



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Valeur diagnostique de la C-Réactive Protéine anténatale
pour prédire l'existence d'une funiculite en cas
d'accouchement prématuré spontané avant 33 semaines**

Présentée et soutenue publiquement le 02 juin 2015 à 18 heures
A la faculté de Médecine Henri Warembourg – Pôle Recherche

Par: Soraya Khodja Bach-Wapler

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debargé

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

Madame le Docteur Louise Devisme

Monsieur le Docteur Ayoub Mitha

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Damien Subtil

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes	5
Résultats	8
Discussion	11
Figures et tableaux	16
Tableau 1. Comparaison des caractéristiques maternelles et fœtales selon la réalisation ou non d'un examen microscopique du placenta	17
Tableau 2. Valeurs de CRP - Caractéristiques maternelles et fœtales selon la réalisation ou non d'un dosage dans les 24 heures précédant l'accouchement	18
Tableau 3. Facteurs maternels et néonataux liés à l'existence d'une funiculite	19
Tableau 4. Indices diagnostiques des différents seuils de CRP pour prédire la survenue d'une funiculite et d'une chorioamniotite	20
Figure 1. Diagramme des flux de l'étude	21
Figure 2. Courbe ROC : Valeur diagnostique de la CRP maternelle anténatale pour prédire la survenue d'une funiculite histologique	22
Figure 3. Courbe ROC : Valeur diagnostique de la CRP maternelle anténatale pour prédire la survenue d'une chorioamniotite	23
Annexes	24
Annexe 1. Répartition des lésions placentaires dans l'étude	25
Annexe 2. Valeur de la CRP anténatale dans les 24 heures précédant l'accouchement	26
Annexe 3. Caractéristiques maternelle et fœtale en fonction de la présence d'une chorioamniotite histologique	27
Annexe 4. Impact de la funiculite sur l'issue néonatale à moyen et long terme	28
Annexe 5a. Chorioamniotite ou atteinte du compartiment maternel	29
Annexe 5b. Funiculite ou atteinte du compartiment foetal	30
Annexes 6. Valeur diagnostique de la CRP dans le diagnostic de chorioamniotite et funiculite (Revue de la littérature)	31
Annexe 7. Courbes ROC pour des tests ayant une valeur discriminative nulle, moyenne et idéale	32
Annexe 8. Fiche de recueil	33
Références Bibliographiques	36

RESUME

Position du problème

En cas de prématurité, la survenue d'une funiculite s'accompagne d'une élévation du risque de complications néonatales sévères, notamment à long terme. Avant la naissance, prédire l'existence d'une funiculite permettrait d'envisager une prévention de ces complications.

But

En cas de menace d'accouchement prématuré avant 33 semaines, mesurer la valeur diagnostique de la C-Réactive Protéine (CRP) maternelle réalisée dans les 24 heures précédant la naissance pour prédire l'existence d'une funiculite.

Matériel et Méthodes

Série continue de 150 naissances prématurées spontanées avec examen microscopique du placenta entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) pendant une période de 3 ans et ½.

Résultats

Parmi les 150 examens anatomo-pathologiques réalisés, 108 présentaient des lésions de funiculite (72.0%). La présence d'une funiculite était associée à un âge gestationnel plus précoce (28.5 vs 29.3 SA, $p=0.04$) et à une suspicion d'infection néonatale plus fréquente (26.0 vs 10.3%, $p=0.04$). La CRP maternelle des 24 heures qui précédaient l'accouchement était significativement plus élevée en cas de funiculite (29.6 ; médiane 19 extrêmes [0.0 – 121.0] vs 20.5 ; médiane 11 extrêmes [0.0 – 247.0], $p=0.007$). Cependant, l'aire sous la courbe ROC était seulement de 0.64, IC 95% [0.54-0.74], avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive

Khodja Bach-Wapler Soraya

positive et une valeur prédictive négative qui n'atteignaient que 63.0 %, 57.1 %, 79.1% et 37.5% au meilleur seuil de CRP à 13mg/l pour prédire l'existence d'une funiculite.

Conclusion

La CRP maternelle – même réalisée le jour de l'accouchement – a une valeur diagnostique faible pour prédire l'existence d'une funiculite.

INTRODUCTION

La prématurité est la première cause de mortalité et de morbidité périnatale (1,2). Avant sept mois de grossesse, plus de la moitié des naissances prématurées spontanées sont liées à l'existence d'une chorioamniotite, infection des membranes et du placenta sur le versant maternel (2). Du compartiment maternel, cette infection peut ensuite atteindre les vaisseaux allanto-choriaux et infiltrer la paroi des vaisseaux du cordon ombilical, réalisant une funiculite (3).

La funiculite constitue le stade le plus avancé de l'infection intra-utérine (3,4). Elle conduit à l'existence d'un syndrome de réponse inflammatoire fœtale (5), lui-même lié à une augmentation des risques d'infection néonatale dans les 72 premières heures de vie, de morbidité et de mortalité périnatale (6,7). Sur le plan neurologique, la funiculite est associée à un risque accru d'hémorragie intraventriculaire de haut grade (8,9) et de leucomalacie périventriculaire (10). A long terme, les enfants prématurés nés dans un contexte de funiculite présentent une augmentation du risque de troubles cognitifs (7), de handicap sévère (11,12) et de paralysie cérébrale (13,14).

Le diagnostic de certitude de funiculite n'est possible qu'après la naissance, par l'examen anatomopathologique du placenta, c'est-à dire de manière rétrospective. Il existe des signes cliniques anténataux évocateurs - tels la tachycardie fœtale - mais

ces signes sont peu fréquents et de valeur diagnostique très insuffisante (12,15). Pourtant, faire le diagnostic d'une funiculite avant la naissance pourrait permettre d'avoir une meilleure évaluation pronostique de l'état néonatal à court et à long terme, voire de prévenir la survenue de certaines complications néonatales sévères (16).

La C-Réactive Protéine (CRP) est une protéine de l'inflammation sécrétée par le foie maternel (17) et dont le dosage n'est pas modifié par la grossesse. Son élévation en cas de chorioamniotite a fait l'objet de plusieurs études, avec un lien statistique fort mais une valeur diagnostique modérée et des applications cliniques limitées (18,19). Pour ce qui concerne la funiculite, deux études seulement ont étudié leur dosage maternel avant la naissance (20,21), évoquant un lien statistique fort entre la CRP maternelle et la survenue d'une funiculite, mais avec des seuils de CRP très différents et une valeur diagnostique variable.

Nous avons mené une nouvelle étude observationnelle afin de mesurer la valeur diagnostique de la CRP maternelle réalisée avant l'accouchement pour prédire la survenue d'une funiculite.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 juin 2014 dans une maternité universitaire de type 3. Les patientes étaient incluses dans l'étude si elles avaient accouché prématurément et spontanément d'un singleton entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) pendant cette période, et si elles avaient bénéficié d'un examen anatomopathologique du placenta après la naissance, ainsi que d'une mesure de la CRP 24 heures avant leur accouchement, conformément aux recommandations du service depuis 2011. Les patientes ayant présenté une interruption médicale de grossesse, une mort in utero ou un syndrome polymalformatif foetal léthal étaient exclues de l'étude.

Les caractéristiques maternelles relevées étaient l'âge, la parité, l'existence d'une rupture prématurée des membranes, la mesure de la CRP dans les 24 heures précédant l'accouchement, le diagnostic de chorioamniotite clinique et le mode d'accouchement. La chorioamniotite clinique était définie par la présence d'au moins 2 signes parmi les suivants : fièvre maternelle $> 38^{\circ}\text{C}$, métrorragies avant le travail, écoulement vaginal purulent ou nauséabond, tachycardie maternelle > 100 battements par minute, tachycardie foetale > 160 battements par minute, CRP maternelle >15 mg/l, leucocytes maternels $>15\ 000/\text{mm}^3$ (22).

La chorioamniotite histologique était définie par l'infiltrat de polynucléaires

neutrophiles dans le compartiment maternel, qu'il s'agisse d'un infiltrat sous chorial (toit de la chambre intervillieuse), d'une invasion de la plaque chorale et des membranes (chorion et amnios) ou bien d'une nécrose des polynucléaires et des cellules amniotiques dans le compartiment maternel. La funiculite était définie par la présence d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans la paroi des vaisseaux allanto-choriaux et du cordon ombilical, qu'il soit localisé au niveau de la plaque chorale, de la veine ombilicale, de l'artère ombilicale ou dans la gelée de Wharton (23,24) (annexes 5a et 5b).

Les caractéristiques fœtales et néonatales relevées étaient l'âge gestationnel à la naissance, le poids du nouveau-né, la mesure de la CRP réalisée dans les 24 premières heures de vie, la durée totale de l'antibiothérapie du nouveau-né, l'existence d'un prélèvement périphérique positif (liquide gastrique, auriculaire), l'existence d'un prélèvement central positif (hémoculture, liquide céphalo-rachidien, trachée), ainsi que la nature des différents microorganismes retrouvés. Une infection néonatale précoce était suspectée si la CRP néonatale était $\geq 15\text{mg/l}$ dans les 24 premières heures de vie ou si un prélèvement périphérique était positif, elle était dite certaine si un prélèvement central était positif.

Les données ont été enregistrées grâce au logiciel EXCEL (Excel 2010 version 14.0, Microsoft, Redmond, USA). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS (version 9.3, SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA). Les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes par un test du Chi-deux ou par un test exact de Fisher, selon les effectifs. Les variables quantitatives ont été exprimées par la moyenne, la médiane et les extrêmes (minimum et maximum) et ont été comparées par un test t de Student ou par un test U de Mann-Whitney en cas d'écart à la

normalité. La capacité diagnostique du dosage de la CRP \leq 24 heures avant l'accouchement à prédire la survenue d'une funiculite histologique a été évaluée par l'aire sous la courbe (AUC) ROC (Receiver Operating Characteristic). Les indices diagnostiques : sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) des différents seuils de CRP pour prédire la survenue d'une funiculite et d'une chorioamniotite ont également été calculés. Les intervalles de confiance sont donnés à 95 %. Une différence entre les groupes a été considérée comme statistiquement significative lorsque p était inférieur à 0.05.

RESULTATS

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 juin 2014, 18266 accouchements ont été réalisés dans l'établissement d'étude. Le diagramme des flux est présenté en Figure 1. Après exclusion des grossesses multiples, des accouchements après 32 SA ou avant 24 SA, des morts in utero et des interruptions médicales de grossesse, 447 naissances entre 24 et 32 SA ont eu lieu pendant la période, dont 229 accouchements prématurés provoqués et 3 syndromes polymalformatifs létaux. Au total, 195 naissances prématurées spontanées de singletons non malformés ont eu lieu entre 24 et 32 SA, dont 170 ont pu bénéficier d'un examen microscopique du placenta (87.2%). Comme 20 n'ont pas pu avoir de dosage de CRP dans les 24 heures précédant l'accouchement, 150 naissances prématurées spontanées restaient disponibles pour notre étude.

Les caractéristiques des patientes et des nouveau-nés sont présentées au Tableau 1 selon que l'examen anatomopathologique du placenta avait été réalisé ou non. Par rapport aux 25 patientes dont l'examen anatomopathologique du placenta n'a pas été réalisé, les patientes de notre étude avaient plus souvent présenté une hyperthermie supérieure à 38°C, plus souvent présenté une hyperleucocytose > 15000/mm³, et avaient accouché à un âge gestationnel en moyenne plus faible (28.7 vs 30.5 SA, $p < 0.001$). Leur CRP dans les 24 heures précédant la naissance n'était pas significativement plus élevée, mais une infection néonatale était plus souvent suspectée (20.5 vs 4.0%, $p = 0.04$).

Le Tableau 2 décrit les valeurs de CRP réalisées dans les 24 heures précédant l'accouchement et compare les caractéristiques des mères et des nouveau-nés selon la réalisation ou non de ce dosage. Dans la grande majorité des cas, la CRP était dosée dans les 12 heures qui précédaient l'accouchement (87.3%). La CRP était normale dans un quart des cas (< 6 mg/l) et très augmentée dans un tiers des cas (> 25 mg/l). La réalisation d'un dosage de CRP dans les 24 heures précédant l'accouchement était significativement associée à l'existence d'une funiculite, qui concernait 72.0% des placentas examinés (versus seulement 40.0% en l'absence de dosage de CRP, $p=0.008$). En cas de dosage de CRP maternelle dans les 24 heures précédant l'accouchement, 26 ne présentaient à l'inverse aucun signe de chorioamniotite (17.3%) ou bien 16 des signes de chorioamniotite seule (10.7%).

Les caractéristiques maternelles et néonatales liées à l'existence d'une funiculite sont présentées au Tableau 3. La présence d'une funiculite était significativement associée à la présence d'une rupture prématurée des membranes (61.7 vs 39.0%, $p=0.01$), et à la présence de leucorrhées purulentes (13.5 vs 0%, $p=0.01$), mais non à la présence d'au moins deux signes anténataux de chorioamniotite (56.7 vs 41.5%, $p=0.10$). Elle était liée également à des valeurs de CRP en moyenne plus élevées à l'accouchement (29.6 vs 20.5, $p=0.007$), à un âge gestationnel plus faible (28.5 vs 29.3 SA, $p=0.04$), et à une fréquence plus élevée d'infections néonatales suspectées (26.0 vs 10.3, $p=0.04$) mais sans élévation du risque d'infection néonatale certaine (3.0 vs 2.5%, $p>0.99$). La durée d'antibiothérapie chez le nouveau-né était également significativement plus élevée dans le groupe funiculite (4.1 vs 2.8 jours, $p=0.04$) ainsi que la CRP néonatale moyenne dans les premières 24 heures de vie (4.9 vs 0.5,

p=0.02).

L'évolution de la sensibilité et de la spécificité de la CRP anténatale pour prédire la survenue d'une funiculite est présentée en Figure 2 sous la forme d'une courbe ROC. Celle-ci montre une aire sous la courbe ROC de 0.64, IC 95 % [0.54-0.74]. La sensibilité, spécificité, VPP et VPN atteignaient respectivement 63.0 %, 57.1 %, 79.1% et 37.5% au meilleur seuil de CRP - à 13 mg/l - pour prédire l'existence d'une funiculite (Tableau 4). Par comparaison, la courbe ROC du risque de chorioamniotite en fonction du même dosage de CRP maternelle est présentée en Figure 3. Elle indique une aire sous la courbe ROC de 0.63, IC 95 % [0.50-0.75]. La sensibilité, spécificité, VPP et VPN atteignaient respectivement 72.6 %, 53.8 %, 88.2% et 29.2% au meilleur seuil de CRP - à 8 mg/l - pour prédire l'existence d'une chorioamniotite (Tableau 4).

DISCUSSION

Notre étude a montré un lien statistique entre l'élévation anténatale de la CRP maternelle avant la naissance et la survenue d'une funiculite à l'examen du placenta. Cependant, la capacité de la CRP pour prédire la survenue d'une funiculite est restée faible avec une sensibilité de seulement 63.0 % au meilleur de sa prédiction, et une faible aire sous la courbe (0.64).

Le taux de funiculites observé atteint 72.0 % dans notre étude, ce qui est très supérieur aux taux de 17.6 % (20) et 36.3 % (21) observés dans les deux études antérieures du même type que la nôtre (20,21). Même en considérant que les placentas ont eu plus de chances d'être examinés et le dosage des CRP d'être réalisé en cas de funiculite dans notre étude, ce taux était au minimum 116 parmi 195, c'est-à-dire 59%, ce qui reste élevé. La possibilité pour que le diagnostic de funiculite ait été réalisé par excès dans notre travail est faible, car ce diagnostic a fait appel aux critères diagnostiques microscopiques reconnus comme « gold-standard » (25), avec une bonne reproductibilité inter et intra observateur (26). Nous faisons l'hypothèse qu'une grande partie de cette différence est due à un âge gestationnel à l'accouchement plus faible de deux semaines environ dans notre étude par rapport aux précédentes (20,21). En effet, plus l'âge gestationnel est faible avant 32 SA, plus les taux de chorioamniotite et de funiculite sont élevés (27). L'autre hypothèse concerne notre définition de la funiculite. Contrairement aux 2 précédentes études, et comme le recommandent Redline et al, nous y avons inclus l'infiltration des vaisseaux allanto-choriaux par les polynucléaires neutrophiles fœtaux (28). En effet,

même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'une atteinte du cordon ombilical cela constitue une atteinte du compartiment foetal (annexe 5b).

A l'inverse des données de la littérature (11,12), notre étude n'a pas retrouvé d'association statistique entre la présence d'un ou de plusieurs signes anténataux de chorioamniotite et l'existence d'une funiculite. En outre et contrairement à une étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'existence de métrorragies avant le travail et la présence de funiculite (29). Finalement, seule l'existence de leucorrhées purulentes était liée à la présence d'une funiculite, avec une sensibilité faible (présence chez seulement 13.5 % des patientes). Des résultats similaires ont été retrouvés dans la littérature, avec une sensibilité comprise entre 5 et 22% (15).

Les résultats de notre travail sont concordants avec les deux études antérieures comparables au nôtre (20,21) pour indiquer que la CRP maternelle est significativement plus élevée en cas de funiculite. Comme la nôtre également, ces deux études montrent cependant une faible valeur prédictive de cette augmentation de la CRP pour faire le diagnostic anténatal de funiculite : réalisant un dosage de CRP dans les 72 ou 48 heures précédant l'accouchement, elles ont montré des AUC à 0.75 (20) et 0.74 (21), ce qui est un peu supérieur à la valeur de 0.64 que nous avons observée, mais reste faible (30) (annexe 7). D'ailleurs, la sensibilité et la spécificité de la CRP maternelle n'y sont pas beaucoup plus élevées que dans notre étude (sensibilité à 74.0 et 54.2 %, spécificité à 67.5 et 88.1 %, respectivement (20,21)). Le fait d'avoir réalisé le dosage dans les 24 heures précédant la naissance dans notre travail - le plus souvent dans les 12 heures - limite d'ailleurs la possibilité d'un défaut de sensibilité lié à une précocité excessive du prélèvement maternel.

Enfin, le fait que le « meilleur seuil » pour prédire le risque de funiculite - qui minimise la distance entre la courbe ROC et l'angle supérieur gauche de son cadre -, soit de 13 mg/l dans notre étude, de 8 mg/l dans celle de Lee et al (20) et de 20 mg/l dans celle de Perrone et al (21) est un argument supplémentaire pour indiquer que la CRP maternelle n'est pas un outil qu'il est possible de recommander en pratique pour prédire le diagnostic de funiculite.

Finalement, la valeur diagnostique de la CRP apparaît également faible pour prédire la survenue d'une chorioamniotite histologique dans notre étude. Au meilleur seuil de 8 mg/l, nous avons observé une sensibilité de 72.6 % et une spécificité de 53.8% pour dépister l'existence d'une chorioamniotite, avec une aire sous la courbe pratiquement aussi faible que celle observée pour la funiculite (AUC 0.63). Une revue de la littérature parue en 2007 (18) indique que des seuils de CRP maternelle compris entre 5 et 20mg/l s'accompagnent d'une sensibilité variant de 56% à 50%, avec une spécificité allant de 58 à 81% (31,32) pour le diagnostic de chorioamniotite histologique, ce qui est faible. Plus récemment, chez des patientes ayant présenté une rupture prématurée des membranes à terme, Popowski et al ont montré qu'une CRP supérieure à 5mg/l présentait une sensibilité de 59% et une spécificité de 47% pour le diagnostic de chorioamniotite histologique, ce qui est peu élevé (33).

Dans notre travail, nous n'avons pas étudié l'intérêt de la CRP anténatale pour prédire le risque d'infection néonatale certaine (sepsis) ou seulement suspectée. Dans une étude coréenne, une CRP maternelle supérieure à 12,2 mg/l réalisée 72 heures avant la survenue d'un accouchement prématuré était liée à la survenue d'un sepsis néonatal avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 84%. Le nombre d'enfants présentant une infection néonatale certaine (sepsis) était seulement de

quatre parmi 150 dans notre étude, ce qui était bien trop faible pour envisager d'évaluer la valeur diagnostique de la CRP dans cette situation. Pour ce qui concerne les infections néonatales suspectées, celle-ci concernaient 31 nouveau-nés dans notre série (20.7%) et nos données indiquent qu'une CRP supérieure ou égale à 13 mg/l prédisait la possibilité d'une infection néonatale avec une sensibilité, spécificité, VPP et VPN de 70.0%, 45.0%, 24.1% et 85.7% respectivement, ce qui est faible également (données non montrées).

La question de l'utilité de la réalisation d'une CRP anténatale pour prédire le diagnostic de funiculite est posée par notre étude. D'un côté, son élévation est associée à une augmentation du risque de funiculite et donc de morbi-mortalité à court et à long terme. De l'autre et au meilleur seuil de CRP, notre capacité à prédire l'absence de funiculite est très faible, (VPN = 37.5%), ce qui ne permet pas d'envisager de se servir de cet élément pour soustraire le fœtus d'un milieu infecté, ce qui pourrait théoriquement avoir un intérêt (16). Ajouter systématiquement cet examen maternel en période anténatale pour prédire l'existence d'une funiculite avec une VPP de 79% est tentant du point de vue pronostique. Cependant, nous devons garder à l'esprit que 72% des nouveau-nés de notre série présentaient une funiculite, ce qui signifie qu'en l'absence de tout examen complémentaire la simple évocation d'un accouchement prématuré spontané survenu avant 33 SA aurait prédit l'existence d'une funiculite avec une VPP de 72%. L'ajout d'une mesure de la CRP maternelle n'a donc pas augmenté de manière importante cette valeur prédictive.

Au total, notre étude a montré que la CRP maternelle – même réalisée dans les 24 heures qui précèdent l'accouchement – est liée au risque de funiculite mais possède une valeur diagnostique insuffisante pour être utile en pratique. Nos données et

celles de deux études antérieures (20,21) invitent à orienter les recherches vers d'autres marqueurs d'infection ou d'inflammation, en particulier fœtaux: l'interleukine-6 prélevée sur le sang de cordon ombilical présente une sensibilité de 70% et une spécificité de 78% (34) et les matrix métallo protéinases de type 8 prélevés dans le liquide amniotique ont une valeur prédictive négative de 99% dans le diagnostic de funiculite (35). Cependant, même si ces marqueurs de l'infection du compartiment fœtal sont intéressants, leur caractère invasif et/ou tardif par rapport à la naissance de l'enfant rend leur utilité faible actuellement.

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques maternelles et fœtales selon la réalisation ou non d'un examen microscopique du placenta

	Examen du placenta		p
	Réalisé n=170	Non réalisé N=25	
Age maternel	28.4 ± 5.8	29.8 ± 4.7	0.28
Multiparité	81 (49.4)	14 (56)	0.54
RPM	88 (54.3)	16 (64)	0.37
Suspicion anténatale de chorioamniotite ^a	87 (52.7)	11 (45.8)	0.65
Métrorragies avant travail	36 (23)	0 (0.0)	0.07
Tachycardie maternelle	7 (4.6)	0 (0.0)	> 0.99
Leucorrhées purulentes	14 (8.9)	0 (0.0)	0.22
Fièvre > 38°C	7 (4.6)	3 (25)	0.03
Leucocytes > 15 000	80 (56.7)	2 (18.2)	0.01
CRP > 15	82 (54.7)	7 (58.3)	0.81
Tachycardie fœtale	28 (18.4)	2 (16.7)	> 0.99
CRP ≤ 24 h avant accouchement ^b	27.0; 17.5 (0-247)	18.9; 20.0 (0-54.0)	0.53
Age gestationnel à l'accouchement	28.7 (26.6-30.8)	30.5 (30.4-31.6)	< 0.001
Inférieur à 28SA	67 (40.4)	3 (12.5)	0.008
Poids néonatal	1270 ± 440	1622 ± 402	< 0.001
CRP néonatale (≤ 24 heures de vie) ^b	3.5 ; 0.0 (0-49.0)	1.2 ; 0.0 (0.0-24.0)	0.35
Infection néonatale suspectée	33 (20.5)	1 (4.0)	0.04
CRP néonatale ≥15	14 (9.6)	1 (4.0)	0.69
Prélèvement périphérique positif	28 (17.6%)	0 (0.0)	0.02
Durée antibiothérapie	3.6 ± 2.6	2.8 ± 1.6	0.15
Infection néonatale certaine	4 (2.5%)	0 (0.0)	0.42
Prélèvement central positif	4 (2.5%)	0 (0.0)	0.42

^a Définie par au moins 2 signes parmi : fièvre maternelle > 38°C, métrorragies avant le travail, écoulement vaginal purulent ou nauséabond, tachycardie maternelle > 100 battements par minute, tachycardie fœtale > 160 battements par minute, CRP maternelle >15 mg/L, leucocytes maternels >15 000/mm³.

^b Pour la CRP : moyenne ; médiane (min-max) ;

Tableau 2. Valeurs de CRP – Caractéristiques maternelles et fœtales selon la réalisation ou non d'un dosage dans les 24 heures précédant l'accouchement

	CRP ≤ 24 heures avant l'accouchement		p
	Oui n=150	Non n=20	
Moment de réalisation			
- 24-12 h avant accouchement	19 (12.7%)	-	
- < 12 h avant accouchement	131 (87.3%)	-	
Valeur (mg/L)			
- < 6	37 (24.7%)	-	
- 6-12	27 (18.0%)	-	
- 13-24	22 (14.7%)	-	
> 25	64 (42.7%)	-	
Age maternel	28.5 ± 5.8	27.9 ± 6.2	0.70
Multiparité	74 (49.7%)	7 (35.0%)	0.23
RPM	82 (55.4%)	6 (42.9%)	0.37
Age gestationnel à l'accouchement	28.7 ± 2.4	29.0 ± 2.6	0.82
Inférieur à 28SA	61 (37.5%)	6 (37.5%)	0.81
Poids néonatal	1280 ± 440	1230 ± 450	0.59
Examen placentaire			
Normal	26 (17.3%)	6 (30%)	
Chorioamniotite sans funiculite	16 (10.7%)	6 (30%)	0.003
Funiculite	108 (72.0%)	8 (40%)	0.008

Tableau 3. Facteurs maternels et néonataux liés à l'existence d'une funiculite

	Funiculite		p
	présente n=108	absente n=42	
Age	28.4 ± 5.9	28.8 ± 5.6	0.67
Multiparité	55 (50.9)	19 (46.3)	0.62
Rupture prématurée des membranes	66 (61.7)	16 (39.0)	0.01
Suspicion anténatale de chorioamniotite ^a	55 (56.7)	17 (41.5)	0.10
Métrorragies avant travail	22 (21.4)	12 (29.3)	0.31
Tachycardie maternelle	4 (4.0)	1 (2.4)	> 0.99
Leucorrhées purulentes	14 (13.5)	0 (0.0)	0.01
Fièvre > 38°C	7 (6.9)	0 (0.0)	0.19
Leucocytes > 15 000	59 (60.8)	19 (47.5)	0.15
CRP > 15	64 (59.3)	18 (42.9)	0.07
Tachycardie foetale	20 (19.6)	5 (12.2)	0.29
CRP ≤ 24 h avant accouchement ^b	29.6; 19 (0-121)	20.5; 11 (0-247)	0.007
Dont CRP ≥ 6	89 (78.8)	19 (51.4)	0.001
Age gestationnel	28.5 ± 2.5	29.3 ± 2.3	0.04
< 28SA	48 (44.5)	13 (31.0)	0.13
Césarienne	6 (5.6)	6 (14.3)	0.09
Poids néonatal	1240 ± 420	1370 ± 490	0.09
CRP néonatale (≤ 24 heures de vie) ^b	4.9 ; 0 (0-49)	0.5 ; 0 (0-15)	0.02
Infection néonatale suspectée	27 (26.0)	4 (10.3)	0.04
CRP néonatale ≥15	12 (12.3)	1 (3.2)	0.18
Prélèvement périphérique positif	23 (21.9)	3 (8.5)	0.07
Durée antibiothérapie	4.1 ± 2.9	2.8 ± 1.2	0.04
Infection néonatale certaine	3 (3.0)	1 (2.5)	> 0.99
Prélèvement central positif	3 (3.0)	1 (2.5)	> 0.99
Durée d'hospitalisation en réanimation	39.7 (0.0-252.0)	24.2 (0.0-56.0)	0.38
Décédé en cours d'hospitalisation	1 (0.9)	0 (0.0)	> 0.99

^a Définie par au moins 2 signes parmi : fièvre maternelle > 38°C, métrorragies avant le travail, écoulement vaginal purulent ou nauséabond, tachycardie maternelle > 100 battements par minute, tachycardie foetale > 160 battements par minute, CRP maternelle >15 mg/L, leucocytes maternels >15 000/mm³.

^b Pour la CRP : moyenne ; médiane (min-max) ;

Tableau 4. Indices diagnostiques des différents seuils de CRP pour prédire la survenue d'une funiculite et d'une chorioamniotite

	CRP mg/l	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur Prédicative positive %	Valeur prédictive négative %
Funiculite	≥ 6	82.4	42.8	78.8	48.7
	≥ 8	74.1	47.6	78.4	41.7
	≥ 13	63.0	57.1	79.1	37.5
	≥ 20	49.1	61.9	76.8	32.1
	≥ 25	46.3	66.7	78.1	32.6
Chorioamniotite	≥ 8	72.6	53.8	88.2	29.2
	≥ 20	46.8	57.7	84.1	18.5

Figure 1. Diagramme des flux de l'étude

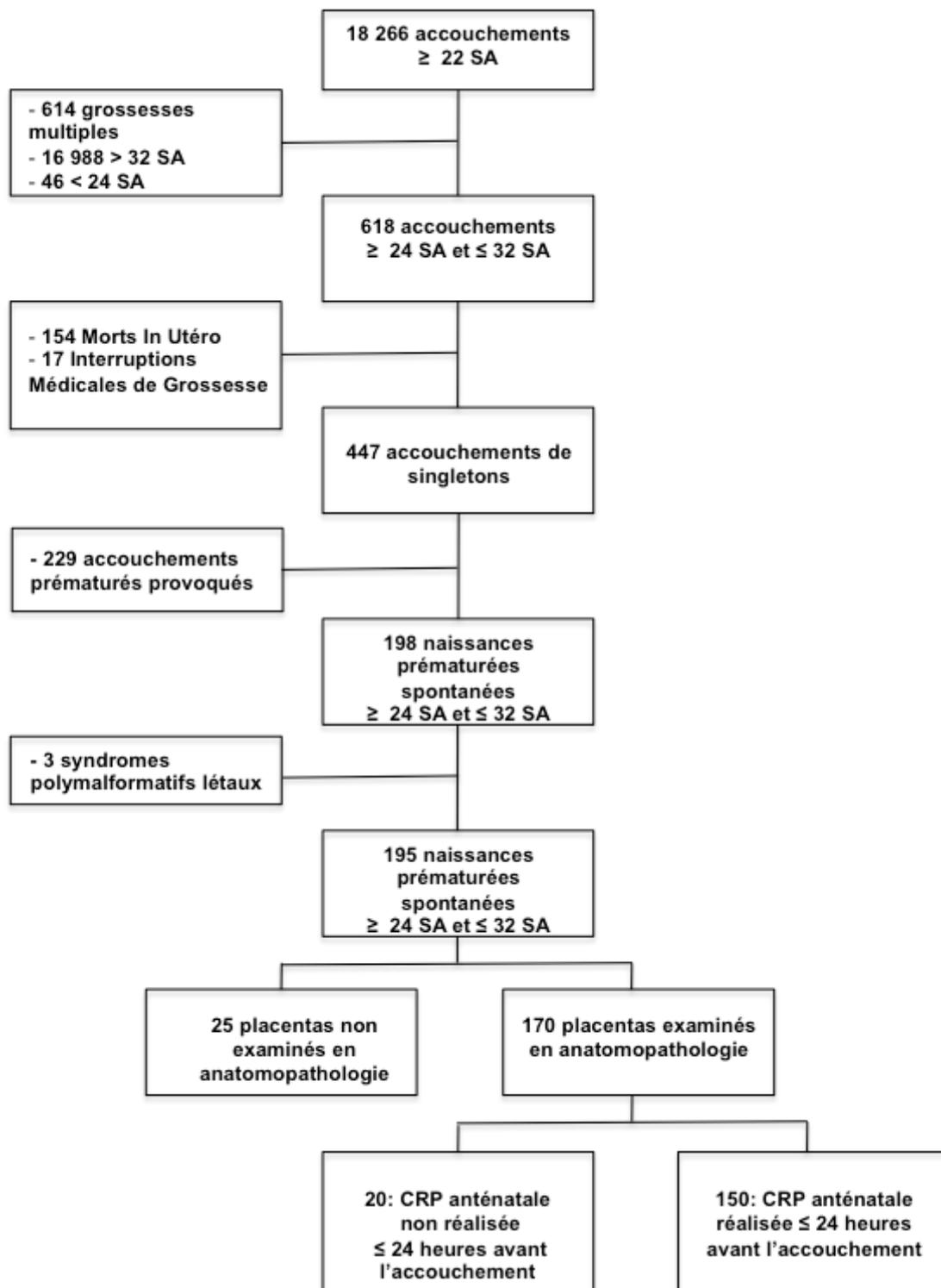
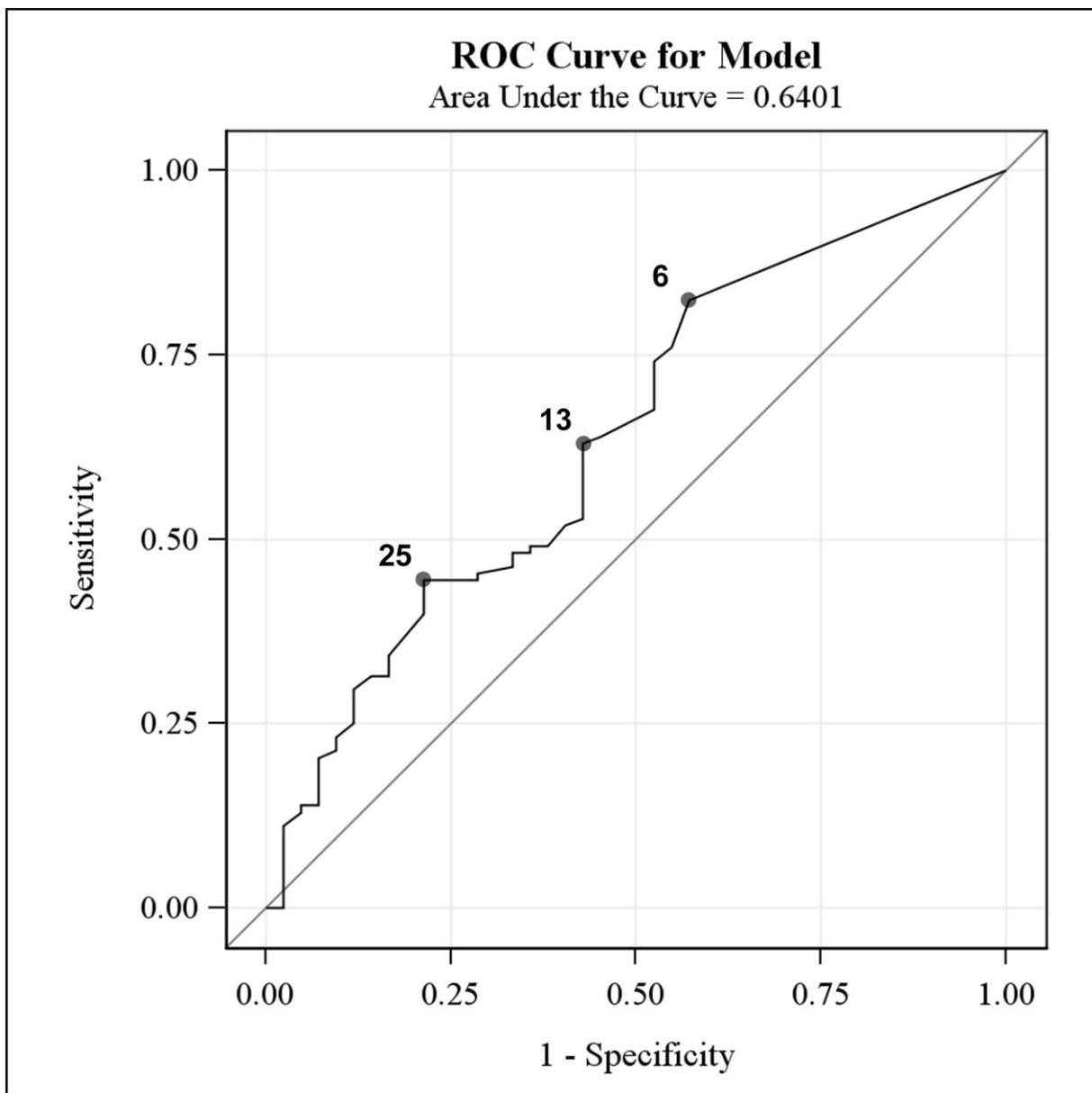
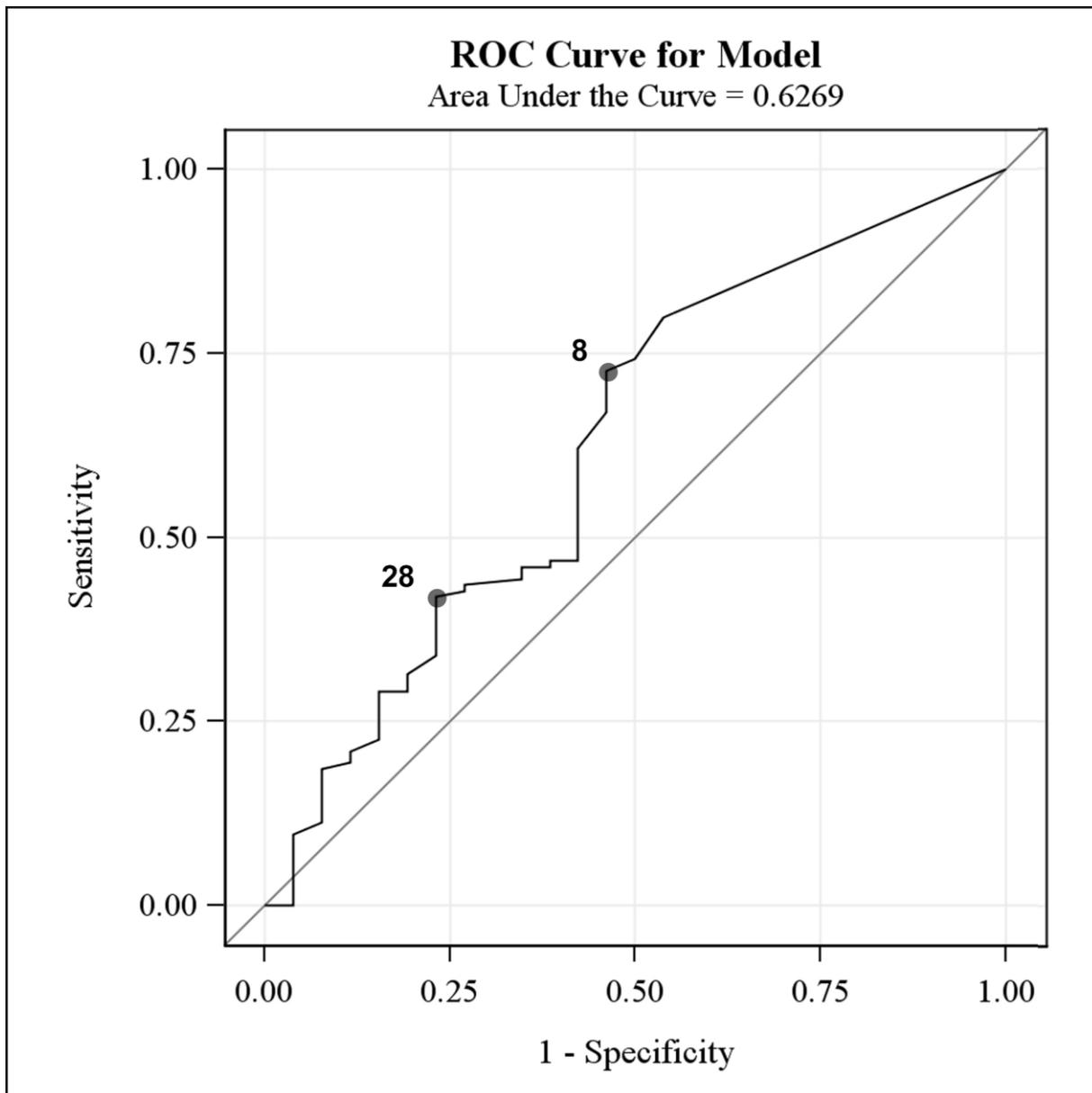


Figure 2. Courbe ROC : Valeur diagnostique de la CRP maternelle anténatale pour prédire la survenue d'une funiculite histologique



Aire sous la courbe 0.64 avec IC 95 % [0.54-0.74]

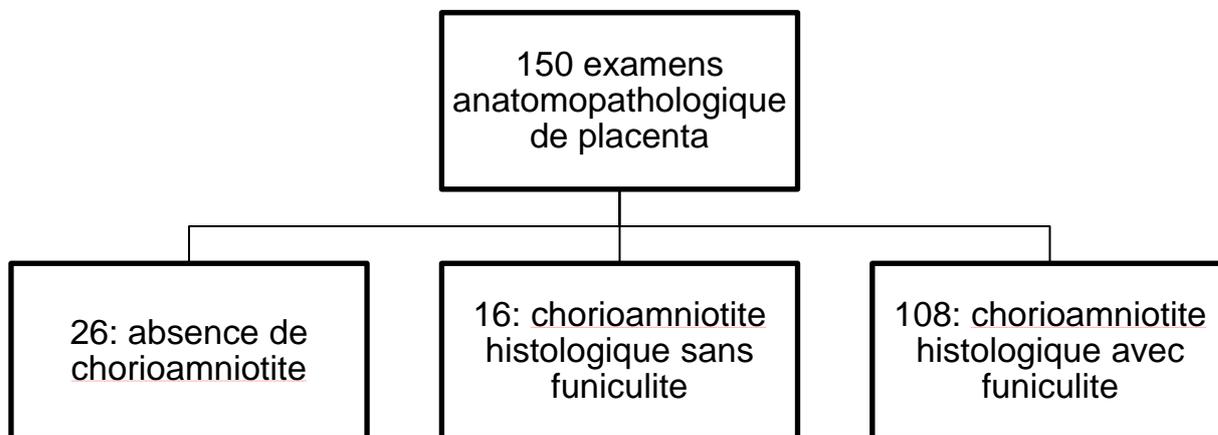
Figure 3. Courbe ROC : Valeur diagnostique de la CRP maternelle anténatale pour prédire la survenue d'une chorioamniotite



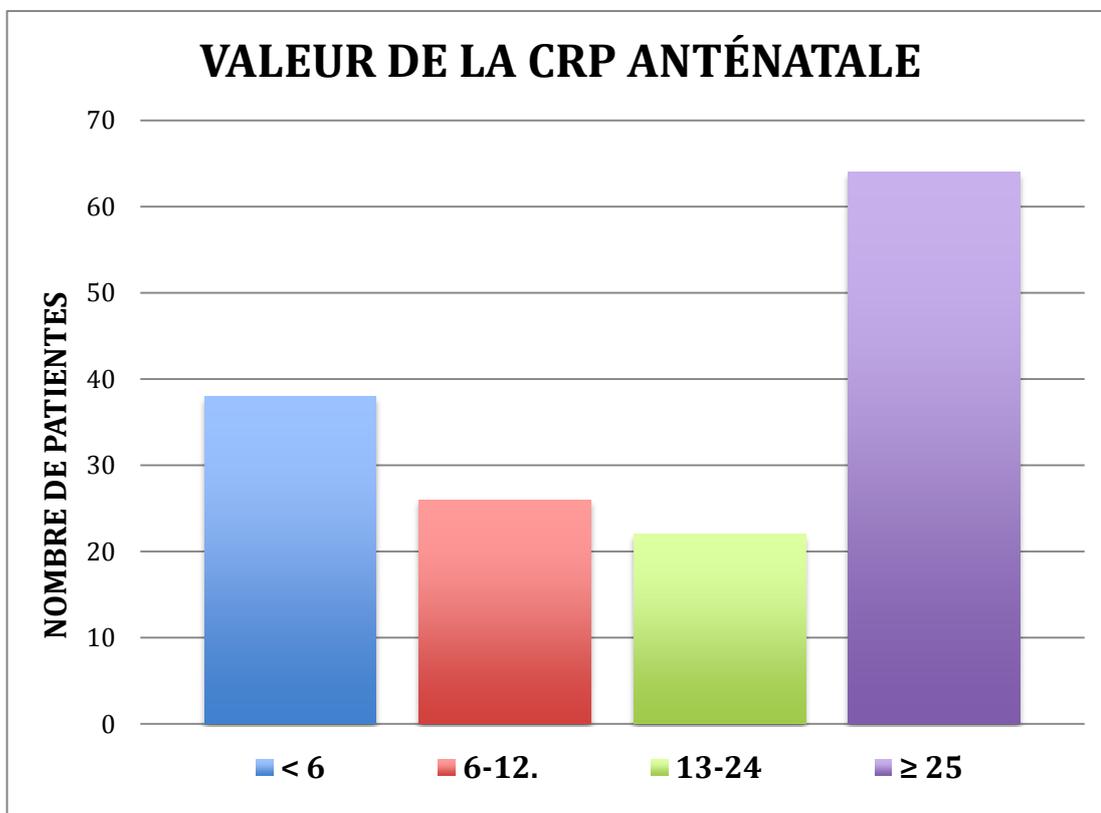
Aire sous la Courbe avec 0.63 IC 95 % [0.50-0.75]

ANNEXES

Annexe 1. Répartition des lésions placentaires dans l'étude



Annexe 2. Valeur de la CRP anténatale dans les 24 heures précédant l'accouchement



Annexe 3. Caractéristiques maternelle et fœtale en fonction de la présence d'une chorioamniotite histologique

	prés n=124	abs n=26	p
Age	28.3 ± 5.6	28.8 ± 6.6	0.4
Multiparité	66 (49.2)	15 (50.0)	0.94
ATCD accouchement prématuré	23 (17.3)	8 (26.7)	0.23
Diabète	4 (3.1)	2 (6.7)	0.31
Diabète gestationnel	14 (10.8)	1 (3.3)	0.3
RPM	74 (56.1)	14 (46.7)	0.35
Suspicion anténatale de chorioamniotite ^a	68 (54.8)	10 (38.5)	0.14
Métrorragies avant travail	27 (21.3)	9 (31.0)	0.26
Tachycardie maternelle	7 (5.6)	0 (0.0)	0.35
Leucorrhées purulentes	14 (11.0)	0 (0.0)	0.07
Fièvre > 38°C	7 (5.6)	0 (0.0)	0.35
Leucocytes > 15 000	69 (60.0)	11 (42.3)	0.1
CRP > 15	71 (57.7)	11 (42.3)	0.16
Tachycardie fœtale	26 (20.9)	2 (7.1)	0.08
CRP ≤ 24 h avant accouchement ^b	27,79; 18,5 (6-40)	23,46; 6,50 (0-27)	0.04
Age gestationnel	28.4; 28.1 (26.2-30.4)	30.2; 30.7 (28.7-31.8)	< 0.001
Césarienne	6 (4.4)	6 (18.7)	0.012
Sexe masculin	84 (61.3)	22 (68.7)	0.43
Poids néonatal	1228 ± 414.3	1452 ± 504.1	0.014
Apgar 5 min	8.7 ± 2.1	9.1 ± 1,8	0.24
Fièvre > 38°C	0 (0.0)	1 (3.7)	0.18
CRP 24 heures de vie	4.12 ± 10.3	0.60 ± 3	0.08
Infection néonatale suspectée	30 (22.6)	3 (10.7)	0.15
CRP néonatale ≥15	13 (10.7)	1 (4)	0.46
Prélèvement périphérique positif	26 (19.4)	2 (8)	0.25
Durée antibiothérapie (en jours)	3.7 ± 2.7	2.8 ± 1.3	0.18
dont ≥ 3 jours	65 (58.6)	5 (19.2)	< 0.001
Infection néonatale affirmée	4 (3.1)	0 (0.0)	> 0.99
prélèvement central positif	4 (3.1)	0 (0.0)	> 0.99
Durée d'hospitalisation en réanimation	32.3; 23 (11-49)	30.3; 24.5 (11-34)	0.58
Hémorragies IntraVentriculaire ≥ grade 3	2 (1.7)	0	> 0.99
Leucomalacie périventriculaire	11 (20.0)	2 (14.3)	> 0.99
EntéroColite Ulcéronécrosante	4 (3.4)	1 (3.8)	> 0.99
oxygénothérapie J28	52 (50.0)	9 (37.5)	0.36
oxygénothérapie S36	2 (2.3)	2 (7.4)	0.23
Décédé en cours d'hospitalisation	1 (0.8)	0 (0)	> 0.99

^a Définie par au moins 2 signes parmi : fièvre maternelle > 38°C, métrorragies avant le travail, écoulement vaginal purulent ou nauséabond, tachycardie maternelle > 100 battements par minute, tachycardie fœtale > 160 battements par minute, CRP maternelle >15 mg/L, leucocytes maternels >15 000/mm³.

^b Pour la CRP : moyenne ; médiane (min-max) ;

Annexe 4. Impact de la funiculite sur l'issue néonatale à moyen et long terme

	abs n=42	prés n=108	p
Durée d'hospitalisation en réanimation	24.2 (0.0-56.0)	39.7 (0.0-252.0)	0.4
Décédé en cours d'hospitalisation	0 (0)	1 (0.9)	1
HIV ≥ grade 3	0	2 (5.0)	0.4
Leucomalacie périventriculaire	5 (21.7)	8 (17.4)	> 0.99
ECUN	2 (5.0)	3 (2.9)	0.6
oxygénothérapie J28	18 (47.4)	43 (48.3)	> 0.99

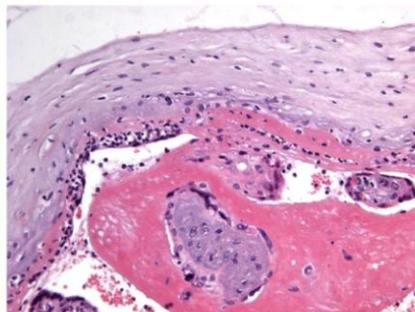
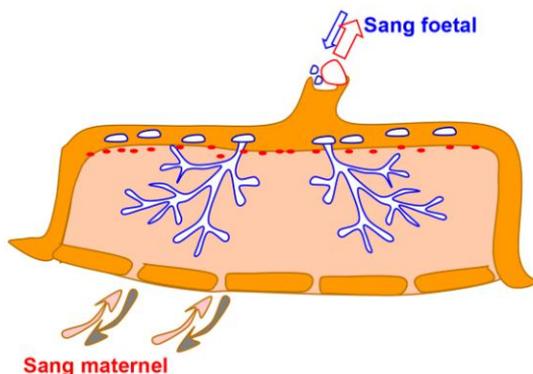
HIV : hémorragie intra ventriculaire

ECUN : Entérocolite ulcéronécrosante

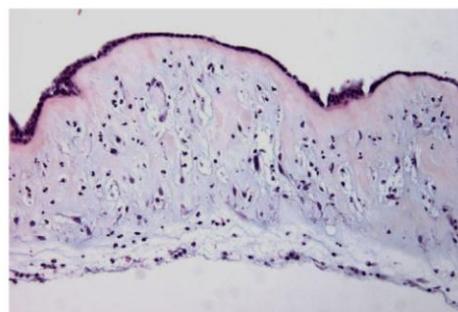
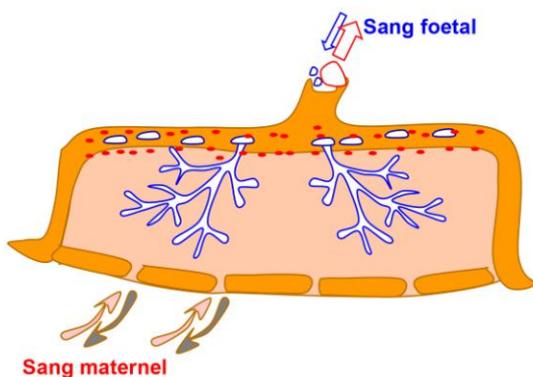
Oxygénothérapie J28 : oxygénothérapie à 28 jours de vie

Annexe 5a. Chorioamniotite ou atteinte du compartiment maternel

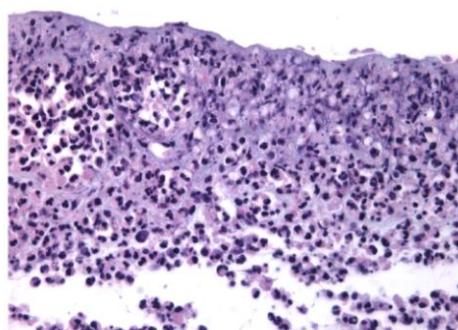
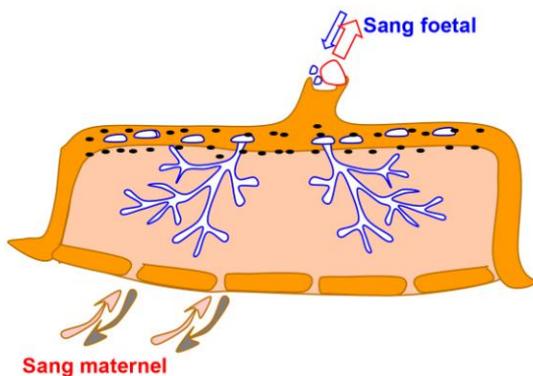
Stade 1 : Infiltrat de polynucléaires maternels (PNN) dans la fibrine sous choriale (chambre intervilluse)



Stade 2 : Infiltrat de PNN dans la plaque choriale et/ou dans le chorion amniotique

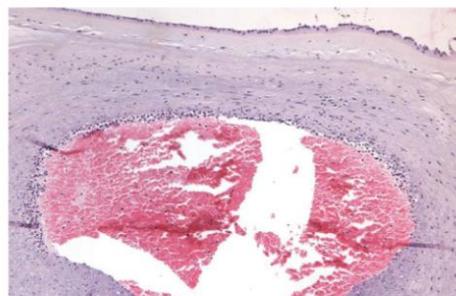
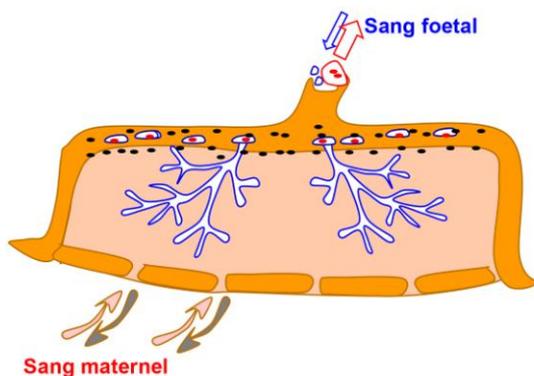


Stade 3 : Nécrose des PNN et/ou des cellules amniotiques (membranes, placenta)

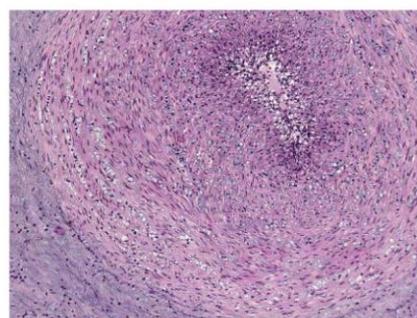
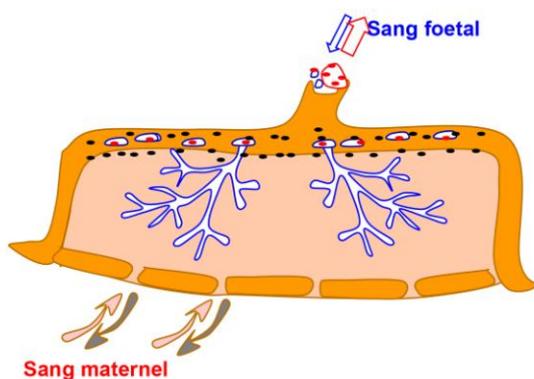


Annexe 5b. Funiculite ou atteinte du compartiment foetal

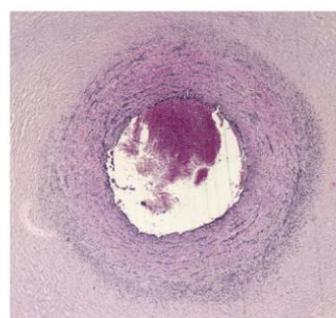
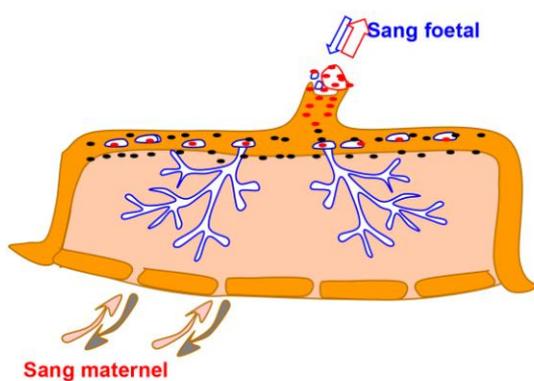
Stade 1 Infiltrat des PNN foetaux des vaisseaux de la plaque chorale et/ou veine ombilicale



Stade 2 : + artère ombilicale



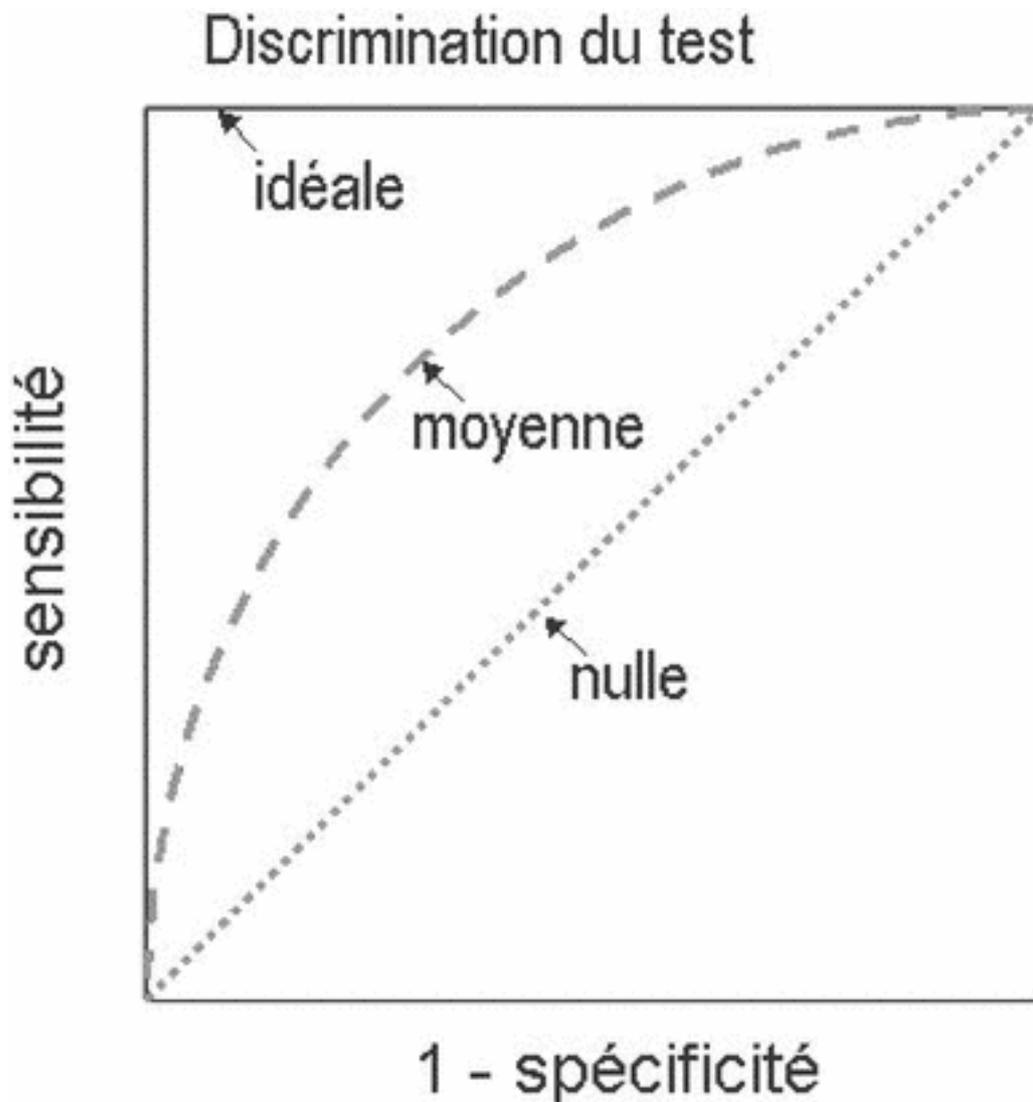
Stade 3 : + diffusion gelée de Wharton



Annexes 6. Valeur diagnostique de la CRP dans le diagnostique de chorioamniotite et funiculite (Revue de la littérature)

Etudes	Examen placentaire	RPM	nombre	AG (moyen) en SA	CRP mg/l	dosage	Se (%)	Sp (%)	Se+Sp	AUC
Notre étude	72.0% Funiculite	o/n	150	24-32 (28.7)	13	≤ 24h	62.3	57.1	120	0.64
	82.7% Chorioamniotite	o/n	150	24-32 (28.7)	8	≤ 24h	72.6	53.8	127	0.62
Lee (20)	17.6% Funiculite	o/n	306	23-35 (30.5)	8	≤ 72h	74	67.5	141	0.75
Peronne (21)	36.3% Funiculite	oui	66	24-33 (30.8)	20	≤ 48h	54.2	88.1	142	0.74
Popowski (33)	10.8% Chorioamniotite	oui	399	≥ 34 (38.5)	5	≤ 72h	59	47	106	0.62
Farb (36)	Chorioamniotite	oui	90	20-36	20	≤ 12h	80	68	148	-
Fisk (32)	Chorioamniotite	oui	55	26-36	20	≤ 24h	50	81	131	-
Hawrylyshyn (37)	61.9 % Chorioamniotite	oui	52	≤ 34	12.5	≤ 24h	88	96	184	-
Ismail (38)	63% Chorioamniotite	oui	100	26-35	20	≤ 24h	67	81	148	-
Bankowska (39)	Chorioamniotite	oui	67	24-36	15	≤ 24h	27	80	117	-
Kurki (40)	Chorioamniotite	oui	147	< 37	12	≤ 12h	94	92	186	-
Nowak (41)	73.7% Chorioamniotite	oui	80	≤ 35	12	≤ 24h	88	86	174	-
Sereepapong (31)	Chorioamniotite	oui	126	≥ 28	5	-	56	58	114	-

Annexe 7. Courbes ROC pour des tests ayant une valeur discriminative nulle, moyenne et idéale



(30) Perneger et al, 2004

Pour un test très discriminant, l'aire sous la courbe vaut 1. Pour un test avec une valeur discriminante nulle, l'aire sous la courbe vaut 0,5.

Annexe 8. Fiche de recueil

Fiche de recueil _____ Date d'issue de la grossesse ____|____|
____|____|

Nom ____|____|____|____|____|____|____|____|____|____| Prénom ____|____|____|____|____|____|

Caractéristiques maternelles

Age ____|____| BMI ____|____|

TABAC oui non

Parité 1 oui non

ATCD accouchement prématuré oui non

Diabète - antérieur grossesse oui non

- gestationnel oui non

Vaginose bactérienne oui non

Événements survenus en cours de grossesse

- Métrorragies du premier trimestre oui non
au-delà du premier trimestre oui non

- MAP(s) avec hospitalisation oui non

- Infection(s) urinaire(s) oui non

- RPM (au moins 12 heures avant l'accouchement) oui doute non
si « oui » ou « doute », AG lors de la rupture ____|____| SA
durée totale de la grossesse *avec membranes rompues* ____|____| jours

- Signes *anténataux* de chorioamniotite clinique oui non

fièvre mat sup 38° oui non

métrorragies avant le travail oui non

leucorrhées purulentes oui non

tachycardie maternelle oui non

tachycardie fœtale oui non

Leucocytes sup à 15 000 oui non

(au moins deux signes parmi les suivants : fièvre maternelle > 38°C, métrorragies avant le travail, écoulement vaginal purulent ou nauséabond, tachycardie maternelle > 100, tachycardie fœtale > 160, CRP maternelle > 15 mg/L, leucocytes maternels > 15 000 / mm3)

Strepto B oui non E. Coli oui non Autre oui non germe(s) ?

.....
- Infection confirmée oui non (hémocultures ou L.C.R. ou trachée *positifs*)

Strepto B oui non E. Coli oui non Autre oui non germe(s) ?

.....
- Septicémie oui non

- Méningite oui non

- Pneumopathie oui non

Entérocolite oui non chirurgie oui non

Echographie transfontanellaire (ETF)

- ETF faite oui non

- Jour de la première ETF (J0= 24 premières heures)

- Lésions hémorragiques (mettre le grade le + élevé)

Hémorragie sous ependymaire (HIV I) 1

Hémorragie intraventriculaire (HIV II) 2

Dilatation ventriculaire post-hémorragique (HIV III) 3

Hémorragie intra-parenchymateuse associée (HIV IV) 4

- Leucomalacie périventriculaire cavitaire

- Dilatation ventriculaire *ayant nécessité dérivation ou ponction soustractive* oui non

Pronostic vital

Vivant à J7 (ou à la sortie de la maternité ?) oui non

- L'enfant est-il sorti ? oui non

Cause du décès (en clair) :
.....

Examen anatomopathologique du placenta

- Chorioamniotite « maternelle » oui non

- Funiculite..... oui non

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*. 1985 Jan 10;312(2):82–90.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
3. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1988 Sep;31(3):553–84.
4. Lau J, Magee F, Qiu Z, Houbé J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 1):708–13.
5. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S194–202.
6. Van Hoesen KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant J, Crawford C, et al. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med J Soc Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc*. 1996 Oct;16(5):731–44.
7. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr*. 2014 Feb;168(2):137–47.
8. Been JV, Rours IGIJG, Kornelisse RF, Lima Passos V, Kramer BW, Schneider TAJ, et al. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Dec;201(6):587.e1–8.
9. Lee Y, Kim H-J, Choi S-J, Oh S-Y, Kim J-S, Roh C-R, et al. Is there a stepwise increase in neonatal morbidities according to histological stage (or grade) of acute chorioamnionitis and funisitis?: effect of gestational age at delivery. *J Perinat Med*. 2015 Mar 1;43(2):259–67.
10. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of Very-Low-Birth-Weight Infants Exposed to Maternal Clinical Chorioamnionitis: A Multicentre Study. *Neonatology*. 2014;106(3):229–34.
11. Rovira N, Alarcon A, Iriando M, Ibañez M, Poo P, Cusi V, et al. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011 Apr;87(4):253–7.
12. Redline RW, Wilson-Costello D, Borawski E, Fanaroff AA, Hack M. The relationship between placental and other perinatal risk factors for neurologic impairment in very low birth weight children. *Pediatr Res*. 2000 Jun;47(6):721–6.
13. Redline RW, Minich N, Taylor HG, Hack M. Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (<1 kg). *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2007 Aug;10(4):282–92.
14. Shatrov JG, Birch SCM, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):387–92.
15. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical

- chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):339–54.
16. Pasquier J-C, Picaud J-C, Rabilloud M, Claris O, Ecochard R, Moret S, et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Mar;143(1):18–23.
 17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
 18. Trochez-Martinez R, Smith P, Lamont R. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114(7):796–801.
 19. Van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BWJ. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 décembre;147(2):124–9.
 20. Lee SY, Park KH, Jeong EH, Oh KJ, Ryu A, Park KU. Relationship between Maternal Serum C-Reactive Protein, Funisitis and Early-Onset Neonatal Sepsis. *J Korean Med Sci*. 2012 Jun;27(6):674–80.
 21. Perrone G, Anceschi MM, Capri O, Galoppi P, Pizzulo S, Buccheri M, et al. Maternal C-reactive protein at hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74(2):95–9.
 22. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis*. 1982 Jan;145(1):1–8.
 23. Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1989 Mar;73(3 Pt 1):383–9.
 24. Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation – a workshop report. *Placenta*. 2005 Apr 1;26:S114–7.
 25. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C, et al. Amniotic Infection Syndrome: Nosology and Reproducibility of Placental Reaction Patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2003 Sep 11;6(5):435–48.
 26. Simmonds M, Jeffery H, Watson G, Russell P. Intraobserver and interobserver variability for the histologic diagnosis of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jan;190(1):152–5.
 27. Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jan;190(1):147–51.
 28. Redline RW. Placental Pathology: A Systematic Approach with Clinical Correlations. *Placenta*. 2008 Mar;29, Supplement:86–91.
 29. Grotegut CA, Johnson LNC, Fitzpatrick CB, Heine RP, Swamy GK, Murtha AP. Bleeding per vaginam is associated with funisitis in women with preterm prelabour rupture of the fetal membranes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011 May;118(6):735–40.
 30. Perneger T, Perrier A. [Analysis of a diagnostic test: ROC curve or “receiver operating characteristic”]. *Rev Mal Respir*. 2004 Apr;21(2 Pt 1):398–401.
 31. Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachat S, Wannakrairot P, Charuruks N, Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2001 Jun;84 Suppl 1:S360–6.
 32. Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jeffery H, Bradfield AH. Is C-reactive

protein really useful in preterm premature rupture of the membranes? *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 Dec;94(12):1159–64.

33. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:26.

34. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Nov;183(5):1124–9.

35. Park C-W, Lee SM, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The antenatal identification of funisitis with a rapid MMP-8 bedside test. *J Perinat Med.* 2008;36(6):497–502.

36. Farb HF, Arnesen M, Geistler P, Knox GE. C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labor. *Obstet Gynecol.* 1983 Jul;62(1):49–51.

37. Hawrylyshyn P, Bernstein P, Milligan JE, Soldin S, Pollard A, Papsin FR. Premature rupture of membranes: the role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Oct 1;147(3):240–6.

38. Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 15;151(4):541–4.

39. Bańkowska EM, Leibschang J, Pawłowska A. [Usefulness of determination of granulocyte elastase plasma level, c-reactive protein and white blood cell count in prediction in intrauterine infection in pregnant women after PROM]. *Ginekol Pol.* 2003 Oct;74(10):1037–43.

40. Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Paavonen J. C-reactive protein in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 1990;247(1):31–7.

41. Nowak M, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciołek-Blewniewska G. [Intrauterine infections. I. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes]. *Ginekol Pol.* 1998 Aug;69(8):615–22.

AUTEUR :

Nom : KHODJA BACH – WAPLER Prénom : Soraya

Date de Soutenance : 02 juin 2015

Titre de la Thèse : Valeur diagnostique de la C-Réactive Protéine anténatale pour prédire l'existence d'une funiculite en cas d'accouchement prématuré avant 33 semaines.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie- Obstétrique

Mots-clés : CRP, Funiculite, Chorioamniotite, accouchement prématuré, test diagnostique.

Résumé :

Position du problème : En cas de prématurité, la survenue d'une funiculite s'accompagne d'une élévation du risque de complications néonatales sévères, notamment à long terme. Avant la naissance, prédire l'existence d'une funiculite permettrait d'envisager une prévention de ces complications.

But : En cas de menace d'accouchement prématuré avant 33 semaines, mesurer la valeur diagnostique de la C-Réactive Protéine (CRP) maternelle réalisée dans les 24 heures précédant la naissance pour prédire l'existence d'une funiculite.

Matériel et Méthodes : Série continue de 150 naissances prématurées spontanées avec examen microscopique du placenta entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) pendant une période de 3 ans et ½.

Résultats : Parmi les 150 examens anatomo-pathologiques réalisés, 108 présentaient des lésions de funiculite (72.0%). La présence d'une funiculite était associée à un âge gestationnel plus précoce (28.5 vs 29.3 SA, $p=0.04$) et à une suspicion d'infection néonatale plus fréquente (26.0 vs 10.3%, $p=0.04$). La CRP maternelle des 24 heures qui précédaient l'accouchement était significativement plus élevée en cas de funiculite (29.6 ; médiane 19 extrêmes [0.0 – 121.0] vs 20.5 ; médiane 11 extrêmes [0.0 – 247.0], $p=0.007$). Cependant, l'aire sous la courbe ROC était seulement de 0.64, IC 95% [0.54-0.74], avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative qui n'atteignaient que 63.0 %, 57.1 %, 79.1% et 37.5% au meilleur seuil de CRP à 13mg/l pour prédire l'existence d'une funiculite.

Conclusion

La CRP maternelle – même réalisée le jour de l'accouchement – a une valeur diagnostique faible pour prédire l'existence d'une funiculite.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debargé

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

Madame le Docteur Louise Devisme

Monsieur le Docteur Ayoub Mitha

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Damien Subtil