel plaisir d'avoir travaillé avec toi. Alix, pour avoir si bien réparé les ordinateurs du service. Clémence Peschot pour ta bienveillance. Camille Laurens pour ton aide en stage. Clémence Klapczynski pour avoir amené ta bonne humeur depuis Rouen. Sami (tu n'as quand même pas cru que j'allais te remercier une deuxième fois ?), merci encore. France merci pour ta joie de vivre à l'hôpital et en dehors (ps : pas merci pour la vaisselle non faite). Camille Adam, pour ces moments de rigolade. Camille Reyl dont je suis obligé de prononcer le nom avec un accent allemand. Camille Robin, pour t'être mariée pour ne plus qu'on nous prenne pour frère et sœur. Laura, Salwa et Léonor pour les stages passés ensembles. A celles que j'aurais aimé plus connaître : les sympathiques Emma, Pauline, Adama. Aux nouvelles arrivées Manon Lauga, Léa et Eden, plein de bonnes choses pour la suite. Aux Clermontoises de choc Clarisse et Aurélie. Aux co-internes de chirurgie digestive. A l'équipe qui a affronté et survécu aux urgences : Jean Louis, Alban, Marine, Blanche...

Merci à tous les **médecins** qui m'ont appris, accompagné et inspiré au cours de mon internat : François Siegerth, Pascal Piver, Aymeline Lacorre, Maxime Legros, Hugues Caly, Miassa Hessas, Joelle Mollard, Charlotte Fayemendi, Véronique Aubard, Maryse Fiorenza, Tristan Gauthier, Jerome Gana, Nicolas Assaf, Etienne Roux, Jean Pierre Bouby, Murielle Cantaloube, Dimitrios Harisis, Boutros Mekari, Etienne Bouchet, Xavier Orsoni et Olivier Bourginaud, Hélène Laurichesse, Amelie Delabaere, Denis Gallot, Pamela Bouchet.

Merci à mes **amis**. A Nicolas, l'homme au bouc pour cette longue amitié et pour m'avoir attendu pour passer ta thèse, et Amélie, merci de veiller sur lui. A Adrien, toujours présent pour les bons moments comme pour les difficiles, merci à Deborah de t'apporter tout ce bonheur. A Maxime, partenaire de la malnutrition et des discussions pour refaire le monde depuis des années. A Mathieu le dieu du ski en marche arrière et à Sarah, je suis heureux de partager votre amitié. A Tomy et Anne Sophie, pour ces incroyables festins sur Clermont. A Karen et Victor, le maître du sel. A Chacha, je suis très heureux de t'avoir rencontré pendant cet internat. A Geoffrey et à l'équipe de Grathlètes. A Romain, le patron des bluffeurs et à Karine. A notre ex voisine Ophélie. A Paul, le game master d'élite. Aux copains rencontrés sur les bancs de la fac : Gizo, Guillaume, Benjamin, Fred...

A Gaben pour ce rêve vendu et à Edouard pour tous ces délices.

Merci à ma **famille** pour tout son soutien, ma mère, Saïd, ma grand-mère, mon père, Théotime et Marina, Corentin. J'espère vous rendre fiers.

Merci à ceux qui auraient mérités de se retrouver dans ces remerciements, mais il faut bien s'arrêter.

Enfin merci à Claire, pour la joie et le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Je suis heureux que tu partages ma vie.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

aOR : *adjusted Odds Ratio* (Odds ratio ajusté)  
B : coefficient de corrélation (analyse multivariée)  
CEBIMER : Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et Méthodologie de la Recherche  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DS : déviation standard  
E : module d'élasticité de Young  
F : force  
Fmax : force maximale avant rupture  
HME : Hôpital Mère Enfant (Limoges)  
IC : intervalle de confiance  
IL : Interleukines  
MEC : matrice extra-cellulaire  
MMP : *Matrix metalloproteinases* (métalloprotéinases matricielles)  
N : Newton  
Pa : Pascal  
r : coefficient de corrélation (test de Spearman)  
RLO : radicaux libres de l'oxygène  
RPM : rupture prématurée des membranes (avant terme / avant 37 SA)  
SA : semaines d'aménorrhée  
 $\sigma$  : contrainte  
 $\sigma$ Max : contrainte maximale avant rupture  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VHC : Virus de l'hépatite C  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
TIMPs : *tissue inhibitors of metalloproteinases* (inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases)  
TNF- $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ )

# Table des matières

---

I.	Introduction .....	20
II.	Généralités.....	22
1.	Embryologie.....	22
A.	Origine fœtale.....	22
a.	Cavité amniotique .....	22
b.	Cavité chorale.....	22
B.	Origine maternelle : la couche déciduale .....	23
C.	Les accolements membranaires .....	23
a.	Accolement de la cavité amniotique et de la cavité chorale.....	23
c.	Accolement choriodécidual .....	24
2.	Structures anatomiques et propriétés biomécaniques.....	24
A.	Organisation structurelle .....	24
B.	Propriétés biomécaniques .....	27
a.	Collagène et protéoglycanes.....	27
b.	Régulation de la matrice extracellulaire .....	28
c.	Mécaniques des membranes.....	30
3.	Evènements pathologiques fragilisant les membranes.....	30
A.	L'infection .....	31
B.	L'exposition insuffisante à la progestérone .....	31
C.	Le stress oxydatif.....	31
D.	La tension mécanique.....	32
III.	Matériels et méthodes.....	33
1.	Population.....	33
A.	Critères d'inclusion .....	33
B.	Critères d'exclusion .....	33
C.	Recueil de données .....	33
2.	Protocole de recueil de la collection biologique.....	34
3.	Protocoles de manipulation et d'analyse .....	34
A.	Partie mécanique.....	34
B.	Partie anatomo-pathologique .....	38
4.	Critère de jugement .....	39
5.	Variables étudiées .....	40
6.	Analyse statistique.....	40
IV.	Résultats.....	41
V.	Discussion.....	47
	Conclusion .....	51
	Références bibliographiques .....	52
	Serment d'Hippocrate.....	60

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Embryologie des membranes fœtales .....	23
Figure 2 : Diagramme de Bourne montrant l'organisation multicouche de la membrane fœtale .....	25
Figure 3 : Coupe anatomo-pathologique d'une membrane fœtale à terme .....	26
Figure 4 : Composition de la matrice extra cellulaire dans les membranes fœtales .....	27
Figure 5 : Expression des MMP et TIMPS dans la membrane fœtale.....	29
Figure 6 : Mécanismes conduisant à la génération de RLO et à la dégradation des membranes fœtales .....	32
Figure 7 : Machine d'essais universelle EZ20® du fabricant Llyod .....	35
Figure 8 : Découpe de la membrane fœtale .....	36
Figure 9 : Positionnement de l'échantillon testé entre les mors de la machine d'essai.....	36
Figure 10 : Exemple de courbe lors d'un essai de traction uniaxiale.....	37
Figure 11 : Détermination du module de Young à partir du logiciel Excel .....	38
Figure 12 : Scan des lames d'histologie .....	39
Figure 13 : Mesure de l'épaisseur membranaires sur l'image numérisée.....	39
Figure 14 : Modèles de comportement des membranes fœtales à la traction uniaxiale .....	44

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Statistiques descriptives des variables quantitatives .....	42
Tableau 2 : Statistiques descriptives des variables qualitatives .....	43
Tableau 3 : Significativité des corrélations et comparaisons bivariées selon les tests de Spearman et Mann-Whitney .....	45
Tableau 4 : Comparaison descriptives des corrélations significatives .....	45
Tableau 5 : Résultats finaux des régressions linéaires multiples .....	46

## I. Introduction

---

La rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) est une complication obstétricale survenant dans 2 à 4 % des grossesses et pouvant entraîner une prématurité. En effet, la RPM est responsable d'un tiers des accouchements prématurés et ainsi de 20% de la mortalité périnatale (1) en lien avec la survenue de complications telle que la détresse respiratoire, la leucomalacie périventriculaire, l'entérocolite ulcéronécrosante (2)... Non seulement la prématurité est la première cause de mortalité chez les nouveau-nés mais elle peut engendrer chez l'enfant plus âgé des troubles moteurs, des retards d'acquisitions, ou encore des troubles sensoriels, visuels ou auditifs (3,4). En dehors du risque de prématurité et ses conséquences, la RPM a ses complications propres comme l'infection intra utérine, le prolapsus du cordon ombilical, le décollement placentaire ou l'oligoamnios (5–7). Lorsque la RPM survient très précocement en cours de grossesse (<24SA), elle peut entraîner un amnios prolongé. Ce dernier, par absence de passage de liquide dans les alvéoles pulmonaires fœtales, peut être responsable d'une hypoplasie pulmonaire fœtale sévère avec parfois une impossibilité d'adaptation à la vie extra utérine (8,9). L'absence de liquide amniotique limite la liberté de mouvements du fœtus, et la survenue précoce d'une RPM peut se compliquer de déformation osseuse fœtales sévères telles que l'arthrogrypose (10).

De nombreuses études ont été réalisées, souvent de manière rétrospective, sur les facteurs cliniques associés à la RPM, sans que le lien physiopathologique avec celle-ci puisse toujours être établi. Des facteurs démographiques et socio-comportementaux ont été décrits : un bas niveau socio-économique, un faible niveau d'éducation, des conditions de travail fatigantes, le tabagisme, l'usage de drogues dures ou l'ascendance continentale africaine (11–14). D'autres caractéristiques maternelles telles que l'âge, un IMC trop élevé (>30) ou trop faible (< 18,5), une hypertension artérielle modérée ont été retrouvées comme associées à un risque accru de RPM (11,12,15–19). Sur le plan obstétrical, un antécédent de RPM, un antécédent de prématurité ou de grossesses multiples, de longueur cervicale raccourcie, sont des facteurs de risque prédominants (20,21). D'autres facteurs obstétricaux tels que la nulliparité, l'intervalle entre les grossesses (<6 ou >60 mois), les anomalies cervico-isthmiques (notamment une longueur cervicale raccourcie), les infections génitales et l'hydramnios ont également été rapportés (15,20,22–24). Le diabète gestationnel a parfois été évoqué comme un facteur de risque de RPM (19).

Les membranes fœtales s'étendent depuis le placenta et forment les parois de la poche contenant à la fois le liquide amniotique et le fœtus. Elles sont formées de la juxtaposition de deux couches d'origine fœtale : l'amnios et le chorion, et d'une troisième couche d'origine maternelle fortement adhérente au chorion : la décidue maternelle. Ces éléments forment ensemble une membrane choriociduaire composée de plusieurs types cellulaires organisés en discrètes couches superposées et forme avec le placenta une véritable interface fœto-maternelle. Celle-ci constitue à la fois une barrière passive, physique, en permettant le maintien du fœtus et du liquide amniotique en intra utérin ainsi qu'une barrière active, immunologique, luttant contre les infections. Elle est également un riche site d'émissions de signaux autocrines et paracrines qui jouent un rôle important à la fois dans le maintien de la grossesse puis dans la mise en travail aboutissant à la naissance (1).

Les mécanismes étiologiques aboutissant à la rupture des membranes, physiologique comme dans la rupture à terme avec mise en travail, ou pathologique avec la rupture prématurée des membranes avant terme (RPM) sont encore mal compris. Ainsi, notre travail de thèse s'est

porté sur l'étude de certains facteurs étiologiques classiquement décrits comme associés à un risque de RPM. Pour tenter de comprendre la pathogénie de ces éléments, nous avons réalisé une étude expérimentale de la résistance élastique des membranes fœtales ainsi qu'une étude anatomopathologique de l'épaisseur des tissus membranaires.

## II. Généralités

---

### 1. Embryologie

La formation des différentes couches de la membrane fœtale repose sur un phénomène complexe débutant par la formation pendant la période embryonnaire de deux cavités : la cavité amniotique et la cavité chorale. La cavité amniotique va ensuite venir s'accoler sur la cavité chorale qui devient virtuelle à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre. La couche chorale s'accrole quant à elle à la couche déciduale.

#### A. Origine fœtale

##### a. Cavité amniotique

Au septième jour du développement embryonnaire, la masse cellulaire interne est un disque formé de deux feuillets accolés : l'entoblaste en contact avec la blastocèle et l'ectoblaste. C'est dans l'épaisseur de l'ectoblaste que s'accumule du liquide conduisant à la formation de la cavité amniotique. Les cellules de l'ectoblaste en contact avec cette cavité vont se différencier en amnioblastes qui vont recouvrir l'ensemble de la cavité amniotique (25).

Entre la quatrième et la huitième semaine, pendant que l'embryon croît dans le sens céphalo-caudal et transversal, la cavité amniotique se développe et s'enroule autour de l'embryon, ne laissant qu'un passage pour le cordon ombilical reliant l'embryon au trophoblaste (26,27).

##### b. Cavité chorale

Les cellules de l'entoblaste vont proliférer et tapisser la cavité limitée par le cytotrophoblaste pour former la vésicule vitelline. Entre la face externe de la vésicule vitelline et le cytotrophoblaste se forme une membrane basal appelée membrane de Heuser. Elle produit avec le trophoblaste un tissu conjonctif lâche et acellulaire : le réticulum extra embryonnaire qui s'accumule entre ceux-ci. Ce tissu conjonctif est progressivement entouré par la prolifération de cellules mésoblastiques et se creuse de multiples lacunes convergeant pour former la cavité chorale. Cette dernière est limitée par la plaque chorale formée de cytotrophoblastes et de mésoblastes extra-embryonnaires.

La cavité chorale se retrouve alors progressivement en contact avec la cavité amniotique du fait de la croissance rapide de cette dernière et de la plicature embryonnaire (27).

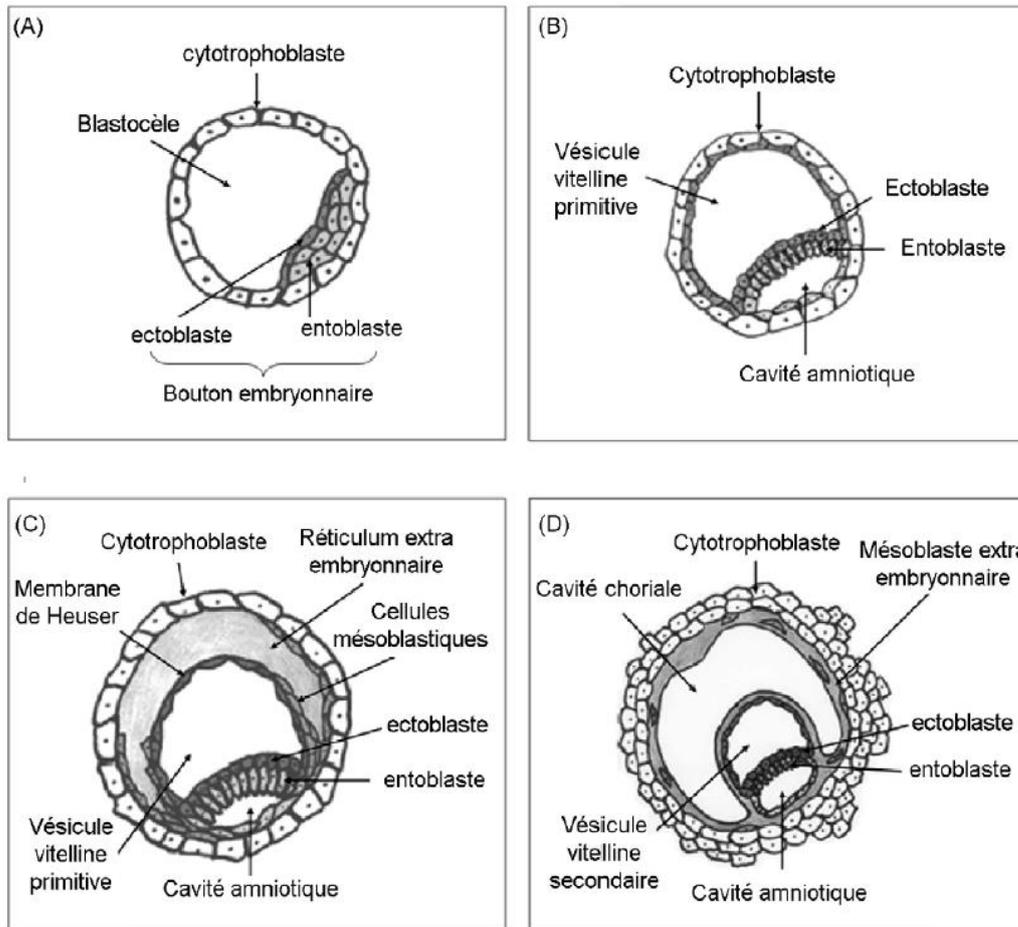


Figure 1 : Embryologie des membranes fœtales  
 A six à sept jours (A), neuf à dix jours (B), 11 jours (C) et 17 jours (D) de vie.

Source : *Journal de Gynécologie, Obstétrique Et Biologie De La Reproduction* (2008;37:579–88)

## B. Origine maternelle : la couche déciduale

Après sa migration dans les voies gynécologiques hautes, l'œuf au stade de blastocyte finit par s'implanter dans la profondeur de l'endomètre. Le point de pénétration se referme progressivement avec formation d'un caillot fibrineux qui est peu à peu recouvert par des cellules épithéliales d'origine utérine. La décidue ovulaire correspond alors à la région de la muqueuse utérine ainsi reconstituée et qui recouvre le chorion lisse sur son pôle anti embryonnaire. La décidue pariétale correspond quant à elle à l'endomètre sans rapport avec les tissus embryonnaires, modifié par l'imprégnation hormonale (27).

## C. Les accolements membranaires

Pour que les membranes fœtales s'organisent finalement en 3 feuillets : amnios, chorion et décidue, les éléments décrits plus haut doivent se modifier et les cavités s'accoler.

### a. Accolement de la cavité amniotique et de la cavité chorale

La croissance de la cavité amniotique est beaucoup plus rapide que la croissance de la cavité chorale qui, sous l'effet de la compression subie, va devenir une cavité virtuelle avec accolement des deux feuillets.

### **c. Accolement choriodécidual**

Au fur et à mesure de la croissance fœtale, la décidue ovulaire se distend et s'amincit conduisant à sa disparition totale. Le cytotrophoblaste, couche la plus externe du chorion, vient alors s'accoler sur la décidue pariétale, terminant ainsi l'organisation en 3 feuillets des membranes fœtales entre 22 et 24 SA.

## **2. Structures anatomiques et propriétés biomécaniques**

### **A. Organisation structurale**

La structure anatomique des membranes a été bien décrite initialement par Bourne (28–31) et complétée par les données de Bryant-Greenwood (32) sur la matrice extra-cellulaire et notamment sur le collagène (1).

Les membranes amniotiques sont constituées de deux couches d'origine fœtale : l'amnios et le chorion. Sur cette dernière s'accôle le plus souvent des cellules déciduales d'origine maternelle. Le diagramme de Bourne permet de synthétiser ces différentes couches et leur composition (Figure 2) et de schématiser l'aspect anatomo-pathologique de la membrane (Figure 3).

L'amnios, la plus fine des deux couches, mesure jusqu'à 80  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et présente 5 zones individualisables depuis le versant fœtal jusqu'au versant maternel (33) :

- Epithélium amiotique : il est en contact direct avec le liquide amniotique. Cette couche comporte des amnioblastes organisés en simple couche de cellules cuboïdales, du collagène de type III et IV, et des glycoprotéines qui constituent la membrane basale sous-jacente.
- Membrane basale : c'est une mince couche composée de fibres réticulées qui s'accôle à la couche compacte.
- Couche compacte : son épaisseur est très variable. Elle est constituée de collagène de type I et III synthétisé par les cellules mésenchymateuses de la couche fibroblastique sous-jacente. Cette zone, probablement la plus résistante de l'amnios, est rarement épaissi par de l'œdème et est peu infiltré par les leucocytes en cas d'inflammation de la membrane.
- Couche fibroblastique : elle est la plus épaisse de l'amnios et consiste en un réseau de fibroblastes intégré dans une masse de réticuline. Elle peut montrer une activité macrophagique.
- Couche spongieuse : elle est en contact avec le chorion, et contient des protéoglycanes et du collagène en quantité importante ainsi que quelques fibroblastes. Elle permet le glissement de l'amnios contre le chorion qui lui est fermement adhérent à la déciduale maternelle.

Le chorion, plus épais que l'amnios, mesure jusqu'à 400  $\mu\text{m}$ , et est en contact avec l'amnios sur sa couche interne et avec la déciduale sur sa couche externe. Il peut se décomposer en :

- Couche cellulaire : elle très fine et est souvent absente sur les membranes à terme, et consiste en un simple réseau de fibroblastes.

- Couche réticulaire : très épaisse, constitue la majorité de l'épaisseur du chorion et est composée de quelques fibroblastes et d'un réseau de fibres réticulaires qui tendent à être parallèles.
- Membrane basale chorale : c'est la membrane basale de cellules trophoblastiques
- Couche de décidue et de cellules trophoblastiques : les cellules trophoblastiques pénètrent de façon variable dans la déciduale maternelle.

Les cellules de l'endomètre se décidualisent dès l'implantation du blastocyste et se chargent de glycogène et de lipides, commençant ainsi à former la decidue. Elles sont entourées d'un abondant tissu extra cellulaire. Cette interface entre la mère et le fœtus permet la diffusion de nutriments depuis la mère vers le fœtus et possède un rôle immunologique.

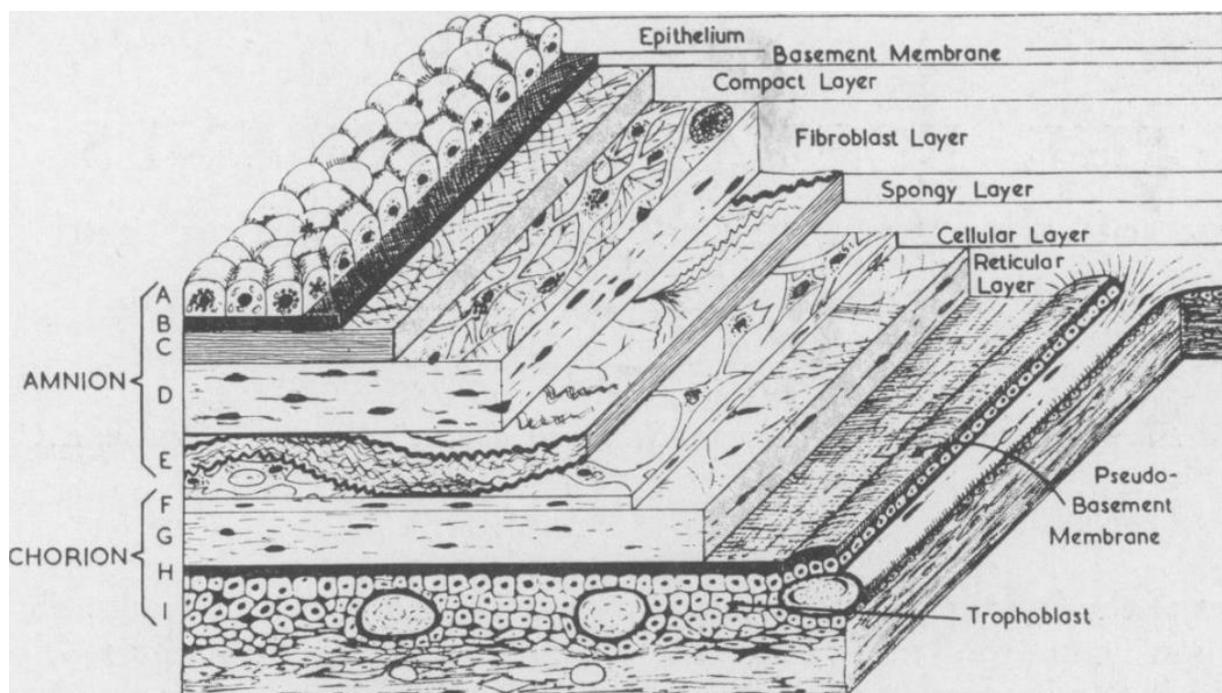


Figure 2 : Diagramme de Bourne montrant l'organisation multicouche de la membrane fœtale

Source : *Postgradued Medical Journal* (1962;38:193–201)

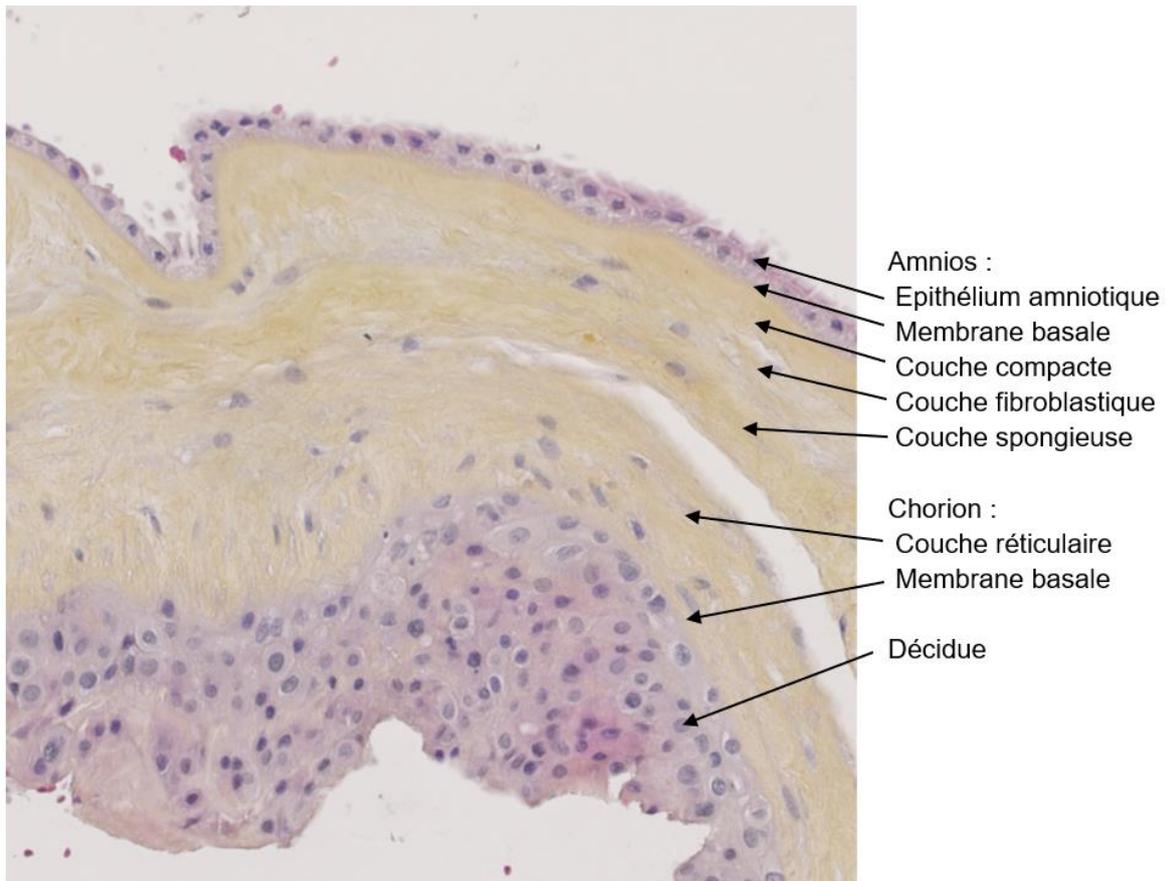


Figure 3 : Coupe anatomo-pathologique d'une membrane fœtale à terme

Source : *Lame scannée - Service anatomo-pathologique CBRS – CHU de Limoges*

Chacune des différentes couches des 3 feuillets composant la membrane fœtale présente une architecture constituée par des protéines fibreuses et une matrice extra cellulaire polysaccharidique de type protéoglycane. Les acteurs principaux de cette matrice extra cellulaire sont les collagènes I, III, IV, V et VI. Il existe d'autres éléments tels que la laminine, l'élastine, la fibronectine, les intégrines et le plasminogène (1). La Figure 4 résume la répartition de ces différents composants.

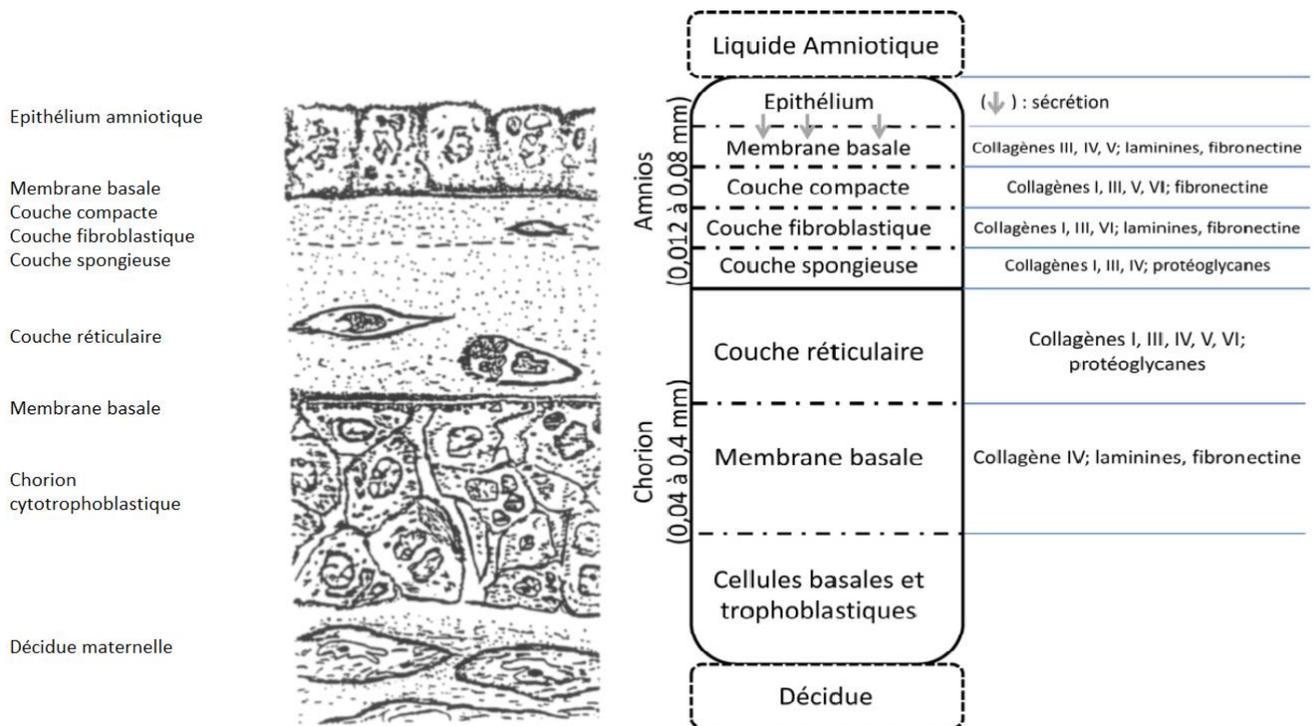


Figure 4 : Composition de la matrice extra cellulaire dans les membranes fœtales

Sources : *Placenta* (1998;19:1–11) ; *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013;42:105–16)

## B. Propriétés biomécaniques

### a. Collagène et protéoglycanes

Le comportement biomécanique de ces membranes est dépendant de la qualité et de la composition de la matrice extracellulaire et est notamment influencé par le type et la répartition du collagène dans celle-ci. Le collagène total des membranes a été estimé comme comptant pour 4 à 20 % du poids sec des membranes (34,35). En dehors de la quantité de collagène, c'est la manière dont il s'entrelace en fibres réticulaires qui va participer à la résistance mécanique des membranes. Toutefois cette réticulation du collagène ne semble pas être mise en cause dans la rupture prématurée des membranes bien que celle-ci soit associée à une diminution globale de la quantité de collagène (36).

Une étude danoise (37) a réussi à mettre en évidence le rôle des protéoglycanes dans la résistance des membranes et a décrit que l'amnios était très fibreux et riche en décorine. Le chorion lui, semblait être moins fibreux et riche en biglycane.

La décorine a une interaction très forte avec le collagène de type I (38) et permet l'organisation du collagène fibrillaire, ce qui expliquerait l'importante fonctionnelle du collagène notamment dans l'amnios. Le biglycane présente une adhésion moins forte avec le collagène pouvant être en lien avec les différences importantes des MEC de l'amnios et du chorion, ce qui conduirait ainsi à une moindre résistance. De plus le biglycane entrerait en compétition avec la décorine et nuirait à son organisation avec le collagène (39,40). Il a été

rapporté des concentrations plus importantes de biglycanes dans la zone de faiblesse paracervicale des membranes en fin de grossesse (41).

L'acide hyaluronique semble aussi jouer un rôle important dans la dégradation de la résistance des membranes. Certains auteurs ont remarqué que la concentration d'acide hyaluronique augmentait au fur et à mesure de la grossesse, notamment dans la couche spongieuse de l'amnios (où se fait l'adhérence avec le chorion), jouant probablement un rôle important dans la rupture des membranes (37,41,42) en entraînant la séparation de l'amnios et du chorion. En effet l'acide hyaluronique est connu pour entraîner un appel d'eau dans la matrice extracellulaire, augmentant ainsi la pression intra tissulaire (43). Ce phénomène de clivage entre l'amnios et le chorion est visible sur les membranes fœtales à terme (Figure 3).

Ainsi la désorganisation du collagène et l'augmentation de la pression tissulaire en raison d'un apport d'eau dans la zone d'accolement entre l'amnios et le chorion entraînerait une altération de la résistance des membranes.

### **b. Régulation de la matrice extracellulaire**

La MEC est amenée à subir de nombreuses modifications au cours de la grossesse en raison de la croissance du fœtus et de la cavité amniotique. Ainsi la MEC subit tout au cours de la grossesse des processus de dégradation et de renouvellement cellulaire finement régulés qui peuvent conduire à une rupture des membranes en cas de déséquilibre. Deux mécanismes principaux entrent en jeu dans cette régulation : les métalloprotéinases matricielles (MMP) et l'apoptose cellulaire. Ces deux éléments pourraient être interdépendants. En effet, la dégradation des tissus sous l'effet des MMP pourrait induire l'apoptose cellulaire et l'apoptose cellulaire activerait elle les MMP (44,45).

Les MMP jouent un rôle essentiel dans l'équilibre production/dégradation des membranes par leur capacité à dégrader le collagène et d'autres constituants de la MEC tels que les protéoglycanes et la laminine.

La principale classe de MMP décrite dans les membranes fœtales est celle des gélatinases. Elle est notamment composée de la MMP2 et la MMP9 qui ont bien été explorées dans les membranes fœtales. La MMP9 a une activité protéolytique décrite contre le collagène IV et V et est synthétisée principalement par les monocytes et les macrophages. Son expression est induite lors de remaniement tissulaire important comme dans le développement embryonnaire, les phénomènes de cicatrisation ou la prolifération tumorale. La MMP-9 est exprimée dans l'amnios, le chorion et la décidue en fin de grossesse et en quantité très importante pendant le travail. La MMP-9 apparaît comme une enzyme majeure dans le processus de parturition et certains auteurs ont même proposé de l'utiliser pour induire la parturition (27,46–48).

La MMP-2 est physiologiquement exprimée par les cellules du stroma de la plupart des tissus. Au niveau des membranes fœtales, l'expression de MMP-2 est mal élucidée. Elle semble s'exprimer au niveau de l'amnios pendant toute la gestation. Son expression augmente à l'approche du terme et pendant le travail (27,49,50).

Deux autres classes de MMP ont été décrites au niveau des membranes fœtales (27,51,52). Les collagénases interstitielles (MMP-1, MMP-8, MMP-13) interviennent dans la dégradation du collagène fibrillaire, incluant les collagènes de type I, II, III et VII. Les stromélysines, essentiellement les MMP-3, sont produites dans un contexte infectieux et sont capables d'activer les autres formes de MMP (53).

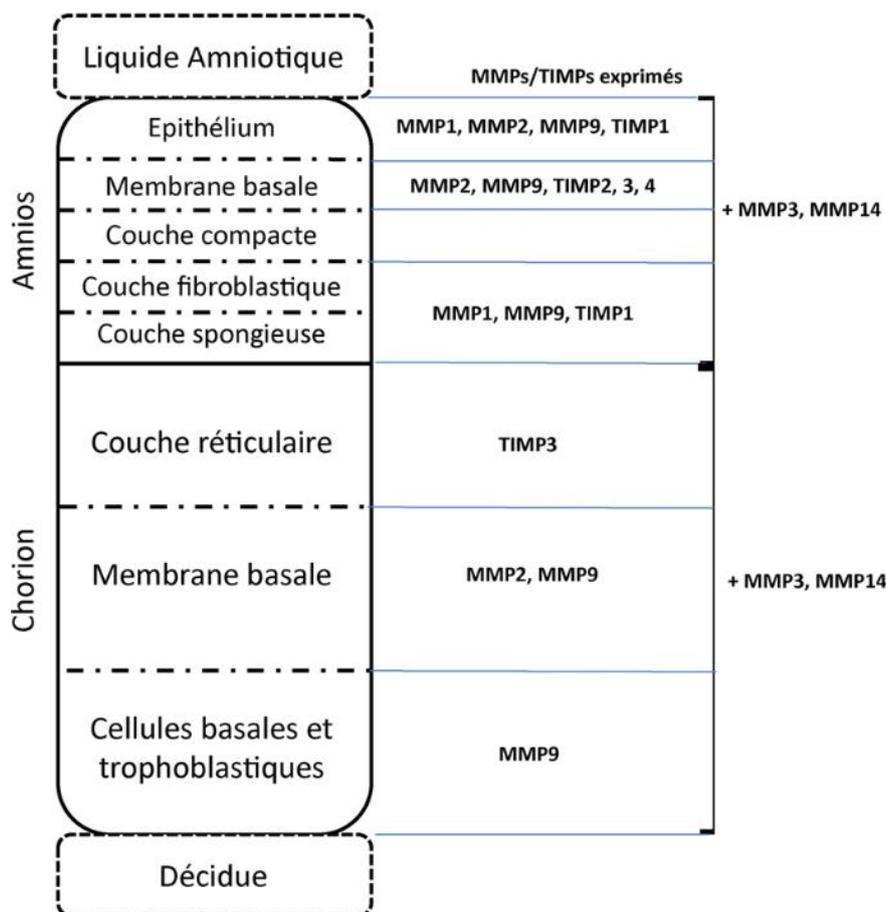


Figure 5 : Expression des MMP et TIMPs dans la membrane fœtale

Source : *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013;42:105–16)

La régulation des MMP est le fait de facteurs qui augmentent leur expression et d'autres qui vont la diminuer.

Les facteurs activateurs peuvent être biochimiques ou mécaniques. Par exemple, les cytokines comme les interleukines (IL) ou le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dont la production est stimulée par une colonisation bactérienne ou un processus inflammatoire sont responsables d'une augmentation dose-dépendante de la sécrétion de MMP-9 (54). L'augmentation des tensions appliquées sur les membranes fœtales pourrait résulter d'une augmentation de la sécrétion de MMP-9 (55).

L'inhibition de l'activité des MMP est assurée par des protéines inhibitrices : les inhibiteurs de métalloprotéinases matricielles (TIMPS). Quatre TIMPS différentes ont été décrites au niveau de l'amnios et du chorion (56,57). Une augmentation de l'activité des MMP peut résulter soit d'une augmentation de leur expression, soit d'une diminution de l'expression des TIMPS (27).

Un autre mécanisme de régulation est l'apoptose. C'est une mort cellulaire programmée conduisant à la fragmentation de la cellule dans la matrice extra cellulaire. L'apoptose est régulée par de nombreux facteurs aboutissant à une voie commune faisant intervenir la mitochondrie, la protéine Bcl-2 et les caspases (27). Ces dernières sont présentes à l'état inactif dans le cytoplasme et peuvent être activées par deux voies : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. Après activation par l'une de ces voies, les caspases détruisent les

constituants essentiels au bon fonctionnement de la cellule, incluant des protéines structurelles du cytosquelette, des protéines du noyau ou des enzymes servant à la réparation de l'ADN (58).

Au niveau des membranes fœtales, le processus apoptotique peut être activé par les deux voies intrinsèque et extrinsèque. Les cytokines et les prostaglandines sont impliquées dans le processus apoptotique (44,59,60). Les concentrations de TNF- $\alpha$  et IL-1 présentes dans le liquide amniotique augmentent pendant le travail et induisent l'apoptose (61,62).

### **c. Mécaniques des membranes**

Les membranes s'affaiblissent avant même le début du travail. Cet affaiblissement n'est pas la conséquence unique des forces de tensions répétées sur les membranes mais résulte également du processus biochimique conduisant à la diminution de leur résistance (63).

Bien qu'en fin de grossesse il existe un amincissement généralisé des membranes et une perte de leur élasticité diminuant ainsi leur résistance ; il semble que l'affaiblissement des membranes ne soit pas homogène mais prédomine sur la zone en regard de l'orifice interne du col de l'utérus. Cette zone de faiblesse est présente bien avant le travail dès le troisième trimestre. C'est dans cette zone qu'a lieu la rupture, une fois que les contractions du travail, plus importantes et rapprochées, s'installent et que les contraintes subies par les membranes augmentent (64–67).

En plus de cette zone de fragilité, le processus mécanique des membranes fait intervenir une séparation des feuillets de l'amnios et du chorion qui précède quasiment toujours la rupture totale de la membrane fœtale (68,69). En effet, la force nécessaire à la rupture de ces deux feuillets lorsqu'ils sont adhérents est bien supérieure à la somme des forces nécessaires à la rupture de chacun de ces feuillets pris séparément (68). Les modifications du col favorisent cette séparation en facilitant la protrusion des membranes.

L'amnios, bien que plus mince que le chorion, est beaucoup plus rigide et résistant que le chorion qui est lui beaucoup plus extensible. Ainsi la résistance de la membrane est surtout déterminée par l'amnios (70,71). Une fois la séparation de ces deux feuillets survenue, le chorion, décrit comme étant moins résistant que l'amnios, se rompt. L'amnios poursuit alors sa protrusion avant de se rompre à son tour (68).

Il est possible de résumer ainsi les éléments mécaniques conduisant à la rupture des membranes :

1. Distension des membranes fragilisées
2. Séparation de l'amnios et du chorion
3. Rupture du chorion
4. Distension non élastique de l'amnios
5. Rupture de l'amnios

### **3. Evènements pathologiques fragilisant les membranes**

Certains facteurs peuvent conduire à une fragilisation des membranes par rupture de l'équilibre entre le renouvellement et la dégradation membranaire (27).

## **A. L'infection**

L'infection est connue comme étant un des mécanismes majeurs de la rupture prématurée des membranes (72–74).

La contamination intra-utérine pourrait survenir selon les quatre modes suivants (27) :

- La voie vaginale par ascension de germes à travers le col utérin, la plus fréquente ;
- La voie hématogène par transmission transplacentaire ;
- La voie péritonéale par contamination par les trompes de Fallope à la suite d'une infection intrapéritonéale ;
- La voie trans-utérine à la suite d'un geste invasif tel qu'une amniocentèse.

Une des hypothèses pour expliquer le lien entre infection bactérienne et prématurité serait que les phospholipases bactériennes dégraderaient les phospholipides membranaires cellulaires en acide arachidonique. Ce dernier est le principal précurseur des prostaglandines ce qui pourrait ainsi provoquer la mise en travail. Une autre piste étiologique serait que les cytokines inflammatoires pourraient à la fois activer des enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines et à la fois inactiver les enzymes responsables de la dégradation de celles-ci (75,76).

De plus, les cytokines sont des activateurs des MMP et il a été démontré un possible lien entre la présence du streptocoque B et la fragilisation du chorion par une sécrétion de MMP-9 et MMP-2 (77).

## **B. L'exposition insuffisante à la progestérone**

Le rôle de la progestérone dans le maintien de la grossesse et la prévention de la prématurité dont la rupture prématurée des membranes est encore sujet à controverse. Toutefois, il a bien été mis en évidence une production de progestérone au niveau de l'amnios, du chorion et de la décidue (78,79). La progestérone pourrait jouer un rôle sur la prématurité par ses propriétés anti-inflammatoires (80). Il a notamment été retrouvé une expression plus faible d'IL-6 dans le chorion en cas d'exposition à la progestérone (81). Chez l'animal, au niveau du col de l'utérus, la progestérone diminue l'expression de MMP-1 et MMP-3 et augmente la sécrétion de TIMP (82).

## **C. Le stress oxydatif**

Le stress oxydatif désigne les conséquences d'un déséquilibre en faveur des oxydants de la balance oxydants—antioxydants.

Les oxydants sont représentés par les radicaux libres de l'oxygène (RLO), leur électron libre leur conférant un impact important. Les métabolites de l'oxygène ont un rôle dans la destruction des pathogènes et des cellules tumorales, mais peuvent aussi avoir des effets néfastes sur les cellules et tissus sains environnants lorsqu'ils sont produits en excès (27).

Les radicaux libres sont générés en permanence dans l'organisme (origine endogène), mais peuvent également provenir de sources exogènes (Figure 6).

La fumée de tabac contient des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène et du NO qui peuvent entraîner soit une atteinte de la matrice de collagène, soit une consommation des antioxydants (83,84).

Les métrorragies en cours de grossesse peuvent être responsables de la libération de radicaux libres car les atomes de fer libres produits par la dégradation des molécules de globines favorisent la conversion de peroxyde d'hydrogène en ion hydroxyle. Elles créent aussi un milieu favorable (le sang) à la croissance bactérienne, connue pour fragiliser les membranes (85).

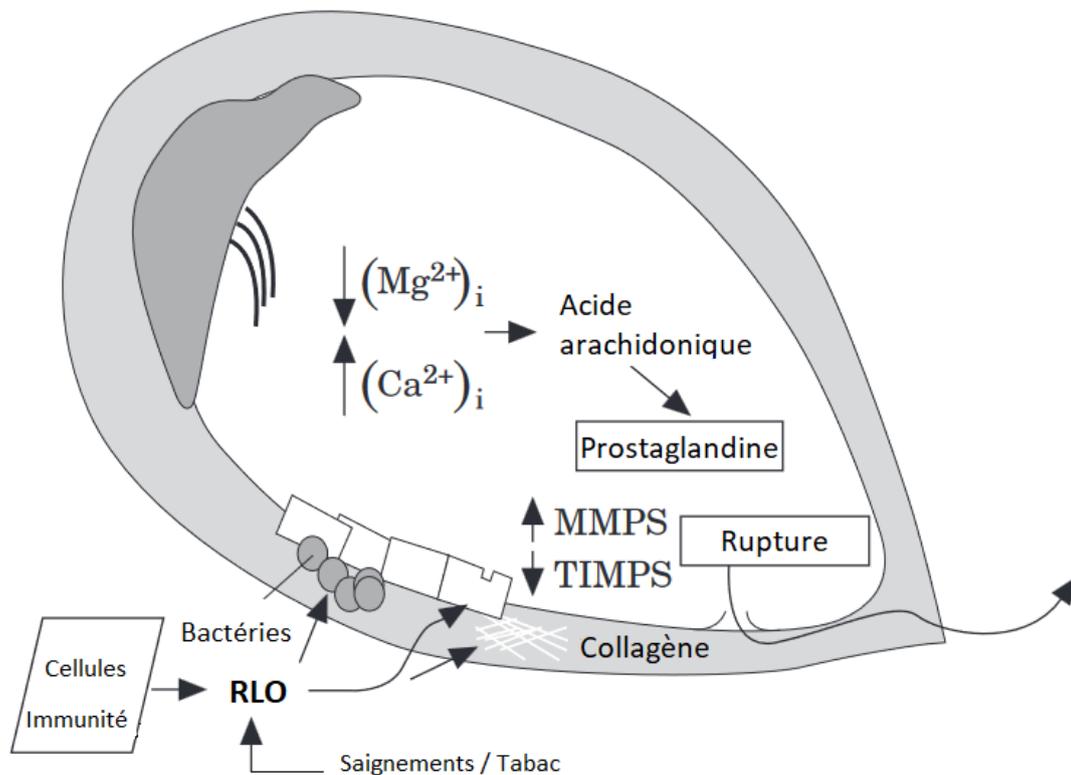


Figure 6 : Mécanismes conduisant à la génération de RLO et à la dégradation des membranes fœtales

Source : *Placenta* (2001;22 Suppl A:S38-44)

#### D. La tension mécanique

L'hydramnios et les grossesses multiples, par augmentation de la tension subie par les membranes sont responsables d'une fragilisation membranaire avec un risque plus important de RPM (27,44,86).

### **III. Matériels et méthodes**

---

#### **1. Population**

Nous avons réalisé une étude prospective, descriptive, monocentrique à l'Hôpital de la mère et de l'enfant du Centre Hospitalier Universitaire du C.H.U. de Limoges : IREM. Nous avons inclus les patientes devant bénéficier d'une césarienne programmée de janvier 2022 à mai 2022 inclus.

##### **A. Critères d'inclusion**

Il était proposé une inclusion dans l'étude à toutes patientes ayant :

- 18 ans ou plus ;
- Une césarienne programmée ;
- Un âge gestationnel supérieur ou égal à 37 SA ;
- Une grossesse singleton ;
- Signé le formulaire de consentement.

##### **B. Critères d'exclusion**

Les patientes étaient exclues de l'étude si elle présentait au moins un de critères suivants :

- Refus de consentement ;
- Rupture prématurée des membranes à terme ;
- Mise en travail spontanée avant la réalisation de la césarienne ;
- Séropositivité VIH, VHC, VHB
- Complications obstétricales en dehors du diabète gestationnel : Pré-éclampsie, RCIU...

##### **C. Recueil de données**

Notre étude a été réalisée en collaboration avec l'équipe du centre de ressources biologiques de l'Hôpital Mère Enfant (CRB-HME) sous la coordination de la responsable opérationnelle Madame El Hamel. Nos échantillons ont été inclus dans la collection biologique de l'Hôpital de la mère et de l'Enfant (CB-HME). Celle-ci a fait l'objet d'une déclaration au Ministère de l'Enseignement et de la Recherche : CODECOH (déclaration, conservation et préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain) dans le cadre réglementaire DC-2011-1264 et a obtenu l'accord du comité d'éthique CPP Sud-Ouest Outremer IV, Limoges, France.

Toutes les patientes devaient signer un consentement éclairé de participation à la collection biologique et toutes les données étaient anonymisées.

Cette anonymisation, avec un numéro attribué dans la CB-HME, permettait à la fois la protection des données des patientes mais également de réaliser l'étude anatomopathologique des membranes en aveugle.

Les caractéristiques des patientes et les données de la grossesse étaient recueillies à l'aide du logiciel informatisé FileMaker.

Les caractéristiques mécaniques des membranes étaient récupérées sous format Excel après les tests physiques.

L'épaisseur des membranes étaient mises en forme dans la base de données au format Excel.

## **2. Protocole de recueil de la collection biologique**

Pour chaque patiente ayant donné son accord et signé le consentement éclairé, la césarienne était réalisée dans les conditions habituelles. L'étude était proposée aux patientes par Madame Nancy Valette, sage-femme de salle de naissance et les patientes étaient incluses dans l'étude par les responsables de l'étude (le Docteur Coste Mazeau ou moi-même). Aucune procédure supplémentaire n'était demandée à l'équipe chirurgicale si ce n'est, une délivrance manuelle (systématiquement réalisée dans notre service) « délicate ». Le placenta était ensuite mis à 4°C dans le réfrigérateur de la salle de naissance jusqu'à préparation pour analyse.

Le jour même de la césarienne, le placenta était ensuite inclus dans la collection CB-HME où un numéro anonymisé lui était attribué. Il était ensuite cédé pour préparation avec :

- La découpe de la partie en regard de l'orifice cervical des membranes (repérée à l'aide de la position du placenta et de l'hystérotomie), qui était envoyée en anatomie pathologique pour fixation et conservation ;
- La séparation du reste des membranes fœtales de la masse placentaire, qui était ensuite acheminée à température ambiante dans la journée au Centre Européen de la Céramique à Ester Technopôle (distant de 15 min de l'HME) pour analyse mécanique ;

Cette étape était réalisée par l'un des 2 investigateurs de l'étude.

La masse placentaire restante était jetée sans analyse.

## **3. Protocoles de manipulation et d'analyse**

### **A. Partie mécanique**

Les manipulations techniques ont été réalisées soit par moi-même, soit par le Docteur Sami Ben Rhaiem, avec l'aide et sous la supervision du Docteur Nicolas Tessier-Doyen, enseignant-chercheur à Ester Technopôle à l'aide d'une machine d'essais universels EZ20® fournie par le fabricant Llyod (Figure 7), équipée d'un capteur 100 Newton (N). L'acquisition des mesures a été effectuée à l'aide du logiciel d'essais NEXIGENplus®. Les tests mécaniques de résistance étaient réalisés par traction uni-axiale.



Figure 7 : Machine d'essais universelle EZ20® du fabricant Lloyd

Chaque membrane acheminée à Ester Technopôle était étalée sur une planche de découpe et il était prélevé, à l'aide d'un bistouri à lame froide n°11 et d'une règle plate, 1 à 4 échantillons de 6 cm de large par 7 cm de longueur (Figure 8). Les membranes n'étaient pas rincées au sérum physiologique pour ne pas abimer les tissus mais le liquide amniotique et le sang était délicatement absorbés à l'aide d'une compresse par tamponnement. La quantité d'échantillons prélevables dépendait de la taille totale de la partie intacte de la membrane recueillie et variait d'une patiente à l'autre. Généralement, 3 à 4 échantillons ont pu être prélevés.

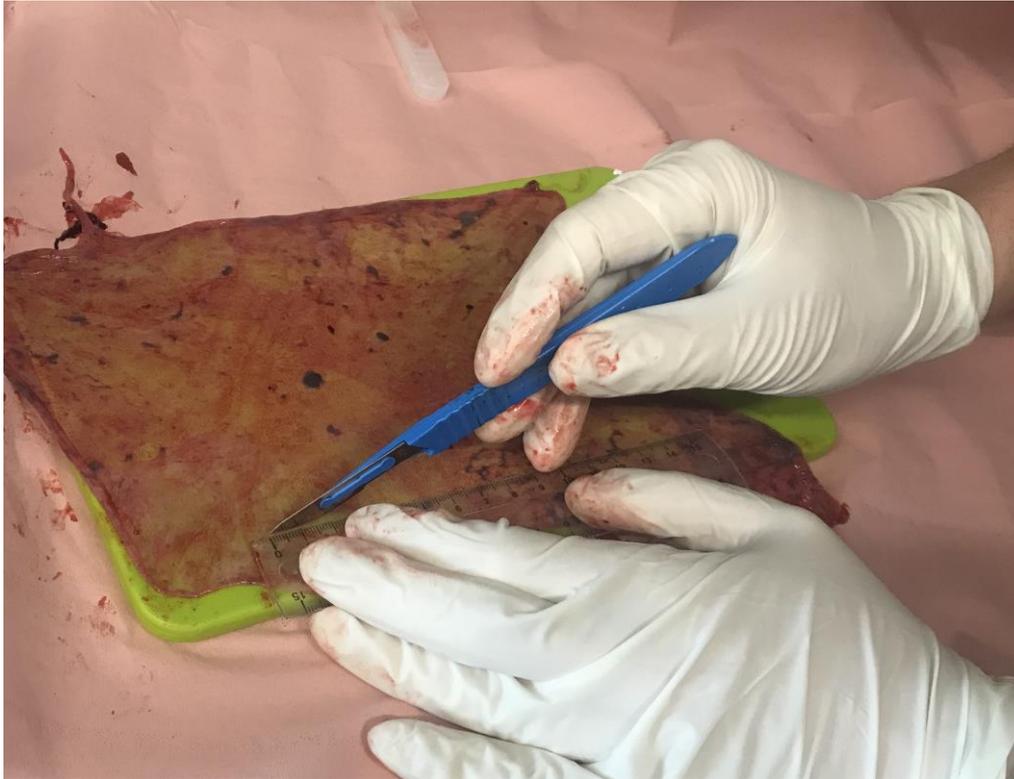


Figure 8 : Découpe de la membrane fœtale

La membrane ainsi obtenue était disposée, sans séparer les feuillets amniotique et chorion-déciduale, entre deux pinces à becs larges conçues pour s'adapter sur la machine EZ20®. Une bande antidérapante rugueuse à grains de taille modérée de 240 grains/mm<sup>2</sup> (pour éviter de déchirer les membranes) était accolée sur chaque mors pour éviter le glissement des tissus (Figure 9). Notre position de départ était généralement de 45 mm entre chaque mors.



Figure 9 : Positionnement de l'échantillon testé entre les mors de la machine d'essai

La manipulation était ensuite débutée avec une vitesse d'étirement imposée constante de 5 mm/minutes permettant l'obtention d'une courbe force appliquée / temps (Figure 10). Le test était poursuivi jusqu'à obtention d'une rupture membranaire.

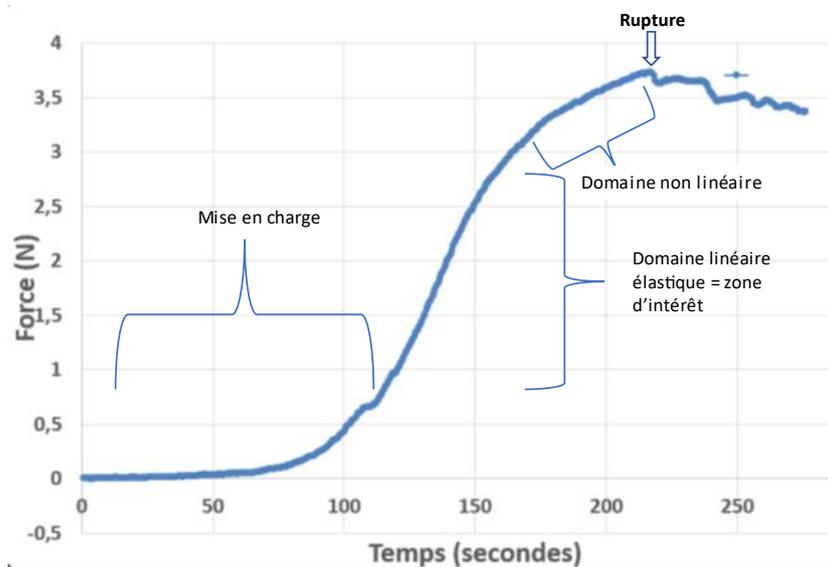


Figure 10 : Exemple de courbe lors d'un essai de traction uniaxiale

Les données brutes étaient alors traitées et organisées sous forme de courbes à l'aide du Logiciel Excel®. Nous avons pour chaque échantillons tracé les courbes force (N) / allongement (mm) et contrainte appliquée  $\sigma$  (MPa) / déformation  $\varepsilon$  (%). Sur cette dernière courbe, nous avons repéré le domaine linéaire élastique et déterminé le module d'élasticité de Young (E) en traçant la tangente à la courbe de ce domaine (Figure 11).

La contrainte appliquée  $\sigma$  correspond à la division de la force appliquée par le produit de la longueur initiale (L) et de l'épaisseur (e).

$$\sigma = \frac{F}{L \times e}$$

La déformation  $\varepsilon$  est le ratio de la variation de longueur obtenue, soit la longueur finale ( $\ell$ ) moins la longueur initiale (L), sur la longueur initiale (L).

$$\varepsilon = \frac{\ell - L}{L}$$

Le module de Young (E), pente de la courbe dans le domaine linéaire, est évalué en effectuant la division de la contrainte appliquée  $\sigma$  par la déformation  $\varepsilon$ .

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon}$$

Plus le module de Young est élevé, plus le tissu est rigide. A noter que la rigidité d'un matériau est différente de sa résistance mécanique ou de sa dureté : il s'agit d'une propriété intrinsèque indépendante du type de sollicitation mécanique et de la dimension des échantillons analysés. Pour les matériaux biologiques, il semblerait que les tissus aient tendance à se raidir légèrement dès les prémices de leur sollicitation mécanique, ce qui se traduit par des courbes

contrainte-déformation un peu concaves et un module de Young effectif (tangente instantanée) qui augmente avec la déformation.

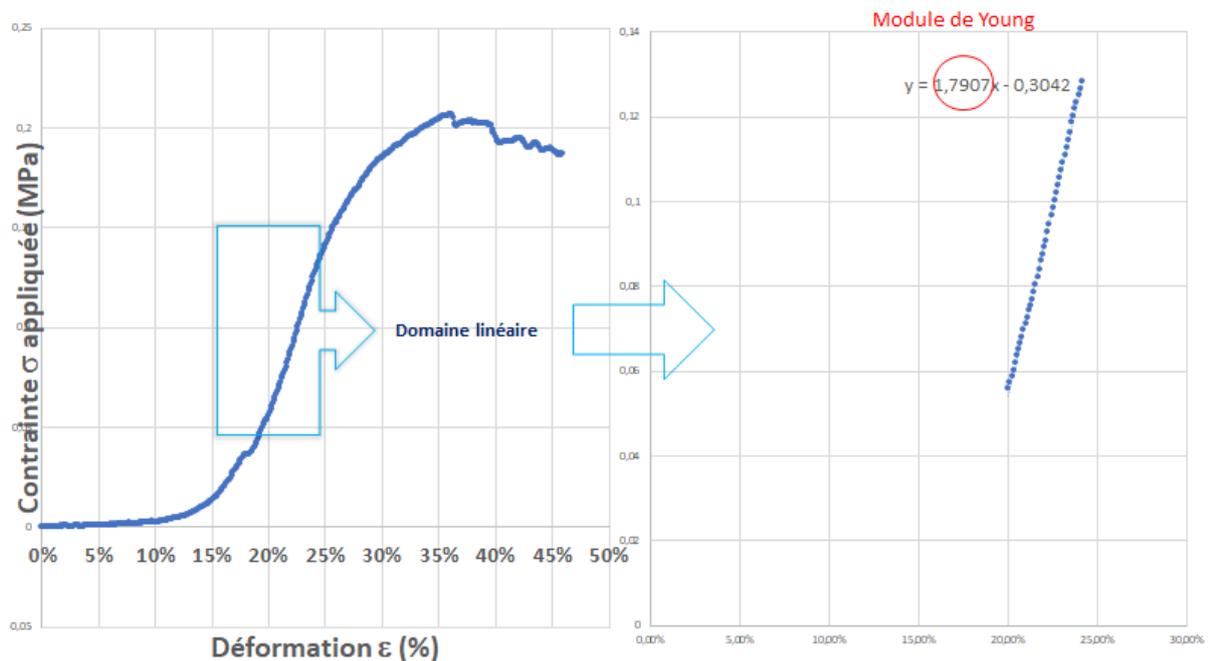


Figure 11 : Détermination du module de Young à partir du logiciel Excel

Pour chaque échantillon, en dehors du module de Young, nous avons recueilli la force maximale  $F_{max}$  avant rupture (en Newton) et la contrainte maximale avant rupture  $\sigma_{Max}$  (en MPa).

Ensuite, pour chaque patiente nous avons réalisé la moyenne des valeurs obtenues pour chaque échantillon dont le recueil était satisfaisant techniquement.

Remarque : Ces manipulations initiales étaient réalisées sans connaissance de l'épaisseur des membranes mesurée et intégrée aux calculs dans un second temps.

## B. Partie anatomo-pathologique

Les échantillons de membranes fœtales étaient adressés le jour de la césarienne au laboratoire d'anatomie pathologique à l'état frais où ils étaient ensuite fixés puis inclus en paraffine.

L'échantillon de membrane était ensuite enroulé sur lui-même en rouleau et il était réalisé une coupe du bloc (sur une épaisseur de 3 ou 4 microns) au microtome puis un étalement de la coupe sur une lame.

Sous la supervision du Docteur Véronique Fermeaux, médecin anatomo-pathologiste, et de Monsieur Alain Chauvanel, ingénieur attaché de recherche clinique au laboratoire d'anatomie pathologique, nous avons ensuite scanné les lames obtenues à l'aide du scanner NanoZoomer 2 0 RS® de la société Hamamatsu (Figure 12). Les images ainsi obtenues étaient traitées à l'aide du logiciel NanoZoomer Digital Pathology (NDP).



Figure 12 : Scan des lames d'histologie

Pour chaque patiente nous avons ensuite repéré la zone la plus reproductible pour la mesure de l'épaisseur des membranes, c'est-à-dire la zone où les différents feuillets membranaires étaient le plus accolés sans infiltration d'œdème et où la décidue était la moins épaisse possible (Figure 13).

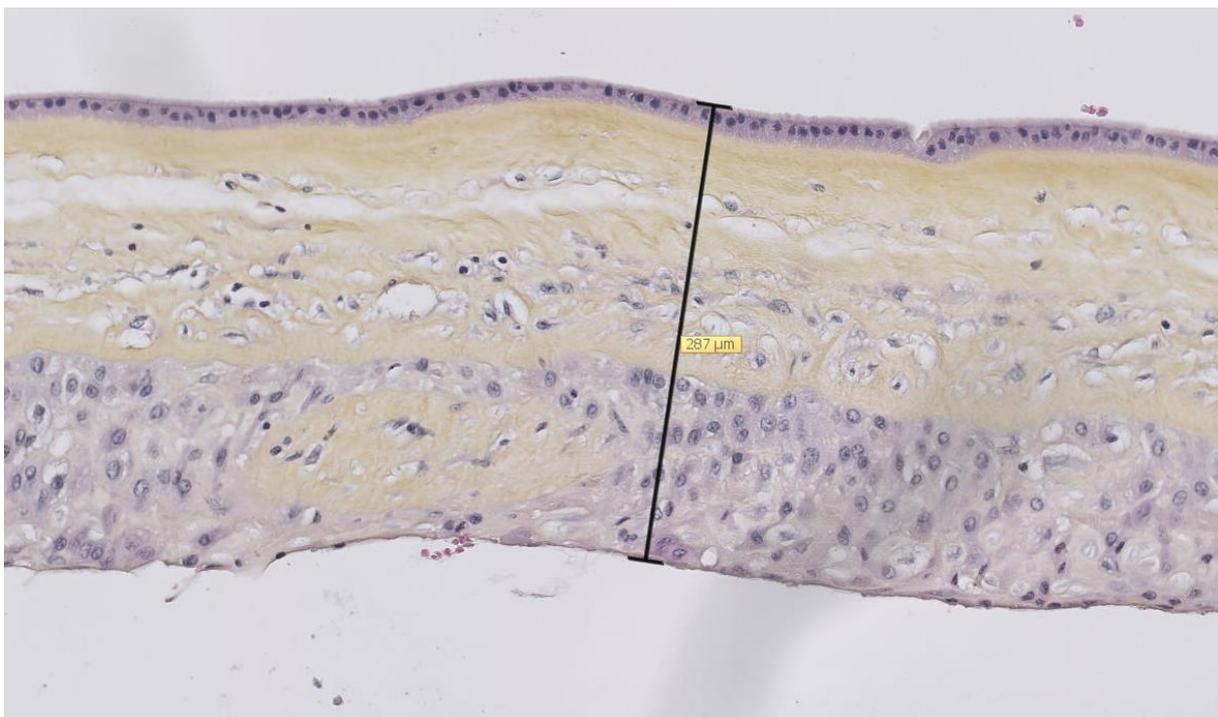


Figure 13 : Mesure de l'épaisseur membranaires sur l'image numérisée

#### 4. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la contrainte maximale subie avant rupture  $\sigma_{Max}$ .

Les critères de jugement secondaires étaient : la force maximale avant rupture  $F_{max}$ , le module d'élasticité de Young et l'épaisseur totale des membranes.

## 5. Variables étudiées

Pour chaque patiente nous avons recueilli les variables suivantes : l'âge maternel au moment de l'inclusion, le nombre de grossesses antérieures (gestité), le nombre d'accouchements antérieurs (parité), le statut obstétrical de primipare (1<sup>ère</sup> grossesse), l'IMC, un tabagisme en cours de grossesse, la présence d'un diabète gestationnel, l'origine géographique et le niveau socio-économique. Ce dernier était déterminé par les données suivantes : métier, ressources, couverture santé. En récupérant le pays d'origine de nos patientes, nous avons toutes pu les classer dans 2 groupes différents : les patientes originaire d'Europe et d'Afrique de Nord, et les patientes d'origine sub-saharienne ou antillaise.

## 6. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Professeur Preux au Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et Méthodologie de la Recherche (CEBIMER) du CHU de Limoges.

Les résultats des variables quantitatives ont été présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type et ceux des variables qualitatives exprimés en pourcentages. Les comparaisons de moyennes entre groupes de sujets ont été réalisées par des tests de Mann-Whitney ou des tests de Kruskal-Wallis. Les corrélations entre deux variables quantitatives ont été faites par l'estimation de coefficients de corrélation de Spearman. Des analyses multivariées ont été réalisées par des régressions linéaires multiples pas à pas descendantes pour chacun des critères de jugement (principal :  $\sigma$ Max ; secondaires : Young, FMax, Epaisseur). Toutes les variables indépendantes potentielles ont été entrées dans les modèles initiaux. Le seuil de significativité  $p$  choisi pour l'ensemble des analyses statistiques était de 0,05. Le logiciel utilisé était SPSS vs 25.

## IV. Résultats

---

Nous avons inclus 33 patientes dans notre étude. Nous avons eu 3 refus de consentements. Sur les 33 patientes incluses, deux patientes ont été exclues : une patiente pour laquelle nous n'avons pas réussi à réaliser les manipulations mécaniques en raison d'un problème technique et une pour laquelle nous n'avons pas pu obtenir l'épaisseur membranaire car l'échantillon n'a pas pu être acheminé dans les délais impartis au laboratoire d'anatomie pathologique.

Au total, 31 patientes ont pu être analysées. Les tableaux ci-dessous résument les caractéristiques de notre population (Tableau 1

Tableau 2 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 2).

Tableau 1 : Statistiques descriptives des variables quantitatives

Variables quantitatives	Moyenne	Médiane	Ecart type
Age (années)	31,1	31	5,002
IMC	28,48	29	7,728
$\sigma$ Max (MPa)	0,178	0,14	0,16
Fmax (N)	2,596	2,58	0,695
Module de Young (MPa)	1,06	0,96	0,532
Epaisseur membranaire ( $\mu$ m)	355,9	324	99,9

Tableau 2 : Statistiques descriptives des variables qualitatives

Variables qualitatives	Nombre	Pourcentage
<b>Statut obstétrical</b>		
Primipare	9	29
Multipare	22	71
<b>Classification IMC</b>		
Insuffisance pondérale (<18,5)	2	6,5
Corpulence normale (18,5≤IMC<25)	11	35,5
Surpoids (25≤IMC<30)	5	16,1
Obésité classe 1 (30≤IMC<35)	5	16,1
Obésité classe 2 (35≤IMC<40)	5	16,1
Obésité classe 3 (IMC≥40)	3	9,7
<b>Antécédent de prématurité</b>		
Non	28	90,3
Oui	3	9,7
<b>Antécédent de RPM</b>		
Non	30	96,8
Oui	1	3,2
<b>Tabagisme</b>		
Pas de tabagisme en cours de grossesse	19	61,3
Tabagisme en cours de grossesse	12	38,7
<b>Diabète gestationnel</b>		
Non	22	71
Oui	9	29
<b>Origine géographique</b>		
Europe et Afrique du Nord	23	74,2
Afrique sub-saharienne et Antilles	8	25,8
<b>Niveau d'étude</b>		
Non scolarisé	5	16,1
Ecole primaire	2	6,5
Secondaire collègue	10	32,3
Niveau bac lycée	6	19,4
Enseignement supérieur	8	25,8
<b>Niveau socio-économique</b>		
Bas	8	25,8
Moyen	21	67,7
Haut	2	6,5

Lors de la réalisation des tests de traction uni-axiale pour l'étude du comportement mécanique des membranes, nous avons observé 3 types de courbes pour les échantillons testés (Figure 14) :

- Un tissu sur lequel une précharge d'environ 0,02 MPa a été préalablement appliquée avant le démarrage de l'expérience et avec un domaine linéaire présentant une pente plutôt abrupte ;
- Un tissu prenant la charge plus progressivement et avec un domaine linéaire présentant une pente plutôt raide ou intermédiaire ;
- Un tissu prenant la charge très lentement dont le domaine linéaire présentait une pente plus douce.

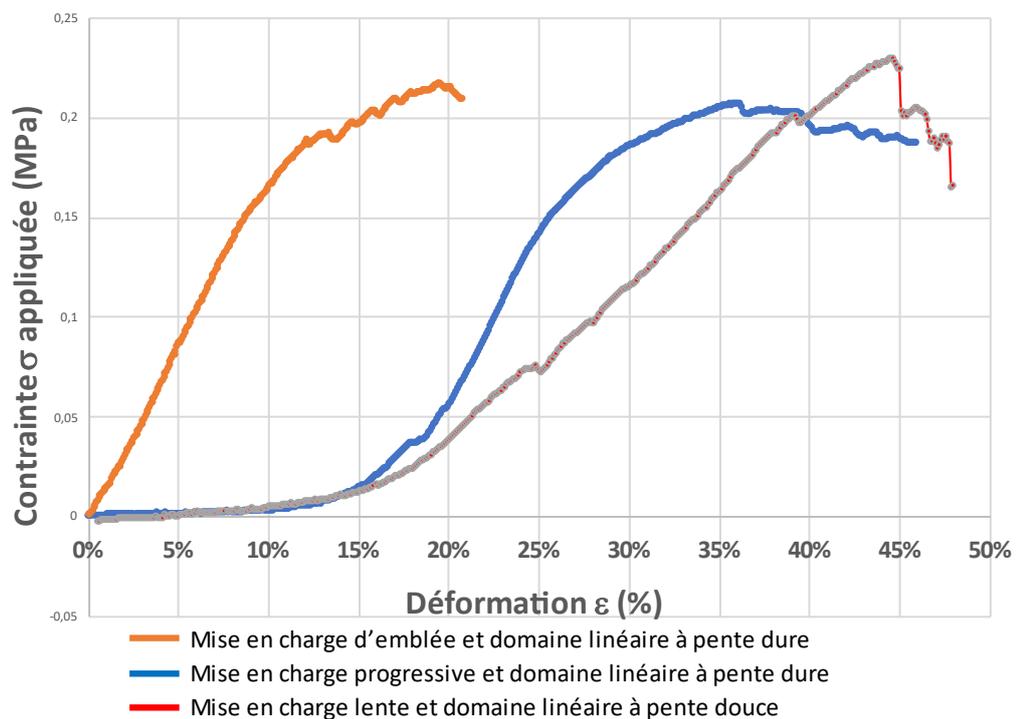


Figure 14 : Modèles de comportement des membranes fœtales à la traction uniaxiale

Les études de corrélations n'ont pas mis en évidence de dépendance significative entre notre critère de jugement principal  $\sigma_{Max}$  et les variables d'intérêt étudiée (Tableau 3).

Dans l'étude de nos critères de jugement secondaires, nous avons mis en évidence une corrélation significative entre certaines données (Tableau 4) :

- Une corrélation positive entre l'origine géographique Afrique sub-saharienne et Antilles et l'épaisseur membranaire (moyenne 432 versus 329,  $p = 0,043$ ) ;
- Une corrélation négative entre la  $F_{max}$  avant rupture et le statut obstétrical de primipare (moyenne 2,16 N versus 2,77 N,  $p = 0,02$ ) ; ainsi qu'une corrélation positive entre la  $F_{max}$  avant rupture et la présence d'un diabète gestationnel (moyenne 3,02 N versus 2,42 N,  $p = 0,033$ ) ;

Ainsi, les patientes d'origine sub-sahariennes ou antillaises présentaient des membranes fœtales plus épaisses sans impact ni sur la force maximale appliquée ni sur la contrainte maximale appliquée.

Les membranes des patientes primipares avaient, quant à elles, une force appliquée avant rupture inférieure par rapport aux patientes multipares et les membranes des patientes avec un diabète gestationnel présentaient une force appliquée avant rupture plus importante que les patientes sans diabète. Toutefois ces résultats n'étaient pas retrouvés pour la contrainte maximale appliquée.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre le module de Young et les variables étudiées (Tableau 3).

Tableau 3 : Significativité des corrélations et comparaisons bivariées selon les tests de Spearman et Mann-Whitney

Variables	Critères de jugement			
	$\sigma$ Max (p)	Fmax (p)	Young (p)	Epaisseur (p)
Age	0,434	0,864	0,283	0,357
IMC	0,987	0,096	0,685	0,447
Primiparité	0,273	<b>0,02</b>	0,273	0,915
Gestité	0,689	0,453	0,422	0,131
Parité	0,987	0,103	0,202	0,389
Antécédent de prématurité	0,503	0,122	0,867	0,777
Antécédent de RPM	0,452	0,516	0,258	0,968
Diabète gestationnel	0,654	<b>0,033</b>	0,781	0,356
Tabagisme	0,617	0,857	0,704	0,12
Origine géographique	0,464	0,295	0,52	<b>0,043</b>
Niveau socio-économique	0,74	0,437	0,674	0,58

Tableau 4 : Comparaison descriptives des corrélations significatives

Critères de jugement	Variables	Comparaisons descriptives		
		Moyenne	Ecart-type	Significativité (p)
Fmax (N)	Primipare	2,16	0,46	0,02
	Multipare	2,77	0,7	
	Absence de diabète gestationnel	2,42	0,62	0,033
	Diabète gestationnel	3,02	0,72	
Epaisseur ( $\mu$ m)	Europe et Afrique du Nord	329	63	0,043
	Afrique sub-saharienne et Antilles	432	146	

Les analyses multivariées par régressions linéaires multiples pas à pas descendantes n'ont pas permis de mettre en évidence d'association significative entre les variables étudiées et le critère de jugement principal  $\sigma$ Max (Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats finaux des régressions linéaires multiples<sup>1</sup>

Critère de jugement	Variables non exclues	Coefficient de corrélation B	IC95% bas	IC95% haut	Significativité
$\sigma$ Max	Aucune				
Fmax	Gestité (quantitatif)	-0,265	0,103	-8,886	<b>0,016</b>
	Parité (quantitatif)	0,432	0,141	1,06	<b>0,005</b>
Young	Antécédent de prématurité	0,731	0,117	1,344	<b>0,021</b>
Epaisseur	Origine géographique sub-saharienne ou antillaise	102,513	26,654	178,372	<b>0,01</b>

Nous avons de nouveau mis en évidence l'association significative entre des membranes plus épaisses et l'origine géographique sub-saharienne ou antillaise ( $B = 103,513$  ;  $IC_{95\%} [26,654 ; 178,372]$  ;  $p = 0,01$ ).

Lors de ces analyses, l'antécédent de prématurité était associé à un module de Young plus important et donc à des membranes plus rigides ( $B = 0,731$  ;  $IC_{95\%} [0,117 ; 1,344]$  ;  $p = 0,021$ ).

Nous avons observé que l'augmentation du nombre d'accouchements antérieurs (en quantité) était associée à une Fmax avant rupture plus élevée ( $B = 0,432$  ;  $IC_{95\%} [0,144 ; 0,720]$  ;  $p = 0,005$ ). Le nombre de grossesses antérieures ressortait significativement de l'analyse multivariée, mais aucune conclusion n'était possible étant donné que l'intervalle de confiance passait par 0.

Les tests de corrélation de Spearman ont confirmé la corrélation positive attendue entre la contrainte appliquée  $\sigma$ Max et la force maximale appliquée Fmax ( $r = 0,586$  ;  $p = 0,001$ ) et ont permis de mettre en évidence :

- Une corrélation négative significative entre  $\sigma$ Max et épaisseur ( $r = -0,460$  ;  $p = 0,009$ )
- Une corrélation négative significative entre le Young et l'épaisseur ( $r = -0,376$  ;  $p = 0,037$ ).

Ainsi dans notre étude, les membranes fœtales les plus épaisses ont tendance à être moins rigides et à avoir une moindre résistance avec une contrainte maximale applicable plus faible.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre le module de Young et Fmax ( $r = 0,043$  ;  $p = 0,817$ ) ou  $\sigma$ Max ( $r = 0,256$  ;  $p = 0,165$ ), et nous n'avons donc pas mis en évidence de lien entre la rigidité des membranes et leur résistance.

<sup>1</sup> Les variables entrées dans les modèles étaient : âge, gestité (quantitatif), parité (quantitatif), primiparité, IMC (quantitatif), antécédent de prématurité, antécédent de RPM, tabagisme, diabète gestationnel, origine géographique, niveau socio-économique

## V. Discussion

---

La rupture prématurée des membranes est un événement obstétrical fréquent dont la physiopathogénie est encore mal comprise. Notre étude avait pour objet d'apporter de nouveaux éléments de compréhension sur d'éventuels liens entre fragilisation mécanique des membranes et facteurs de risques de rupture prématurée des membranes.

Il est classiquement décrit 4 méthodes de tests mécaniques des membranes fœtales (87) :

- Les essais de traction uniaxiale : une traction est appliquée sur le tissu dans un seul axe ;
- Les essais d'inflation biaxiale : la membrane est bloquée dans un système d'anneau circulaire puis est gonflée jusqu'à rupture par du liquide ou du gaz ;
- Les essais de perforation biaxiale : une sonde est appliquée à une vitesse constante sur le centre de la membrane maintenue tendue par le même type d'anneau circulaire jusqu'à rupture ;
- Les essais de traction biaxiale planaire : la membrane est maintenue dans un plan planaire avec mise en place de tractions selon des axes x et y simultanément.

La méthode de test la plus populaire ces dernières années (87) est l'essai par perforation biaxiale qui simulerait de façon plus réaliste la physiologie intra-utérine avec la pression appliquée par le liquide amniotique et plus tard le mobile fœtal sur la zone de faiblesse cervicale (88,89). Un des éléments intéressants de cette technique, est que les forces appliquées diffusent plus ou moins sur les tissus environnants en fonction de la taille de la sonde. Ainsi une sonde de dimensions plus importantes aura tendance à créer des ruptures à distance du point de pression, comme lors de tests d'inflation, alors que lors de l'application d'une sonde de petite taille, la rupture se produit au contact de la sonde avec peu de diffusion aux tissus environnants (90). Pour plusieurs auteurs, cette méthode est donc plus représentative des contraintes *in vivo* (90–94). Toutefois, la géométrie très compliquée de ce type de test rend difficile l'analyse des données et bien souvent la contrainte  $\sigma$  et le module de Young  $E$  n'ont pas pu être calculés par les auteurs. Chua et Oyen (87) avaient néanmoins, eux, réussi, à l'aide d'un modèle analytique très complexe (95), à calculer à posteriori  $\sigma$  et  $E$  à partir des données de ces études. Bien que discutable, nous avons fait le choix de la traction uniaxiale pour sa simplicité de mise œuvre, pour la disponibilité de l'équipement et pour sa proximité géographique avec notre centre de prélèvement pour la réalisation de nos tests. De plus, déterminer expérimentalement la loi de comportement en traction des membranes (courbes contrainte / déformation) peut présenter un intérêt dans l'objectif d'alimenter en données fiables les logiciels de modélisation numérique du comportement mécanique de certaines parties du corps humain.

Dans notre étude, la contrainte maximale appliquée avant rupture était en moyenne de 0,178 MPa (DS 0,16 ; médiane : 0,14). Une méta-analyse portant sur d'autres études ayant testé comme nous l'ensemble de la membrane (sans séparation de l'amnios et du chorion), avec des méthodes de tests différentes, retrouvaient une valeur plus faible aux alentours de 0,09 MPa pour un âge gestationnel > 37SA (87). Toutefois les études analysées utilisaient des membranes de fœtus nés par voie basse et donc déjà soumises aux modifications biochimiques du travail et à une rupture préalable. Plus récemment, Verbruggen et al (96), à partir des travaux avec tests d'inflation de Buerzle et al (71), ont modélisé par ordinateur une  $\sigma_{Max}$  à 0,145 MPa à 40 SA, ce qui se rapproche des chiffres observés dans notre étude. Ils

notent néanmoins que cette valeur, appliquée à la membrane chorio-amniotique dans son ensemble, correspondrait en fait à une contrainte appliquée à 0,989 MPa si l'amnios était pris séparément, ce qui va dans le sens d'une rupture débutante par le chorion.

Dans notre étude, la force maximale avant rupture  $F_{max}$  était en moyenne à 2,6N (DS : 0,695 ; médiane : 2,58). Oxlund et al avaient mis en évidence, lors d'essais de traction uniaxiale, une  $F_{max}$  bien plus faible à 0,95N lors d'une étude portant sur les membranes de fœtus nés à terme par voie basse et avaient rencontré des difficultés à tester l'amnios et le chorion simultanément (70). Ils avaient alors reproduit leur expérience avec des membranes de fœtus nés à terme par césarienne programmée et avaient observé une  $F_{max}$  plus importante à 1,39N (97). Ces chiffres plus faibles pourraient s'expliquer par le fait que cette équipe réalisait les tests de tractions en immergeant la membrane dans une solution de Ringer Lactate à température ambiante (pH 7,4). Nous n'avons pas souhaité immerger ni rincer la membrane au sérum physiologique car nous avons remarqué, lors de nos essais préliminaires, que les feuillets chorio-amniotiques avaient tendance à se séparer ; alors que la séparation de ces 2 feuillets participe à l'affaiblissement des membranes (68,69). Cet écart avec nos résultats peut également s'expliquer par le fait que les membranes fœtales sont considérées comme légèrement anisotropiques, c'est-à-dire que leurs caractéristiques sont dépendantes de la direction dans laquelle elles sont testées, ce qui aurait un impact sur nos tests de tractions uniaxiale. Toutefois, en laboratoire, l'effet de cet anisotropie est considéré comme très modeste voire inexistant (98,99).

Nous avons retrouvé un module de Young à 1,06 en moyenne (DS : 0,532 ; médiane : 0,96) mais, comme le font remarquer Chua et Oyen dans leur méta-analyse (87), il est très difficile de comparer ce résultat à la littérature en raison de l'hétérogénéité des résultats. Pour comparaison, Helmig et al, dans leur essai de traction uniaxial, mettaient en évidence un module de Young à 7,1 MPa pour les 7 membranes fœtales obtenues par césarienne programmée à terme, et testées sans séparer le chorion et l'amnios (97). Cette difficulté d'homogénéisation des résultats des différentes études peut s'expliquer par le caractère viscoélastique des membranes (88,89). Ce comportement est considéré comme étant intermédiaire entre un solide et un liquide. La particularité d'un matériau viscoélastique est que sa loi de comportement mécanique dépend du temps, et par voie de conséquence, de la vitesse de sollicitation. Il entraîne un délai entre application d'une force sur la membrane et l'atteinte de son équilibre finale de déformation en réponse à cette force. Ainsi Oyen et al font remarquer que la réponse charge/déformation n'est pas forcément bien représentée par la simple de la partie linéaire de la courbe (89). Ce caractère viscoélastique est bien visible sur la modélisation de nos 3 types de courbes contrainte /déformation. En effet, les membranes avaient une très forte capacité de rétractation sur elles-mêmes au moment du prélèvement des échantillons. Malgré toutes les précautions prises concernant la reproductibilité de chaque étape dans la mise en œuvre du protocole expérimental, notre technique de découpe de la membrane pouvait conduire à des échantillons de tailles légèrement différentes compte-tenu de cette rétractation. Puisque nous nous attachions à laisser le plus souvent possible la même longueur de tissu (45mm) entre les 2 mors en début de test, cela pouvait amener à des membranes très tendue d'emblée, avec une mise en charge immédiate et une courbe débutant immédiatement sur le domaine linéaire (courbe orange). A l'inverse, une membrane moins tendue en début d'essai (sans précharge préalable) mettait plus de temps à atteindre son point d'équilibre et à se mettre en charge (courbe rouge).

La mesure de l'épaisseur est nécessaire pour la mesure de la contrainte. Nous avons mesuré l'épaisseur des membranes à 355,9  $\mu\text{m}$  en moyenne (SD : 99,9 ; médiane : 324). Cette

mesure s'est faite en dehors des membranes testées mécaniquement sur des coupes histologiques sur des tissus fixés en paraffine, enroulés sur eux même puis coupés au microtome. Ainsi l'épaisseur mesurée en histologie n'était pas forcément la même que celle des membranes testées. De plus, l'épaisseur en histologie n'était pas uniforme avec des zones d'épaisseur différentes sur un même échantillon ce qui constitue un biais à notre étude. Pour essayer de réduire ce biais, sans pouvoir s'en affranchir complètement, nous avons essayé, pour chaque mesure, de prendre la zone la plus reproductible (zone avec le minimum de décollement entre le chorion et l'amnios ou bien décidue la moins épaisse). Oxlund et al. puis Helming et al. ont repris dans leur étude la technique de Lavery et al. consistant à mesurer l'épaisseur des membranes en les plaçant entre 2 plaques de plexiglass. Ces auteurs mesuraient ensuite la différence au micromètre entre les 2 plaques avec membranes et les 2 plaques sans membrane (70,97,100). Alors que Lavery et al. décrivaient une épaisseur moyenne des membranes à terme à 545  $\mu\text{m}$ , Helmig et al trouvaient une épaisseur moyenne à 191  $\mu\text{m}$ . Cette méthode de mesure est néanmoins à risque de sous-estimer l'épaisseur de la membrane écrasée par le plexiglass. Borazjani et al. ont mesuré l'épaisseur des membranes en plaçant les échantillons sur une plate-forme en acier et les ont analysés avec un profileur de surface optique sans contact. Ils décrivent des valeurs autour de 450  $\mu\text{m}$  (101). La description classique des membranes par Bourne au microscope électronique de tissus fixés évoquait des valeurs pouvant atteindre jusqu'à 480  $\mu\text{m}$  (33). Récemment, Zhang et al. ont utilisé l'interférométrie pour calculer l'épaisseur des membranes lors d'essai de tractions biaxiales planaires. Ils ont étudié l'épaisseur membranaire en position initiale et sa variation au cours du test. L'épaisseur moyenne mesurée dans leur étude en début de test était à 425  $\mu\text{m}$  (102).

Notre étude est, à notre connaissance, la seule qui a cherché à étudier l'impact de facteurs de risque clinique de RPM sur la résistance mécanique des membranes fœtales. Bien qu'aucun lien n'ait été mis en évidence avec notre critère de jugement principal, l'analyse des critères de jugements secondaires est compatible avec certains éléments de la littérature.

Les résultats publiés en 2019 d'une cohorte franco-canadienne de 7866 patientes incluses sur 5 ans retrouvaient un risque de rupture prématuré des membranes en cas : d'IMC < 18,5 (aOR = 2), de primiparité (aOR = 2,52), d'antécédent de RPM (aOR = 2,75), de faible niveau d'éducation maternelle (aOR = 2,39) et de diabète gestationnel (aOR = 1,87) (19). D'autres auteurs ont décrits comme facteurs de risques un IMC élevé ( $\geq 30$  ou plus), l'âge maternel ou encore l'ascendance continentale africaine (14–18).

Nous retrouvons une  $F_{\text{max}}$  plus faible chez nos patientes primipares qui serait en faveur d'une résistance plus faible des membranes fœtales chez celles-ci. De plus, un nombre d'accouchements antérieurs élevés s'accompagne d'une augmentation de la  $F_{\text{max}}$  dans notre étude ce qui va dans le sens d'une plus grande faiblesse des membranes chez les patientes primipares. Toutefois ce résultat n'est pas retrouvé pour  $\sigma_{\text{Max}}$  ce qui invite à la prudence. Il est possible que nos effectifs aient été trop faibles pour mettre en évidence une différence significative. Un biais dans le recueil des épaisseurs des membranes fœtales ayant modifié les calculs de  $\sigma_{\text{Max}}$  est une autre explication plausible.

Nous avons mis en évidence une plus grande  $F_{\text{max}}$  chez les patientes avec diabète gestationnel. Ce résultat nous paraît difficilement explicable sur le plan physiopathologique et en discordance avec l'étude de Bouvier et al qui le décrivaient eux comme un facteur de risque de rupture prématurée des membranes (19). Il est possible qu'à terme l'effet sur la mécanique des membranes soit différent d'avant 37 SA.

Il ressort de nos résultats que plus l'épaisseur des membranes augmente plus la rigidité (module de Young) et plus la contrainte maximale avant rupture diminuent. Cet élément peut s'expliquer possiblement par une répartition différente du collagène et par un infiltrat d'œdème plus important dans les tissus les plus épais mais également par le fait qu'un clivage survenu entre l'amnios et le chorion fait augmenter l'épaisseur de membrane mais fragilise de ce fait la membrane. Nous avons retrouvé une épaisseur de membrane significativement augmentée chez les patientes d'origine géographique sub-saharienne et antillaise. Etant donné que dans notre étude l'origine géographique n'était significativement pas associée à des modifications de  $\sigma_{Max}$  et  $F_{max}$  il est difficile de conclure quand à ce paramètre.

L'ascendance continentale africaine a été écrite comme un facteur de risque de RPM dans des études américaines mais, pour les études s'intéressant de manière globale à la prématurité, il n'était retrouvé une augmentation du risque de naissance prématurée que chez les patientes avec un phénotype de peau noire nées aux Etats Unis et non chez les patientes immigrées d'origine africaine (103,104). L'origine ethnique est un facteur de risque de prématurité controversé où, bien qu'il y ait eu des appariements sur les facteurs de risques confondants dans les études menées aux Etats Unis, ces résultats ne sont pas retrouvés en dehors de ce pays, notamment au Canada où ce facteur de risque n'a pas été démontré (105). Ces différences observées entre patientes à peau noires d'origine américaine et les patientes à peau noires d'origine africaine pourrait s'expliquer par le fait que les éléments génétiques qui déterminent le phénotype de peau noire ne soient pas les mêmes que ceux qui sont responsables de complications obstétricales comme la RPM (106). Cette sensibilité à la RPM des patientes afro-américaines pourrait s'expliquer par la survenue de mutations dans plusieurs gènes codant pour des protéines impliquées dans l'atténuation de la réponse immunitaire innée ou la protection de l'hôte contre les infections microbiennes et les produits microbiens (107). Modi et al. ont mis en évidence des mutations non-sens chez les nouveau-nés de patientes afro-américaines dans les gènes DEFB1 et MBL2 qui codent pour des protéines antimicrobiennes et qui défendent les membranes fœtales contre les agents infectieux (108). Wang et al. ont également travaillé sur le gène SERPINH1 qui code pour une protéine participant à la synthèse du collagène. Ce gène serait plus fréquemment muté chez les patientes afro-américaines et prédisposerait à la RPM (109).

Pour parfaire et compléter notre étude, il nous semblerait intéressant de poursuivre notre travail expérimental portant sur l'analyse des propriétés mécaniques des membranes fœtales à terme par l'analyse biochimique (collagène, élastine) de ces membranes selon les facteurs de risque de RPM que nous avons étudiés. De plus, nous avons fait nos tests sur des membranes de fœtus à terme pour pouvoir tester des membranes non modifiées par le travail et non dégradées par l'accouchement voie basse ; et celles-ci ont peut-être un comportement différents des membranes des fœtus non à terme.

## Conclusion

---

La rupture prématurée des membranes est un évènement obstétrical fréquent dont la physiopathologie est à ce jour incomplètement comprise.

Nous avons mis en évidence une plus grande fragilité mécanique des membranes chez les patientes primipares pouvant expliquer la plus grande fréquence des ruptures prématurées des membranes avant terme chez ces patientes.

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact sur la résistance des membranes fœtales de l'âge maternel, de l'IMC, du tabagisme en cours de grossesse, de l'origine géographique européenne ou sub-saharienne ou bien encore du niveau socio-économique.

Nous avons retrouvé une plus grande fragilité des membranes, et une baisse de leur rigidité, quand leur épaisseur augmentait.

## Références bibliographiques

---

1. Blanchon L, Accoceberry M, Belville C, Delabaere A, Prat C, Lemery D, et al. Rupture des membranes : physiopathologie, diagnostic, conséquences et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2013;42(2):105-16.
2. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet Lond Engl.* 26 janv 1980;1(8161):192-4.
3. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl.* 19 janv 2008;371(9608):261-9.
4. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med.* 10 janv 1985;312(2):82-90.
5. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* sept 2005;32(3):411-28.
6. Schmitz T, Sentilhes L, Lortie E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2019;236:1-6.
7. Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, Nichols J, Studee L. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2006;194(4):1168-74; discussion 1174-1175.
8. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2014;211(3):308.e1-6.
9. Soylyu H, Jefferies A, Diambomba Y, Windrim R, Shah PS. Rupture of membranes before the age of viability and birth after the age of viability: comparison of outcomes in a matched cohort study. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* oct 2010;30(10):645-9.
10. Shumway JB, Al-Malt A, Amon E, Cohlman B, Amini S, Abboud M, et al. Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks. *J Matern Fetal Med.* févr 1999;8(1):20-3.
11. Spinillo A, Nicola S, Piazzini G, Ghazal K, Colonna L, Baltaro F. Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 1994;47(1):7-15.
12. Shen TT, DeFranco EA, Stamilio DM, Chang JJ, Muglia LJ. A population-based study of race-specific risk for preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2008;199(4):373.e1-7.
13. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2000;183(3):738-45.

14. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1990;163(1 Pt 1):130-7.
15. Dekker GA, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NAB, Roberts CT. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS One.* 2012;7(7):e39154.
16. Zhong Y, Cahill AG, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The association between prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Perinatol.* avr 2010;27(4):293-8.
17. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 2007;21(1):5-14.
18. Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, Fisher BM, West NA, Gibbs RS. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2014;210(5):428.e1-9.
19. Bouvier D, Forest JC, Blanchon L, Bujold E, Pereira B, Bernard N, et al. Risk Factors and Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes in a Cohort of 6968 Pregnant Women Prospectively Recruited. *J Clin Med.* 15 nov 2019;8(11).
20. Jelliffe-Pawłowski LL, Baer RJ, Blumenfeld YJ, Ryckman KK, O'Brodovich HM, Gould JB, et al. Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oct 2015;122(11):1484-93.
21. Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, Sibai BM. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1993;168(5):1467-73.
22. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiol Camb Mass.* mai 1998;9(3):279-85.
23. Shree R, Caughey AB, Chandrasekaran S. Short interpregnancy interval increases the risk of preterm premature rupture of membranes and early delivery. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* nov 2018;31(22):3014-20.
24. Auger N, Le TUN, Park AL, Luo ZC. Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 4 oct 2011;11:67.
25. Tachdjian G. Développement embryonnaire humain. In: Tachdjian G, éditeur. *Embryologie et histologie humaines.* 2016. p. 1-18.
26. Florian J. The Formation of the Connecting Stalk and the Extension of the Amniotic Cavity towards the Tissue of the Connecting Stalk in Young Human Embryos. *J Anat.* juill 1930;64(Pt 4):454-476.5.
27. Pasquier JC, Doret M. Fetal membranes: embryological development, structure and the physiopathology of the preterm premature rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* oct 2008;37(6):579-88.

28. Bourne G. The Foetal Membranes. *Postgrad Med J.* avr 1962;38(438):193-201.
29. Bourne GL. The anatomy of the human amnion and chorion. *Proc R Soc Med.* nov 1966;59(11 Part 1):1127-8.
30. Bourne G. The foetal membranes. A review of the anatomy of normal amnion and chorion and some aspects of their function. *Postgrad Med J.* avr 1962;38:193-201.
31. Bourne GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstet Gynecol.* juin 1960;79:1070-3.
32. Bryant-Greenwood GD. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta.* janv 1998;19(1):1-11.
33. Bourne G. The foetal membranes. A review of the anatomy of normal amnion and chorion and some aspects of their function. *Postgrad Med J.* avr 1962;38:193-201.
34. Hampson V, Liu D, Billett E, Kirk S. Amniotic membrane collagen content and type distribution in women with preterm premature rupture of the membranes in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* sept 1997;104(9):1087-91.
35. Jabareen M, Mallik AS, Bilic G, Zisch AH, Mazza E. Relation between mechanical properties and microstructure of human fetal membranes: an attempt towards a quantitative analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2009;144 Suppl 1:S134-141.
36. Stuart EL, Evans GS, Lin YS, Powers HJ. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women. *Biol Reprod.* janv 2005;72(1):230-5.
37. Meinert M, Eriksen GV, Petersen AC, Helmig RB, Laurent C, Uldbjerg N, et al. Proteoglycans and hyaluronan in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2001;184(4):679-85.
38. Hedbom E, Heinegård D. Interaction of a 59-kDa connective tissue matrix protein with collagen I and collagen II. *J Biol Chem.* 25 avr 1989;264(12):6898-905.
39. Uldbjerg N, Danielsen CC. A study of the interaction in vitro between type I collagen and a small dermatan sulphate proteoglycan. *Biochem J.* 1 mai 1988;251(3):643-8.
40. Danielson KG, Baribault H, Holmes DF, Graham H, Kadler KE, Iozzo RV. Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility. *J Cell Biol.* 10 févr 1997;136(3):729-43.
41. Meinert M, Malmström A, Tufvesson E, Westergren-Thorsson G, Petersen AC, Laurent C, et al. Labour induces increased concentrations of biglycan and hyaluronan in human fetal membranes. *Placenta.* juin 2007;28(5-6):482-6.
42. Skinner SJ, Liggins GC. Glycosaminoglycans and collagen in human amnion from pregnancies with and without premature rupture of the membranes. *J Dev Physiol.* avr 1981;3(2):111-21.
43. Roughley PJ, Lee ER. Cartilage proteoglycans: structure and potential functions. *Microsc Res Tech.* 1 août 1994;28(5):385-97.

44. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta*. déc 2006;27(11-12):1037-51.
45. Chintala SK, Zhang X, Austin JS, Fini ME. Deficiency in matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) protects against retinal ganglion cell death after optic nerve ligation. *J Biol Chem*. 6 déc 2002;277(49):47461-8.
46. Vadillo-Ortega F, González-Avila G, Furth EE, Lei H, Muschel RJ, Stetler-Stevenson WG, et al. 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor. *Am J Pathol*. janv 1995;146(1):148-56.
47. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Collagenolytic enzymes (gelatinases) and their inhibitors in human amniochorionic membrane. *Am J Obstet Gynecol*. oct 1997;177(4):731-41.
48. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased concentration of pro-matrix metalloproteinase 9 in term fetal membranes overlying the cervix before labor: implications for membrane remodeling and rupture. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2000;182(2):409-16.
49. Yonemoto H, Young CB, Ross JT, Guilbert LL, Fairclough RJ, Olson DM. Changes in matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the fetal amnion and chorion during gestation and at term and preterm labor. *Placenta*. juill 2006;27(6-7):669-77.
50. Weiss A, Goldman S, Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci J Virtual Libr*. 1 janv 2007;12:649-59.
51. Fortunato SJ, LaFleur B, Menon R. Collagenase-3 (MMP-13) in fetal membranes and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. févr 2003;49(2):120-5.
52. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Bianco K, Ghezzi F, et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2000;183(4):914-20.
53. Gaudin P, Trocmé C, Monier F, Zaoui P, Barro C, Polack B, et al. [Focalized matrix proteolysis and inflammation]. *Ann Biol Clin (Paris)*. déc 1998;56(6):661-9.
54. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: an indirect support for endogenous pathway to membrane rupture. *J Perinat Med*. 1999;27(5):362-8.
55. Uchide K, Ueno H, Inoue M, Sakai A, Fujimoto N, Okada Y. Matrix metalloproteinase-9 and tensile strength of fetal membranes in uncomplicated labor. *Obstet Gynecol*. juin 2000;95(6 Pt 1):851-5.
56. Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes. *J Soc Gynecol Investig*. oct 2004;11(7):427-37.
57. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod*. janv 1997;3(1):27-45.
58. Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death Differ*. janv 2007;14(1):32-43.

59. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJA, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta*. avr 2003;24 Suppl A:S33-46.
60. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro-inflammatory cytokine gene expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. janv 2005;11(1):RA7-16.
61. Kumar D, Fung W, Moore RM, Pandey V, Fox J, Stetzer B, et al. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes. *Biol Reprod*. janv 2006;74(1):29-34.
62. Menon R, Lombardi SJ, Fortunato SJ. TNF-alpha promotes caspase activation and apoptosis in human fetal membranes. *J Assist Reprod Genet*. avr 2002;19(4):201-4.
63. Pandey V, Jaremko K, Moore RM, Mercer BM, Stetzer B, Kumar D, et al. The force required to rupture fetal membranes paradoxically increases with acute in vitro repeated stretching. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2007;196(2):165.e1-7.
64. El Khwad M, Pandey V, Stetzer B, Mercer BM, Kumar D, Moore RM, et al. Fetal membranes from term vaginal deliveries have a zone of weakness exhibiting characteristics of apoptosis and remodeling. *J Soc Gynecol Investig*. avr 2006;13(3):191-5.
65. El Khwad M, Stetzer B, Moore RM, Kumar D, Mercer B, Arikat S, et al. Term human fetal membranes have a weak zone overlying the lower uterine pole and cervix before onset of labor. *Biol Reprod*. mars 2005;72(3):720-6.
66. McLaren J, Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes prior to labour: identification of an area of altered morphology overlying the cervix. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 1999;14(1):237-41.
67. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol*. mai 1994;101(5):375-86.
68. Arikat S, Novince RW, Mercer BM, Kumar D, Fox JM, Mansour JM, et al. Separation of amnion from choriodecidua is an integral event to the rupture of normal term fetal membranes and constitutes a significant component of the work required. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2006;194(1):211-7.
69. Strohl A, Kumar D, Novince R, Shaniuk P, Smith J, Bryant K, et al. Decreased adherence and spontaneous separation of fetal membrane layers--amnion and choriodecidua--a possible part of the normal weakening process. *Placenta*. janv 2010;31(1):18-24.
70. Oxlund H, Helmig R, Halaburt JT, Uldbjerg N. Biomechanical analysis of human chorioamniotic membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 1990;34(3):247-55.
71. Buerzle W, Haller CM, Jabareen M, Egger J, Mallik AS, Ochsenein-Koelble N, et al. Multiaxial mechanical behavior of human fetal membranes and its relationship to microstructure. *Biomech Model Mechanobiol*. août 2013;12(4):747-62.
72. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. sept 2005;32(3):571-600.

73. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2004;191(4):1339-45.
74. Bobitt JR, Ledger WJ. Unrecognized amnionitis and prematurity: a preliminary report. *J Reprod Med.* juill 1977;19(1):8-12.
75. Challis JRG null, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* oct 2000;21(5):514-50.
76. Reisenberger K, Egarter C, Knöfler M, Schiebel I, Gregor H, Hirschl AM, et al. Cytokine and prostaglandin production by amnion cells in response to the addition of different bacteria. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1998;178(1 Pt 1):50-3.
77. Zaga-Clavellina V, Merchant-Larios H, García-López G, Maida-Claros R, Vadillo-Ortega F. Differential secretion of matrix metalloproteinase-2 and -9 after selective infection with group B streptococci in human fetal membranes. *J Soc Gynecol Investig.* mai 2006;13(4):271-9.
78. Chibbar R, Wong S, Miller FD, Mitchell BF. Estrogen stimulates oxytocin gene expression in human chorio-decidua. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1995;80(2):567-72.
79. Oh SY, Kim CJ, Park I, Romero R, Sohn YK, Moon KC, et al. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2005;193(3 Pt 2):1156-60.
80. Elovitz MA, Mrinalini C. The use of progestational agents for preterm birth: lessons from a mouse model. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2006;195(4):1004-10.
81. Gotkin JL, Celver J, McNutt P, Shields AD, Howard BC, Paonessa DJ, et al. Progesterone reduces lipopolysaccharide induced interleukin-6 secretion in fetoplacental chorionic arteries, fractionated cord blood, and maternal mononuclear cells. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2006;195(4):1015-9.
82. Sato T, Ito A, Mori Y, Yamashita K, Hayakawa T, Nagase H. Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts. Modulation of synthesis of procollagenase, prostromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) by progesterone and oestradiol-17 beta. *Biochem J.* 1 mai 1991;275 ( Pt 3):645-50.
83. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol.* mai 1995;268(5 Pt 1):L699-722.
84. Rahman I, MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic Biol Med.* 1996;21(5):669-81.
85. Woods JR. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes-a review. *Placenta.* avr 2001;22 Suppl A:S38-44.
86. Iams JD, Stilson R, Johnson FF, Williams RA, Rice R. Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* févr 1990;162(2):486-90.
87. Chua WK, Oyen ML. Do we know the strength of the chorioamnion? A critical review and analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2009;144 Suppl 1:S128-133.

88. Lavery JP, Miller CE. The viscoelastic nature of chorioamniotic membranes. *Obstet Gynecol.* oct 1977;50(4):467-72.
89. Oyen ML, Calvin SE, Cook RF. Uniaxial stress-relaxation and stress-strain responses of human amnion. *J Mater Sci Mater Med.* mai 2004;15(5):619-24.
90. Schober EA, Kusy RP, Savitz DA. Resistance of fetal membranes to concentrated force applications and reconciliation of puncture and burst testing. *Ann Biomed Eng.* oct 1994;22(5):540-8.
91. Oyen ML, Calvin SE, Landers DV. Premature rupture of the fetal membranes: is the amnion the major determinant? *Am J Obstet Gynecol.* août 2006;195(2):510-5.
92. Pressman EK, Cavanaugh JL, Woods JR. Physical properties of the chorioamnion throughout gestation. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2002;187(3):672-5.
93. Oyen ML, Cook RF, Calvin SE. Mechanical failure of human fetal membrane tissues. *J Mater Sci Mater Med.* juin 2004;15(6):651-8.
94. McGregor JA, French JI, Lawellin D, Franco-Buff A, Smith C, Todd JK. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol.* févr 1987;69(2):167-74.
95. Scott ON, Begley MR, Komaragiri U, Mackin TJ. Indentation of freestanding circular elastomer films using spherical indenters. *Acta Mater.* 20 sept 2004;52(16):4877-85.
96. Verbruggen SW, Oyen ML, Phillips ATM, Nowlan NC. Function and failure of the fetal membrane: Modelling the mechanics of the chorion and amnion. *PLoS One.* 2017;12(3):e0171588.
97. Helmig R, Oxlund H, Petersen LK, Uldbjerg N. Different biomechanical properties of human fetal membranes obtained before and after delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 1993;48(3):183-9.
98. Sacks MS. Biaxial Mechanical Evaluation of Planar Biological Materials. *J Elast Phys Sci Solids.* 1 juill 2000;61(1):199.
99. Joyce EM, Moore JJ, Sacks MS. Biomechanics of the fetal membrane prior to mechanical failure: review and implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2009;144 Suppl 1:S121-127.
100. Lavery JP, Miller CE. Deformation and creep in the human chorioamniotic sac. *Am J Obstet Gynecol.* 15 juin 1979;134(4):366-75.
101. Borazjani A, Weed BC, Patnaik SS, Feugang JM, Christiansen D, Elder SH, et al. A comparative biomechanical analysis of term fetal membranes in human and domestic species. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2011;204(4):365.e25-36.
102. Zhang T, Zhang Y, Yang J, Wen P, Li H, Wei N, et al. Dynamic measurement of amnion thickness during loading by speckle pattern interferometry. *Placenta.* 15 janv 2021;104:284-94.
103. Elo IT, Vang Z, Culhane JF. Variation in birth outcomes by mother's country of birth among non-Hispanic black women in the United States. *Matern Child Health J.* déc 2014;18(10):2371-81.

104. Kramer MS, Ananth CV, Platt RW, Joseph KS. US Black vs White disparities in foetal growth: physiological or pathological? *Int J Epidemiol.* oct 2006;35(5):1187-95.
105. McKinnon B, Yang S, Kramer MS, Bushnik T, Sheppard AJ, Kaufman JS. Comparison of black-white disparities in preterm birth between Canada and the United States. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 5 janv 2016;188(1):E19-26.
106. Burris HH, Wright CJ, Kirpalani H, Collins JW, Lorch SA, Elovitz MA, et al. The promise and pitfalls of precision medicine to resolve black-white racial disparities in preterm birth. *Pediatr Res.* janv 2020;87(2):221-6.
107. Modi BP, Teves ME, Pearson LN, Parikh HI, Haymond-Thornburg H, Tucker JL, et al. Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Mol Genet Genomic Med.* nov 2017;5(6):720-9.
108. Modi BP, Parikh HI, Teves ME, Kulkarni R, Liyu J, Romero R, et al. Discovery of rare ancestry-specific variants in the fetal genome that confer risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM) and preterm birth. *BMC Med Genet.* 05 2018;19(1):181.
109. Wang H, Parry S, Macones G, Sammel MD, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 sept 2006;103(36):13463-7.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Influence des facteurs de risque de rupture prématurée des membranes sur la résistance élastique des membranes fœtales à terme

---

**Objectifs :** La rupture prématurée des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée est une complication obstétricale fréquente. L'objectif de notre travail était d'étudier la résistance mécanique des membranes fœtales chez les femmes porteuses d'un facteur de risque clinique de rupture prématurée (RPM).

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude descriptive de janvier à mai 2022. Nous avons inclus les patientes devant bénéficier d'une césarienne programmée à terme et pour chaque patiente nous avons recueilli la contrainte maximale ( $\sigma_{Max}$ ), la force maximale ( $F_{max}$ ) et le module de Young lors d'essais de traction uniaxiale sur les membranes fœtales ainsi que l'épaisseur membranaire. Nous avons comparé les valeurs obtenues en fonction de certains facteurs de risques cliniques de RPM tels que l'âge, l'IMC, la gestité, la parité, la primiparité, un antécédent de rupture prématurée ou de naissance prématurée, un tabagisme, un diabète gestationnel, l'origine géographique et le niveau socio-économique.

**Résultats :** Nous avons analysé 31 patientes. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les facteurs de risque étudiés et notre critère de jugement principal  $\sigma_{Max}$ . Nous trouvons une  $F_{max}$  plus faible chez les patientes primipares ( $p=0,02$ ) mais augmentant avec la parité des patientes ( $p=0,005$ ). Le diabète gestationnel est associé à une  $F_{max}$  plus élevée ( $p=0,033$ ). L'origine géographique sub-saharienne est associée à une épaisseur plus importante ( $p=0,0043$ ). Nous avons mis en évidence que plus l'épaisseur membranaire augmente, plus la  $\sigma_{Max}$  ( $p=0,009$ ) et le module d'élasticité diminuent ( $p=0,037$ ).

**Conclusion :** Les patientes primipares semblent avoir une résistance mécanique des membranes plus faible que les patientes ayant eu un ou plusieurs accouchements. Sur le plan mécanique, les membranes les plus épaisses sont plus fragiles et moins rigides.

**Mots-clés :** [rupture prématurée des membranes ; facteur de risque ; biomécanique](#)

## Influence of risk factors for preterm premature rupture of the membranes on the elastic resistance of term fetal membranes

---

**Objectives:** Preterm premature rupture of the membranes (PPROM) is a frequent obstetric complication. Our study analyzed the link between women with a clinical risk factor for PPRM on the mechanical resistance of the fetal membranes.

**Methods:** We performed a descriptive study concerning women with elective caesarean delivery from January 2022 to May 2022. We collected the maximum stress ( $\sigma_{Max}$ ), the maximum force ( $F_{max}$ ) and elastic modulus during uniaxial tensile tests and membrane thickness in histology. We compared the values according some risks factors of PPRM: age, BMI, gestation, parity, primiparity, history of premature rupture or premature birth, smoking, gestational diabetes, geographical origin and socio-economic level.

**Results:** We analyzed 31 patients. We did not highlight any link between the risk factors studied and our primary endpoint  $\sigma_{Max}$ . We demonstrated that the more the thickness increases, the more  $\sigma_{Max}$  ( $p=0.009$ ) and the modulus of elasticity decrease ( $p=0.037$ ). We found a lower  $F_{max}$  with primiparity ( $p=0.02$ ). Furthermore, it increases with patient parity ( $p=0.005$ ). In our study, gestational diabetes is associated with higher  $F_{max}$  ( $p=0.033$ ). The sub-Saharan geographical origin was associated with a greater membrane thickness ( $p=0.0043$ ).

**Conclusion:** Primiparous women probably have lower mechanical resistance of the membrane than women who have had one or more deliveries. Mechanically, the thickest membranes are weaker and less stiff.

**Keywords:** preterm premature rupture of the membranes; risk factors; biomechanical

---

