

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de risque influençant la durée de latence chez les patientes
présentant une rupture prématurée des membranes en hospitalisation à
domicile.**

Présentée et soutenue publiquement le 22/06/2021 à 16h
Au Pôle Formation
Par Florian POINT

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs :

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

RESUME	5
INTRODUCTION	7
ARTICLE ORIGINAL	9
Abstract	10
Introduction	11
Material and Methods	12
Results	16
Figure 1 : Flow Chart	16
Table 1 – Characteristics of the population (n=234)	17
Table 2 – Patient characteristics at the time of PPRM	18
Table 3 – Associations between risk factors and the latency ratio (%)	19
Figure 2 –Latency ratio according to the term at the time of PPRM	20
Table 4 – Risk factors of latency ≤ 7 days after beginning of home care	21
Discussion	22
Conclusion	25
DISCUSSION	26
CONCLUSION	31
REFERENCES	32

RESUME

Titre : Facteurs de risque influençant la durée de latence chez les patientes présentant une rupture prématurée des membranes en hospitalisation à domicile.

Contexte – La rupture prématurée des membranes (RPM) survient dans 3% des grossesses, et représente la cause principale (environ 30%) des accouchements prématurés. L'hospitalisation à domicile (HAD) est une alternative sûre chez les patientes présentant une RPM, avec un bénéfice sur la durée de latence (durée entre la RPM et l'accouchement), qui est plus longue qu'en hospitalisation conventionnelle.

Objectif – Nous avons cherché à mettre en évidence dans la population spécifique des patientes présentant une RPM prises en charge à domicile, quels facteurs étaient associés à un raccourcissement de la durée de latence avant l'accouchement.

Matériel et méthode – Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique (CHRU de Lille, France) de 2009 à 2018. Toutes les patientes consécutives ayant présenté une RPM entre 24 semaines d'aménorrhée (SA) et 36 SA ont été incluses. Nous avons calculé le ratio de latence pour chaque patiente, qui correspond au ratio entre la latence réelle effectuée par la patiente, et la latence maximale théorique qu'elle aurait pu atteindre, exprimé en pourcentage. Nous avons étudié l'impact des potentiels facteurs de risque sur le ratio de latence.

Résultats – Durant la période étudiée, 234 patientes présentant une RPM ont été suivies en HAD. La latence moyenne entre la RPM et la naissance était de 35.5 ± 20.7 jours, soit un ratio de latence médian de 80% ($\pm 27\%$). Chez 196 (83.8%) patientes, la durée de la latence après le début de l'HAD était supérieure à 7 jours. Le ratio de latence était significativement plus bas en cas : d'oligoamnios ($p < 0.001$), d'âge gestationnel précoce lors de la RPM ($p = 0.006$), de taux de leucocytes $> 12.10^9/L$ lors de la RPM ($p = 0.025$), et de concentration de CRP > 5 mg/L 7 jours après la RPM ($p = 0.046$).

Un col court en échographie n'était pas associé à un ratio de latence plus court dans notre population.

Conclusion – Comme précédemment décrit, les patientes suivies en HAD pour RPM sont stables. Le principal facteur de risque associé à une réduction du ratio de latence est l'oligoamnios. Cette information doit être fournie aux patientes afin de les prévenir d'un risque plus élevé de prématurité.

ABBREVIATIONS :

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CRP : C-réactive protéine

HAD : hospitalisation à domicile

RPM : rupture prématurée des membranes

INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) survient dans environ 3% des grossesses, et représente la cause principale (environ 30%) des naissances prématurées (1–4). La RPM est associée à une importante morbidité et mortalité néonatale (5,6). Les risques néonataux de la RPM sont principalement ceux associés à la prématurité : la détresse respiratoire, le sepsis, les hémorragies intraventriculaires, et l'entéocolite ulcéro-nécrosante (7,8). Par ailleurs les risques d'une durée de latence (durée entre la rupture des membranes et l'accouchement) prolongée comprennent l'infection intra-utérine, l'hématome rétroplacentaire (9,10), et pour certains auteurs l'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux dans l'enfance (11). Cependant ces risques diminuent avec l'augmentation de l'âge gestationnel à la naissance (12). Le risque d'infection intra-utérine augmente avec l'augmentation de la durée de latence, cependant plusieurs études ont montré un bénéfice néonatal à prolonger la grossesse jusqu'au moins 32 semaines d'aménorrhée (SA) (6,10). Les pratiques actuelles pour la gestion des RPM consistent en une prise en charge expectative puis un déclenchement du travail autour de 37 SA (13–15). Les facteurs connus influençant la durée de latence sont la mesure échographique de la longueur cervicale (16), la présence échographique d'un "funneling" du col de l'utérus (17), la quantité de liquide amniotique faible mesurée en échographie (9,16,18), et l'âge gestationnel lors de la rupture (9,18,19). Ces facteurs ont été étudiés chez des patients en hospitalisation conventionnelle, et leurs effets ont été étudiés principalement sur le risque d'accouchement dans les 7 premiers jours après la RPM.

L'hospitalisation à domicile (HAD) est déjà utilisée dans différents pays (14,15). Depuis 1993, de nombreuses études ont montré la sécurité de ce mode d'hospitalisation dans des populations de patientes sélectionnées (20–29), et ses effets bénéfiques sur la prolongation de la durée de latence (30,31). Les critères d'inclusion en HAD varient selon les différentes études, et aucune étude n'a étudié les facteurs de risque influençant la durée de latence dans la population spécifique des

patientes suivies en HAD, alors qu'ils ont été décrits à de nombreuses reprises pour les patientes en hospitalisation conventionnelle. La population des patientes suivies en HAD est différente de celle en hospitalisation conventionnelle, car ces patientes ont déjà dépassé la phase aiguë des premiers jours lors de l'hospitalisation conventionnelle initiale.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs de risque ayant un impact sur la durée de latence chez les patientes prises en charge à domicile après la RPM. L'objectif secondaire était d'identifier l'impact de ces facteurs de risque en sous-groupes selon le terme de la rupture.

ARTICLE ORIGINAL

Risk factors associated with shortened latency before delivery in outpatients managed for preterm premature rupture of membranes.

POINT F¹, GHESQUIERE L¹, DRUMEZ E^{2,3}, PETIT C¹, SUBTIL D^{1,3}, HOUFFLIN DEBARGE V^{1,3}, GARABEDIAN C^{1,3}

Affiliations

1. CHU Lille, Department of obstetrics, F59000 Lille, France
2. CHU Lille, Department of biostatistics, F59000 Lille, France
3. Univ. Lille, ULR 2694, F59000, Lille

ABSTRACT

Background - Preterm premature rupture of membranes (PPROM) occurs in about 3% of pregnancies and is the main cause (~30%) of premature delivery. Home care seems to be a safe alternative for the management of patients with PPRM, who have a longer latency than those with PPRM managed with conventional hospitalization.

Objectives - We aimed to identify the risk factors associated with a shortened latency before delivery in women with PPRM managed as outpatients.

Study Design - This was a retrospective monocentric (Lille, France) study from 2009 to 2018. All consecutive patients in home care after PPRM at 24–36 weeks were included. We calculated the latency ratio for each patient as the ratio of the real latency period to the expected latency period, expressed as a percentage. The risk factors influencing this latency ratio were evaluated.

Results - During the study period, 234 patients were managed at home after PPRM. The latency between PPRM and birth was 35.5 ± 20.7 days, which corresponded to an 80% ($\pm 27\%$) latency ratio. In 196 (83.8%) patients, the length of home care was >7 days. A lower latency ratio was significantly associated with oligoamnios ($p<0.001$), gestational age at PPRM ($p=0.006$), leukocyte count at PPRM $>12.10^9/L$ ($p=0.025$), and C-reactive protein concentration >5 mg/L at 7 days after PPRM ($p=0.046$). Cervical length was not associated with a lower latency ratio in this population.

Conclusions - As previously described, PPRM patients managed in home care are stable. The main risk factor associated with a reduced latency is oligoamnios. Outpatients with oligoamnios should be informed of the probability of a shortened latency period.

INTRODUCTION

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) occurs in about 3% of pregnancies and is the main cause (~30%) of premature deliveries (1–4). PPRM is associated with an important neonatal morbidity and mortality (5,6). The risks of PPRM are those associated mainly with prematurity: respiratory distress, sepsis, intraventricular hemorrhage, and necrotizing enterocolitis (7,8). The risks of prolonged latency (the time between PPRM and delivery) include intrauterine infection, placental abruption, and increased risk of neurodevelopmental impairment (11), but these risks decrease with increasing gestational age at birth (12). The risk of intrauterine infection increases with prolonged latency, and studies have reported a benefit of extending the pregnancy to at least 32 weeks (6,10). The current practice for treating PPRM is expectative management and induction of labor around 37 weeks (13–15). The known factors that can influence the duration of the latency period include cervical length (16), presence of cervical funneling (17), amniotic fluid volume (9,16,18), and gestational age at PPRM (9,18,19). These factors have been studied in inpatients and their effects have been measured during the first 7 days after PPRM.

The management of PPRM at home is used in different countries (14,15). Since 1993, several studies have shown its safety in selected patients (20–29) and its positive effect on increasing the latency period (30,31). The inclusion criteria vary between studies, but no studies have identified the factors that can influence the latency period as identified in inpatients. The outpatient and inpatient populations may differ because home-care patients have passed the acute phase, which involves hospital management.

The main objective of this study was to identify the risk factors for shortened latency in outpatients managed with home care after PPRM. Our secondary objective was to identify the variable impact of these factors, in subgroups according to the PPRM onset term.

MATERIALS AND METHODS

This was a retrospective monocentric (Lille, France) study from 2009 to 2018 in which all women with PPRM who had been managed as an outpatient were included. The eligibility criteria for home-care management were singleton pregnancy, gestational age between 24 and 35 weeks, absence of intrauterine infection, clinical stability on day 5 after PPRM, cervical dilatation <3 cm, and the patient's home is located within a 30 min drive from our center. Patient consent was obtained after information was given to the patient by the obstetrician and home-care service midwife. An appropriate understanding of the situation, as well as the absence of any language barrier, were required before the patient was discharged from the hospital after PPRM.

Before 2016, neither the fetal presentation nor the amount of amniotic fluid changed the patient's eligibility for home-care management. Since 2017, we used three assessment criteria at the time of PPRM to assess the eligibility of each patient for outpatient management: gestational age (>26 weeks or <26 weeks), fetal presentation (cephalic or noncephalic), and the amount of amniotic fluid (normal or oligoamnios). The combination of these three unfavorable criteria was an indication for conventional hospitalization (21). Other exclusion criteria were fetal malformation, multiple pregnancy, delay between the start of home care and labor induction <7 days, medically induced abortion, or in utero death. Protocol of follow-up was described in previous publications and is reminded hereafter. (21,30). Instructions for emergency consultation were explained to the women and the maternity emergency department was available 24 hours a day.

Diagnosis and follow-up of PPRM

PPRM was diagnosed based on the visualization of amniotic fluid loss and/or the Actim®PROM test results (Medix Biochemica, Finland). The initial examination included a blood sample with a complete blood count, C-reactive protein (CRP) concentration, and vaginal and urinary bacteriological samples. Examination of the cervix by vaginal touch or ultrasound was

recommended only in patients reporting painful contractions. Obstetric ultrasound with fetal biometry and amniotic fluid evaluation were routinely performed. Oligoamnios was defined as a maximum single vertical pocket <20 mm. The position of the placenta was monitored during the ultrasound, and the placenta was considered to be low implanted when its lower edge was within 20 mm of the internal os of the cervix.

The initial management included hospitalization, antenatal corticosteroid (two intramuscular injections of 12 mg betamethasone, 24 h apart) (14,32), and prophylactic antibiotics (amoxicillin 1 g every 8 h for 7 days). Tocolysis was used only in the presence of uterine contractions. After 5–7 days of hospitalization, home care was proposed for patients who met the eligibility criteria. A blood count was repeated 7 days after the rupture and included a complete blood count and CRP concentration. At home, women carried out normal activities and no strict instructions to rest in bed were given. Outpatient care consisted in an examination 3 times a week by a midwife, including a review of symptoms, abdominal palpation, fetal heart rate, biological examination once a week (full blood count and CRP) and bacteriological assessment one a week (urine and vaginal samples, Σ-TRANSWAB® Liquid Amies - M40 Compliant, Medical Wire & Equipment, Corsham, Wiltshire, England). Every 15 days, a consultation at our center was organized for obstetrical ultrasound follow up (fetal growth, amniotic fluid quantity) and a summary of the management. Transport from home to the maternity was done in a sitting position using the patient's own means or an ambulance.

Risk factors and outcome

The latency period was defined as the number of days between PPROM and delivery. Each patient was assigned a target term, which was then defined as the time of induction because of PPROM: 36 weeks until 2016 and 37 weeks from 2017. If labor was induced for a reason unrelated to PPROM (e.g., preeclampsia, severe intrauterine growth retardation), the target term was set as the day of labor induction. For each patient, we calculated the following variables.

- The expected latency, which corresponded to the number of days between the PPRM date and the target term.
- The real latency, which corresponded to the number of days between the PPRM date and delivery.

We then calculated the latency ratio as the real latency divided by the expected latency, expressed as a percentage.

The main outcome measures were the following potential risk factors for shortened latency and their effects on the latency ratio in PPRM outpatients: smoking status, parity, body mass index (BMI), gestational age at PPRM, fetal presentation, amniotic fluid volume, low-lying placenta, cervical sonographic length, leukocyte count, CRP concentration, and bacteriological sample results. The secondary outcome measures were variables related to risk factors in different subgroups classified according to the PPRM onset. We also analyzed whether the same risk factors were associated with a latency <7 days after the beginning of home care.

Statistics

Categorical variables are expressed as number (percentage). Continuous variables are expressed as mean (standard deviation) or median (interquartile range). The normality of the data distribution was assessed using histograms and the Shapiro–Wilk test. We first used univariate analysis to examine the associations between risk factors and the latency ratio using the Mann–Whitney *U* test for categorical risk factors and Spearman’s rank correlation coefficient for continuous or ordinal risk factors. We also examined the univariate association of risk factors with latency duration treated as a binary variable (latency <7 days after home care vs ≥ 7 days) using the chi-square test or Fisher’s exact test (when the expected cell frequency was <5) for categorical risk factors, the Cochran–Armitage trend test for ordinal risk factors, and the Mann–Whitney *U* test for continuous risk factors. Finally, we evaluated the impact of risk factors on the latency ratio according to the

gestational phase at PPRM (PPROM term) using nonparametric analysis of covariance (ANCOVA) for rank-transformed data. This analysis included the risk factors, term of PPRM, and the interaction of risk factor $\times$ PPRM term as independent variables. Statistical analyses were performed with a two-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Ethics

This study was approved by the French National Commission on Informatics and Liberty (reference DEC16-210) and by the French Ethics Committee for Research in Gynaecology and Obstetrics. (CEROG 2020-OBST-1003, 01/15/2021).

RESULTS

Among the 370 patients in home care during the study period, 255 were included and 234 were analyzed in this study. Ten patients were excluded because the delay between hospital discharge and induction of labor was <7 days, three patients because of medical termination of pregnancy, and eight patients because their records were missing or the missing data were important (Figure 1).

Figure 1 : Flow Chart

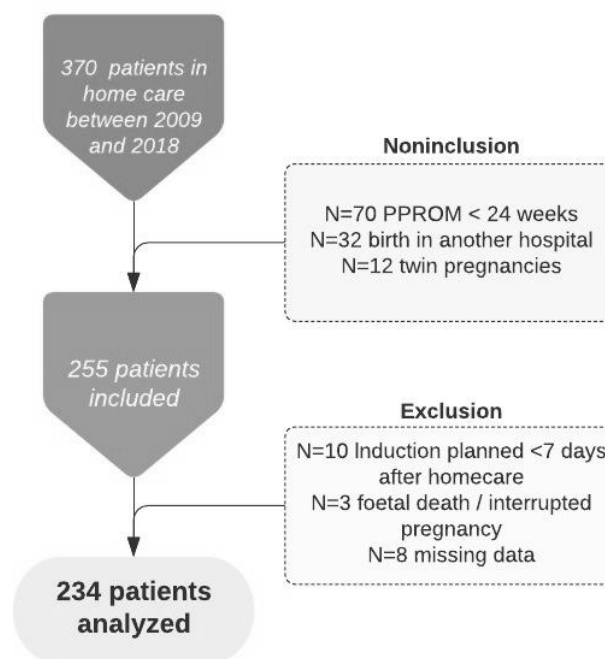


Table 1 – Characteristics of the population (n=234)

Maternal age (years)	28.8 ± 5.9
Smoking	50 (21.7)
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 5.6
Nulliparous	106 (45.5)
<i>Obstetric medical history</i>	
Cesarean section	32 (13.7)
Preterm premature rupture of membranes	12 (5.1)
Prematurity	24 (10.3)
<i>Fetal pathology</i>	
Intra-uterine growth restriction	26 (11.1)
Fetal malformation	11 (4.7)
<i>Obstetric pathology</i>	
Premature labor	29 (12.4)
Gestational diabetes	21 (9)
Low-lying placenta	26 (11.1)
Invasive procedures	7 (3)

The data are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

The patient characteristics are presented in Table 1. The mean maternal age was 28.8 years, and 106 patients (45%) were nulliparous. Twelve patients (5%) had a history of PPROM and 24 (10%) had a history of prematurity. The obstetric complications when PPROM was diagnosed were as follows: intrauterine growth restriction in 26 patients (11%), premature labor in 29 (12%) patients, and low-lying placenta in 26 (11%) patients.

Table 2 – Patient characteristics at the time of PPRM

<i>Gestational age (WG)</i>	29.8 ± 3.2
24–28	78 (33.3)
28–32	80 (34.2)
>32	76 (32.5)
<i>Inflammatory biological syndrome at admission</i>	
Leukocyte count >12.10 ⁹ /L	73 / 225 (32.4)
CRP >5 mg/L	73 / 229 (31.9)
<i>Inflammatory biological syndrome at 7 days</i>	
Leukocyte count >12.10 ⁹ /L	63 / 181 (34.8)
CRP >5 mg/L	55 / 210 (26.2)
<i>Positive bacteriological sample at admission</i>	
Vaginal sample	26 / 229 (11.4)
Urine sample	24 / 228 (10.5)
≥1 positive sample at admission	45 / 228 (19.7)
<i>Sonographic cervical length*</i>	
>25 mm	79 (65.8)
15–25 mm	27 (22.5)
<15 mm	14 (11.7)
<i>Fetal presentation</i>	
Cephalic	175 (74.8)
Breech	48 (20.5)
Transverse	11 (4.7)
<i>Oligoamnios</i>	50 (21.4)
<i>Low-lying placenta</i>	26 (11.1)

The data are presented as number (%) or mean ± standard deviation

Abbreviations: WG, weeks of gestation; CRP, C-reactive protein

* missing data: 114

The same percentages of patients were diagnosed with PPRM in the three gestational periods 24–28 weeks of gestation (WG), 28–32 WG, and >32 WG (Table 2). About one-third of patients exhibited a biological inflammatory syndrome and about one-fifth had a positive bacteriological sample at admission for PPRM. The cervical length at admission was <25 mm in 41/120 (34%) patients. Oligoamnios was present in 50 (21%) patients.

The mean theoretical latency after PPRM was 45.2 ± 21.3 days and the mean observed latency after PPRM was 35.5 ± 20.7 days. This corresponded to a latency ratio of 80% (±27%). In 196 (83.8%) patients, the duration of home care was >7 days.

Table 3 – Associations between risk factors and the latency ratio (%)

	<i>N</i>	<i>Value</i>	<i>p</i>
<i>Smoking</i>			
No	180	100 (61–100)	0.50
Yes	50	97 (63–100)	
<i>Parity</i>			
Nulliparous	106	100 (63–100)	0.12
Multiparous	127	96 (55–100)	
<i>Leukocyte count at PPRM</i>			
$\leq 12.10^9/L$	157	100 (66–100)	0.025
$> 12.10^9/L$	73	93 (49–100)	
<i>CRP at PPRM</i>			
≤ 5 mg/L	156	100 (68–100)	0.075
> 5 mg/L	73	82 (52–100)	
<i>Bacteriological sample at PROMM</i>			
Both sterile	183	100 (65–100)	0.084
≥ 1 positive	45	93 (46–100)	
<i>Fetal presentation</i>			
Cephalic	175	100 (60–100)	0.50
Noncephalic	59	98 (60–100)	
<i>Amniotic fluid</i>			
Normal	184	100 (71–100)	<0.001
Oligoamnios	50	62 (33–100)	
<i>Leukocyte count at 7 days</i>			
$\leq 12.10^9/L$	118	100 (69–100)	0.092
$> 12.10^9/L$	63	100 (46–100)	
<i>CRP at 7 days</i>			
≤ 5 mg/L	155	100 (67–100)	0.046
> 5 mg/L	55	81 (53–100)	
<i>Invasive procedures</i>			
No	227	100 (61–100)	NA
Yes	7	78 (34–100)	
<i>Scarred uterus</i>			
No	202	100 (63–100)	0.14
Yes	32	82 (41–100)	
<i>Low-lying placenta</i>			
No	208	100 (57–100)	0.028
Yes	26	100 (96–100)	
<i>Cervical length</i>			
≥ 25 mm	79	100 (49–100)	0.57
< 25 mm	41	100 (75–100)	
<i>Term at the time of PPRM</i>	234	0.18	0.006
<i>Parity</i>	233	–0.15	0.022
<i>BMI</i>	101	–0.16	0.11

The data are presented as the median (interquartile range) for categorical variables and Spearman correlation coefficient for continuous variables.

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; NA, not applicable.

The associations between the measured variables and the latency ratio are shown in Table 3. Oligoamnios ($p<0.0001$), leukocyte count $>12.10^9/L$ at PPRM ($p=0.025$), and CRP concentration >5 mg/L at 7 days after PPRM ($p=0.046$) were associated with a lower latency ratio. A low-lying placenta was associated with a higher latency ratio ($p=0.028$). The PPRM term (analyzed as three categories: 24–28, 28–32, and >32 WG) correlated significantly with the latency ratio ($r=0.18$, $p=0.006$). Higher multiparity was associated with a lower latency ratio ($r=0.15$, $p=0.002$). BMI did not correlate with the latency ratio ($p=0.11$).

Figure 2–Latency ratio according to the term at the time of PPRM.

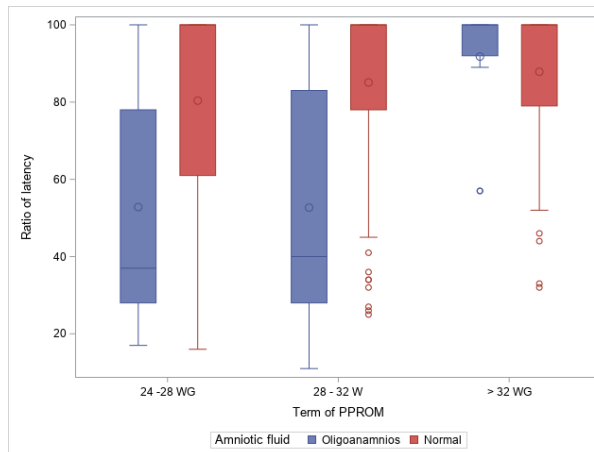


Fig. 2a: Association with oligoamnios ($p=0.0072$)

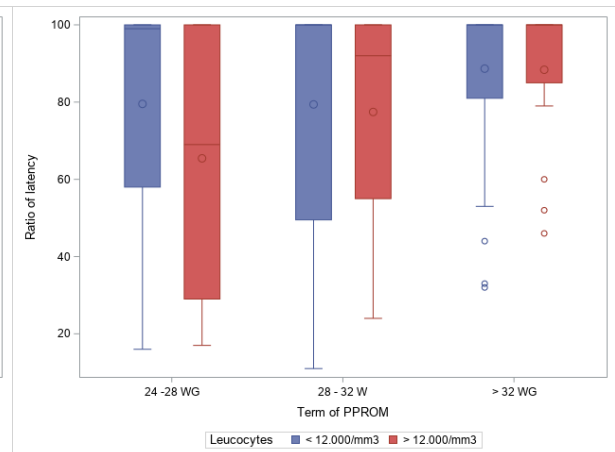


Fig. 2b: Association with leukocyte count $>12.10^9/L$ ($p=0.63$)

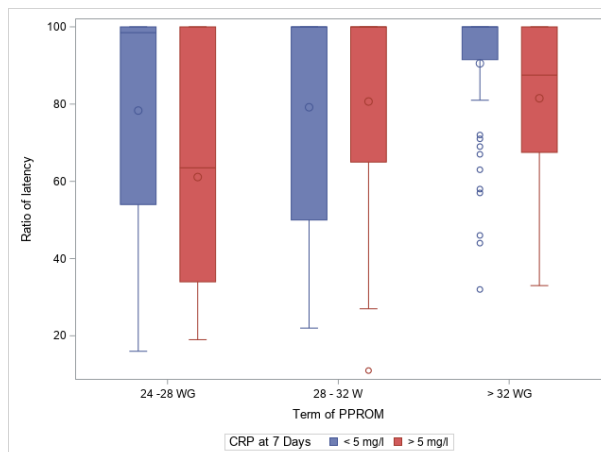


Fig. 2c: Association with day 7 CRP >5 mg/L ($p=0.23$)

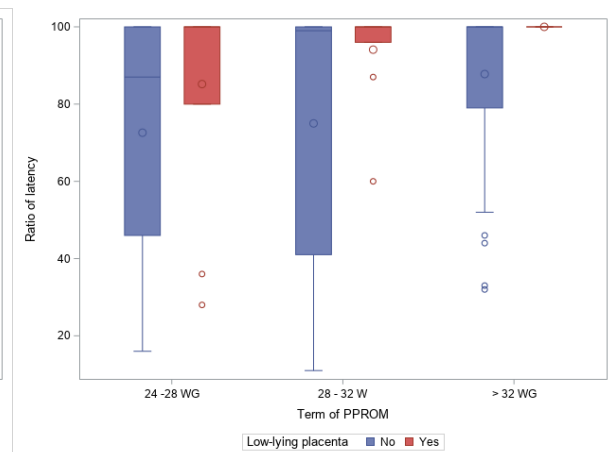


Fig. 2d: Associations with low-lying placenta ($p=0.93$)

Figure 2 shows the subgroup analysis according to the PPRM term. In this analysis, a significantly different result means that the risk factor modifies the latency ratio differently between subgroups. The impact of oligoamnios on the latency ratio differed according to the PPRM term ($p=0.007$) (Figure 2). The median latency ratio was ~ 40% for oligoamnios before 32 WG but was 100% after 32 WG. The other parameters (leukocyte count $>12.10^9/L$ and CRP >5 mg/L at PPRM) were not significant in this analysis.

Table 4 – Risk factors of latency ≤ 7 days after beginning of home care

	Latency ≤ 7 days N=38	Latency > 7 days N=196	p
<i>Smoking</i>	7 (19.4)	43 (22.2)	0.72
<i>Nulliparous</i>	19 (50.0)	87 (44.6)	0.54
<i>Leukocyte count at PPRM $>12.10^9/L$</i>	11 (30.6)	62 (32.8)	0.79
<i>CRP at PPRM >5 mg/L</i>	14 (37.8)	59 (30.7)	0.40
<i>Bacteriologic sample at PROMM (≥ 1 positive)</i>	11 (30.6)	34 (17.7)	0.076
<i>Cephalic fetal presentation</i>	31 (81.6)	144 (73.5)	0.29
<i>Oligoamnios</i>	12 (31.6)	38 (19.4)	0.093
<i>Leukocyte count at 7 days $>12.10^9/L$</i>	11 (37.9)	52 (34.2)	0.70
<i>CRP at 7 days >5 mg/L</i>	8 (22.9)	47 (26.9)	0.62
<i>Invasive procedures</i>	0 (0.0)	7 (3.6)	NA
<i>Scarred uterus</i>	6 (15.8)	26 (13.3)	0.68
<i>Low-lying placenta</i>	1 (2.6)	25 (12.8)	0.093
<i>Cervical length (sonographic) <25 mm</i>	8 (42.1)	33 (32.7)	0.43
<i>Term at the time of PPRM (WG)</i>			0.004
24–28	5 (13.2)	73 (37.2)	
28–32	15 (39.5)	65 (33.2)	
>32	18 (47.4)	58 (29.6)	

The data are presented as frequency (percentage).

Abbreviations: NA, not applicable; WG, weeks of gestation.

Sixteen percent (38/234) had a latency after home care ≤ 7 days (Table 4). Gestational age at PPRM was the only factor associated with a latency ≤ 7 days, with a higher risk for PPRM occurring at a later term of pregnancy ($p=0.004$).

DISCUSSION

Main findings

Previous studies have evaluated the risk factors associated with the latency period after PPRM in inpatients. In this study of the risk factors in outpatients, we found that oligoamnios, leukocyte count at PPRM, and CRP concentration at 7 days after PPRM were associated with a lower latency ratio. In this sample population, cervical length was not associated with a shortened latency ratio.

Strengths and limitations

This study is original in its use of the concept of the latency ratio and analysis of the associations between risk factors for a shortened latency in patients grouped according to gestational age. The objective of the care of a patient with PPRM is to deliver as close as possible to 36–37 weeks to lower the risk of prematurity-associated morbidity (14,15). The use of the latency ratio seems to be a better way of generalizing this objective to all patients than using a defined number of days. Our study included the largest cohort of patients with PPRM managed as outpatients reported. However, two main limitations regarding the interpretation and extrapolation of the results should be considered. First, this was a population of clinically stable patients identified using precise criteria for admission to home care, and the results may not apply to all patients with PPRM. Second, we did not include previable ruptures because those who delivered before 24 WG would not have been included, which would have caused a significant selection bias, and therefore the results are not relevant to these patients.

Comments on the principal results

The main factor associated with a shortened latency ratio was oligoamnios, as described for inpatients. The results in the literature are concordant on this issue. In a series of 204 patients, Ekin

et al. reported an increased risk of latency of <72 h in patients with oligoamnios (9). Mehra et al. confirmed this finding in 106 PPRM patients and found that an amniotic fluid index <5 cm independently predicted delivery within 7 days (16). Similarly, using a Cox proportional-hazards model in a series of 417 PPRM patients, Melamed et al. found a shorter latency in patients with oligoamnios (18). In a previous study of 187 women with PPRM managed as outpatients in our center, oligoamnios was one of the three criteria that were significantly associated with the risk of severe complications, which was defined as the occurrence of one of the following events: fetal death, placental abruption, umbilical cord prolapse, delivery outside a maternity hospital, or neonatal death (21). Taken together, these findings suggest that both inpatients and outpatients with oligoamnios should be informed of the probability of a shortened latency period.

Other factors examined in our study were the presence of a biological inflammatory syndrome, leukocyte count at PPRM, and CRP concentration at 7 days. Ryu et al. reported that a high CRP concentration was an independent risk factor for delivery within 3 days in 72 PPRM patients (33). Asadi et al. found that maternal serum CRP concentration was a more accurate predictor of chorioamnionitis than procalcitonin concentration and leukocyte count in 75 women with PPRM (34). Stepan et al. reported that CRP concentration was higher in women with microbial invasion of the amniotic cavity (MIAC) and histological chorioamnionitis in a large cohort of 386 PPRM women. However, this association was observed only for women whose CRP concentration was in the 95th percentile and whose PPRM was before 32 weeks, and the sensitivity of 15% was low (35). Musilova et al. reported a CRP cutoff value of 17.5 mg/L as best for identifying MIAC and intra-amniotic inflammation, with a sensitivity of 47% and a specificity of 96%, in a cohort of 287 PPRM patients (36). Overall, despite the low sensitivity, CRP concentration seems to be a predictor of intra-amniotic inflammation, which may be responsible for shortening the latency.

A positive bacteriological sample was not related to the latency ratio in our population. We found only a trend in the 24–28 WG group, with an average latency ratio of 64% in those with a positive

sample versus 99% if all samples are sterile. In the same way, Zilberman et al. reported that endocervical colonization with group B *Streptococcus* did not affect the latency period or increase the risk of intra-amniotic infection in 177 PPROM patients studied between 23 and 34 WG (37). Another possible explanation is the efficacy of the antibiotic treatment. In a large Cochrane meta-analysis of 22 trials involving PPROM patients before 37 WG, Kenyon et al. reported that antibiotic treatment reduced the risk of chorioamnionitis and birth within 7 days (38). In a recent study of 270 patients with PPROM, Kacerovsky et al. found that intravenous therapy with clarithromycin was associated with a reduction in the rate of intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation (39). Jayaprakash et al. reported that women with PPROM had mixed abnormal vaginal microbiota but that the microbiome profile at the time of PPROM did not correlate with the latency duration (40). Taken together, these results suggest that intra-amniotic inflammation influences the latency period in PPROM patients regardless of the microbial infection status of the amniotic cavity.

In our population, a cervical length <25 mm was not associated with a lower latency ratio. In a PPROM population managed with conventional hospitalization, Mehra et al. found an increased risk of delivery within 7 days in patients with oligoamnios or shortened cervical length on ultrasound examination (16). Rizzo et al. and Gire et al. reported a shortened latency in patients with a cervical length <20 mm (17,41). It is possible that we were unable to identify differences in cervical length because we did not have this value for all patients (i.e., 114/234 had missing data). It is also possible that ultrasound measurement of cervical length can predict preterm birth during the next days after PPROM, but is less informative after the acute phase passed. In our opinion, ultrasound measurement of cervical length should not be a limiting factor in the selection of suitable patients for home care.

Finally, the difference in results between earlier studies and our study may reflect differences between our sample of outpatients and the general PPROM population because we included only

patients who had passed the acute phase. This may also explain why, after the beginning of home care, none of the factors studied, except for the PPRM term, increased the risk of delivery within 7 days. The stability of our population was supported by the mean latency of 35 days.

CONCLUSION

In conclusion, previous studies have shown that home-care management of PPRM lengthens the latency period. It seems important to identify the risk factors that can influence this latency. By introducing the latency ratio, we have provided a new tool for informing patients with PPRM about their risk of preterm delivery. We found that patients with PPRM managed in home care were stable and had a high latency ratio. However, this ratio was lower in patients with oligoamnios or inflammatory syndrome at the time of and 7 days after the diagnosis of PPRM, especially if PPRM occurred before 28 WB. After 32 WG, the median latency was around 100% even in the presence of risk factors. It, therefore, seems reasonable to reassure patients about the lower risk of prematurity once the acute phase of hospitalization after PPRM has passed.

To improve the selection of eligibility criteria for home care, these results should be confirmed in a randomized study to compare inpatient and outpatient treatment after PPRM.

DISCUSSION

Résultats principaux

Les précédentes études ont évalué les facteurs influençant la durée de latence après RPM uniquement chez les patientes en hospitalisation conventionnelle. Dans cette étude intéressant la population spécifique des patientes en HAD, nous avons montré que l'oligoamnios, le taux de leucocytes lors de la RPM, et la concentration de la CRP au 7^{ème} jour après la RPM étaient associés à un ratio de latence plus faible. Dans notre population, la longueur cervicale mesurée échographiquement n'était pas associée une latence raccourcie.

Forces et limites

Cette étude est originale par l'utilisation d'un nouvel outil pour définir la latence : le ratio de latence, ainsi que par l'étude de l'impact des différents facteurs de risque en sous-groupes en fonction du terme de la rupture. Nous avons recueilli de façon consécutive la plus importante cohorte de patientes présentant une RPM suivie en hospitalisation à domicile parmi celles publiées.

Dans notre pratique actuelle, l'objectif de la prise en charge des patientes présentant une RPM est de repousser l'accouchement pour atteindre 37 SA, afin de diminuer le risques de morbidités associées à la prématurité (14,15). L'utilisation du ratio de latence semblait être plus adapté pour généraliser l'objectif à atteindre pour toutes les patientes de la population, plutôt que de définir la latence par un nombre défini de jours sachant que chaque patiente n'a individuellement pas la même durée de grossesse restante à effectuer.

Deux limitations principales concernant l'interprétation et l'extrapolation des résultats doivent être retenues. Il s'agissait d'une population de patientes cliniquement stables, sélectionnée avec des critères précis d'inclusion en HAD, les résultats ne s'étendent donc pas à toutes les patientes présentant une RPM. Deuxièmement, nous n'avons pas inclus les patientes avec une rupture pré-

viable. En effet, celles ayant accouché avant 24SA n'auraient pas été incluses en HAD (selon les critères d'inclusion en HAD), en les incluant nous aurions sélectionné uniquement les patientes les plus stables ayant accouché après 24SA et aucunes de celles ayant accouché avant, en entraînant un biais de sélection important. Nos résultats ne sont donc pas extrapolables aux patientes présentant une RPM avant 24SA.

Commentaires sur les principaux résultats

Le facteur principal associé à une réduction du ratio de latence était l'oligoamnios, comme décrits pour les patientes en hospitalisation conventionnelle. Les données de la littérature sont concordantes sur ce résultat. Dans une série de 204 patientes, Ekin et al. ont montré une augmentation significative du risque de latence < 72h en cas d'oligoamnios (9). Mehra et al. ont confirmé ce résultat dans une série de 106 patientes suivies pour RPM, et ont montré qu'un index de liquide amniotique inférieur à 5cm augmentait significativement le risque d'accouchement dans les 7 jours (16). Dans une importante série de 417 patientes suivies pour RPM, Melamed et al. ont montré en utilisant un modèle à risque proportionnel (régression de Cox) une durée de latence significativement plus courte en cas d'oligoamnios (18). Dans une étude précédente dans notre centre sur 187 patientes présentant une RPM suivies en HAD, l'oligoamnios était un des trois critères significativement associés à une augmentation du risque de complications sévères en HAD (21). Les complications sévères étaient définies par la survenue d'une mort fœtale in utéro, d'un hématome rétroplacentaire, d'une procidence du cordon, d'un accouchement à domicile ou d'un décès néonatal. Au total, toutes ces études incitent à informer aussi bien les patients en hospitalisation conventionnelles que celles suivies en HAD du risque de latence raccourcie en cas d'oligoamnios.

Dans notre population on retrouvait une association entre un syndrome inflammatoire biologique et une latence raccourcie, avec une diminution significative du ratio de latence en cas de taux de

leucocytes $>12.10^9$ lors de la RPM, et de taux de CRP > 5 mg/l à 7 jours après la RPM. Ryu et al. ont mis en évidence qu'une concentration élevée de CRP était un facteur significativement associé au risque d'accouchement dans les 3 jours dans une série de 72 patientes présentant une RPM (33). Asadi et al. ont montré que le taux de CRP maternel était un facteur prédictif plus fiable d'infection intra-utérine que le taux de procalcitonine ou le taux de leucocytes chez 75 patientes suivies pour RPM (34). Stepan et al. ont démontré que la concentration de CRP était plus élevée chez les patientes avec une infection microbienne de la cavité amniotique (MIAC) et celles avec une chorioamniotite histologique dans une vaste cohorte de 386 patientes suivies pour RPM (35). Cependant, cette association n'était observée que pour les patients ayant présenté une RPM avant 32SA avec une concentration de CRP $> 95^{\text{ème}}$ percentile, et la sensibilité de 15% était faible. Musilova et al. ont montré qu'un seuil de CRP à 17.5mg/L pour le diagnostic de MIAC et d'inflammation intra-amniotique avait une sensibilité de 47% et une spécificité de 96%, dans une cohorte de 287 patientes présentant une RPM (36). Au total, malgré une faible sensibilité, la concentration de CRP semble être un facteur prédictif de l'inflammation intra-amniotique, pouvant être responsable d'une durée de latence plus faible.

Un prélèvement bactériologique positif lors de la rupture des membranes n'était pas associé à une modification du ratio de latence dans notre population. On pouvait constater une tendance dans le sous-groupe des patientes ayant rompu entre 24 et 28 SA, avec un ratio de latence médian de 64% pour celles ayant au moins un prélèvement bactériologique positif, contre un ratio médian de 99% pour les patientes ayant tous les prélèvements stériles. De la même façon, Zilberman et al. montrait qu'une colonisation endocervicale avec des *Streptocoques B* ne modifiait ni la durée de latence, ni le risque d'infection intra-utérine, dans une population de 177 patientes avec une RPM entre 23 et 34 SA (37). Une autre explication possible à ces résultats est l'efficacité de l'antibiothérapie préventive. Dans une méta-analyse de la Cochrane comprenant 22 études impliquant les patients présentant une RPM avant 37 SA, Kenyon et al. ont montré qu'un traitement antibiotique diminuait

le risque d'infection intra-utérine et de naissance dans les 7 jours suivant la RPM (38). Dans une étude récente impliquant 270 patientes avec une RPM, Kacerovsky et al. ont montré d'un traitement intra-veineux par clarithromycine était associé à une réduction du taux d'infection intra-utérine ainsi que du taux d'inflammation stérile intra-amniotique (39). Jayaprakash et al. ont montré que les patientes avec une RPM présentaient différents types de microbiotes vaginaux, mais que le profil du microbiote vaginal au moment de la rupture n'était pas corrélé avec la durée de latence (40). En prenant en considération tous ces résultats, cela semble suggérer que l'inflammation intra-amniotique influence la durée de latence chez les patientes présentant une RPM, indépendamment du statut d'invasion microbiologique de la cavité amniotique ou des résultats des prélèvements bactériologiques.

Dans notre population, la mesure échographique de la longueur du col < 25 mm n'était pas associée à un ratio de latence plus faible. Chez 106 patientes présentant une RPM suivies en hospitalisation conventionnelle, Mehra et al. ont montré une augmentation du risque d'accouchement dans les 7 jours suivant la RPM chez les patientes présentant un oligoamnios, et chez celles avec un col raccourci sur la mesure échographique (16). Rizzo et al. et Gire et al. ont démontré que la durée de latence chez les patientes avec une RPM était plus courte chez celles avec un col < 20 mm en échographie (17,41). Il est possible que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différence significative sur ce paramètre car nous n'avons pas le résultat de l'échographie cervicale chez toutes les patientes (114 données manquantes parmi nos 234 patientes). Il est également envisageable que la mesure échographique de la longueur cervicale soit un facteur prédictif d'accouchement dans la première semaine après la RPM, mais qu'une fois la phase aiguë passée, elle ne soit plus significativement associée à une réduction de la durée de latence. A notre avis, la mesure échographique de la longueur cervicale ne devrait pas être un facteur limitant dans la sélection des patientes éligibles à la prise en charge à domicile, une fois la phase aiguë passée chez les patientes présentant une RPM.

Finalement, la différence entre les résultats des études précédents et notre étude reflète la différence dans les caractéristiques de notre population avec la population générale des patientes présentant une RPM, car nous n'incluons que celles ayant dépassé la phase aigue d'hospitalisation conventionnelle. Cela peut également expliquer qu'aucun des facteurs étudiés (à l'exception du terme de la RPM) n'augmente le risque d'accouchement dans les 7 jours suivant le début de l'HAD dans notre population. La stabilité clinique de notre population est illustrée par la durée de latence moyenne de 35 jours.

CONCLUSION

Les études précédentes ont montré que la prise en charge à domicile des patientes présentant une RPM prolongeait la durée de latence. Il était important d'identifier les facteurs de risque pouvant modifier cette durée. Avec le ratio de latence, nous avons introduit un nouveau moyen de définir la latence et de l'étudier, afin d'informer au mieux les patientes suivies pour RPM sur le risque d'accouchement prématuré. Nous avons montré que les patientes présentant une RPM suivies en HAD sont stables et ont un ratio de latence élevé. Cependant ce ratio était plus faible en cas d'oligoamnios ou de syndrome inflammatoire lors de la RPM et 7 jours après, surtout si la RPM survenait avant 28 SA. Après 32 SA, le ratio de latence médian était autour de 100% même en présence de ces facteurs de risque. Il nous semble donc raisonnable d'informer les patientes suivies pour RPM sur le faible risque de prématurité une fois la phase aiguë d'hospitalisation conventionnelle passée.

REFERENCES

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2005 Sep 1;32(3):411–28.
2. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Mar 3;3(3):CD004735.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
4. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *The New England Journal of Medicine*. 1998;8.
5. Kayem G, Girard G. Gestion anténatale du risque d'infection amnio-choriale en cas de rupture prématurée des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée. *Archives de Pédiatrie*. 2015 Oct;22(10):1056–63.
6. Lorthe E, Ancel P-Y, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: a national population-based cohort study. *The Journal of Pediatrics*. 2017 Mar;182:47-52.e2.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the nichd neonatal research network. *Pediatrics*. 2010 Sep 1;126(3):443–56.
8. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar 1;169(3):230.
9. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Uyar I, Gulhan I. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Sep;290(3):449–55.
10. Baser E, Aydogan Kirmizi D, Ulubas Isik D, Ozdemirci S, Onat T, Serdar Yalvac E, et al. The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020 Jul;33(13):2274-83.
11. Drassinower D, Friedman A, Običan S, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes: a secondary analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2016 Sep;123(10):1629–35.
12. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017 Aug 16;358:j3448.

13. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Mar;210:217–24.
14. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthé 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). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019 May;236:1–6.
15. Thomson A, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24⁺⁰ weeks of gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG: Int J Obstet Gy* [Internet]. 2019 Aug;126(9);126:e152-166.
16. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3):400.e1-9.
17. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Vlachopoulou A, Grassi C, Romanini C. The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Jan;11(1):23–9.
18. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009 Nov;22(11):1051–6.
19. Test G, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Holcberg G, Zlotnik A, et al. Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011 Apr;283(4):707–10.
20. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol*. 1993 Jan;81(1):61–4.
21. Petit C, Deruelle P, Behal H, Rakza T, Balagny S, Subtil D, et al. Preterm premature rupture of membranes: Which criteria contraindicate home care management? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018 Dec;97(12):1499–507.
22. Palmer L, Grabowska K, Burrows J, Rowe H, Billing E, Metcalfe A. A retrospective cohort study of hospital versus home care for pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 May;137(2):180–4.
23. Dussaux C, Senat M-V, Bouchghoul H, Benachi A, Mandelbrot L, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep;31(17):2284–92.
24. Huret E, Chanavaz-Lacheray I, Grzegorzczak-Martin V, Fournet P. Prise en charge à domicile des ruptures prématurées des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2014 Apr;42(4):222–8.

25. Beckmann M, Gardener G. Hospital versus outpatient care for preterm pre-labour rupture of membranes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013 Apr;53(2):119–24.
26. Ellestad S, Swamy G, Sinclair T, James A, Heine R, Murtha A. Preterm premature rupture of membrane management-inpatient versus outpatient: A retrospective review. *American Journal of Perinatology*. 2008 Jan;25(1):69–73.
27. Ayres AW. Home management of preterm premature rupture of membranes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002 Aug;78(2):153–5.
28. Garabedian C, Bocquet C, Duhamel A, Rousselle B, Balagny S, Clouqueur E, et al. [Preterm rupture of membranes: Is home care a safe management?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Mar;45(3):278–84.
29. Bocquet C, Garabedian C, Rousselle B, Balagny S, Tillouche N, Deruelle P. Comparaison de l'hospitalisation à domicile et de l'hospitalisation conventionnelle dans la prise en charge des ruptures prématurées des membranes. *Rev Med Perinat*. 2012 Mar 1;4(1):2–8.
30. Guckert M, Clouqueur E, Drumez E, Petit C, Houfflin-Debarge V, Subtil D, et al. Is homecare management associated with longer latency in preterm premature rupture of membranes? *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jan;301(1):61–7.
31. Catt E, Chadha R, Tang S, Palmquist E, Lange I. Management of preterm premature rupture of membranes: A comparison of inpatient and outpatient care. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(5):433–40.
32. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Mar 21;3(3):CD004454.
33. Ryu HK, Moon JH, Heo HJ, Kim JW, Kim YH. Maternal C-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Feb;136(2):145–50.
34. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 Oct;147(1):83–8.
35. Stepan M, Cobo T, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B, Kacerovsky M. Maternal serum c-reactive protein in women with preterm prelabor rupture of membranes. Kanellopoulos-Langevin C, editor. *PLoS One*. 2016 Mar 4;11(3):e0150217.
36. Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M, Bestvina T, Pliskova L, Zednikova B, et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. Song Q, editor. *PLoS ONE*. 2017 Aug 16;12(8):e0182731.
37. Zilberman D, Williams SF, Kurian R, Apuzzio JJ. Does genital tract GBS colonization affect the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes not in labor prior to 34 weeks? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014 Mar;27(4):338–41.

38. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013 Dec 2 [cited 2020 Oct 18]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001058.pub3>
39. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, Maly J, Pliskova L, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jul;223(1):114.e1-114.e20.
40. Paramel Jayaprakash T, Wagner EC, van Schalkwyk J, Albert AYK, Hill JE, Money DM, et al. High Diversity and variability in the vaginal microbiome in women following preterm premature rupture of membranes (PPROM): A prospective cohort study. Ciccozzi M, editor. *PLoS One*. 2016 Nov 18;11(11):e0166794.
41. Gire C, Faggianelli P, Nicaise C, Shojai R, Fiori A, Chau C, et al. Ultrasonographic evaluation of cervical length in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes: Cervical length in preterm rupture of membranes. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002 Jun;19(6):565–9.

AUTEUR : Nom : POINT

Prénom : Florian

Date de soutenance : 22/06/2021

Titre de la thèse : Facteurs de risque influençant la durée de latence chez les patientes présentant une rupture prématurée des membranes en hospitalisation à domicile.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie-obstétrique

Mots-clés : rupturé prématuré des membranes, latence, hospitalisation à domicile, prématurité, RPM, HAD

Résumé :

Contexte – La rupture prématurée des membranes (RPM) survient dans 3% des grossesses, et représente la cause principale (environ 30%) des accouchements prématurés. L'hospitalisation à domicile (HAD) est une alternative sûre chez les patientes présentant une RPM, avec un bénéfice sur la durée de latence (durée entre la RPM et l'accouchement), qui est plus longue qu'en hospitalisation conventionnelle.

Objectif – Nous avons cherché à mettre en évidence dans la population spécifique des patientes présentant une RPM prises en charge à domicile, quels facteurs étaient associés à un raccourcissement de la durée de latence avant l'accouchement.

Matériel et méthode – Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique (CHRU de Lille, France) de 2009 à 2018. Toutes les patientes consécutives ayant présenté une RPM entre 24 semaines d'aménorrhée (SA) et 36 SA ont été incluses. Nous avons calculé le ratio de latence pour chaque patiente, qui correspond au ratio entre la latence réelle effectuée par la patiente, et la latence maximale théorique qu'elle aurait pu atteindre, exprimé en pourcentage. Nous avons étudié l'impact des potentiels facteurs de risque sur le ratio de latence.

Résultats – Durant la période étudiée, 234 patientes présentant une RPM ont été suivies en HAD. La latence moyenne entre la RPM et la naissance était de 35.5 ± 20.7 jours, soit un ratio de latence médian de 80% ($\pm 27\%$). Chez 196 (83.8%) patientes, la durée de la latence après le début de l'HAD était supérieure à 7 jours. Le ratio de latence était significativement plus bas en cas : d'oligoamnios ($p < 0.001$), âge gestationnel précoce lors de la RPM ($p = 0.006$), taux de leucocytes lors de la RPM $> 12.10^9/L$ ($p = 0.025$), et concentration de CRP > 5 mg/L 7 jours après la RPM ($p = 0.046$). Un col court en échographie n'était pas associé à un ratio de latence plus court dans notre population.

Conclusion – Comme précédemment décrit, les patientes suivies en HAD pour RPM sont stables. Le principal facteur de risque associé à une réduction du ratio de latence est l'oligoamnios, et l'information doit être fournie aux patientes présentant un oligoamnios suivies en HAD.

Composition du Jury :

Président : Pr Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs : Dr Louise GHESQUIERE

Directeur de thèse : Pr Charles GARABEDIAN