



Recommandations pour la pratique clinique

Rupture prématurée des membranes

Diagnostic de l'infection en cas de rupture prématurée des membranes

F. Audibert

Hôpital Antoine Béclère, 92141 Clamart Cedex

L'infection intra-amniotique secondaire à l'ascension de germes vaginaux représente une des conséquences les plus préoccupantes de la rupture prématurée des membranes (RPM). Une étude utilisant l'amniocentèse et la cordocentèse pour diagnostiquer l'infection intra-amniotique et fœtale montrait que les patientes indemnes de toute infection avaient des latences beaucoup plus longues avant l'accouchement [1]. De nombreuses autres études ont montré que les patientes avec chorioamniotite prouvée par amniocentèse avaient de façon significative un risque plus élevé de développer une chorioamniotite clinique, des délais d'accouchement plus courts, et surtout une incidence plus élevée de complications néonatales (sepsis, pneumopathies, entérocolites, mortalité périnatale) [1-3]. On retrouve une contamination bactérienne intra-amniotique chez 15 à 30 % des patientes avec RPM chez lesquelles une amniocentèse est pratiquée. Au moins 55 % des patientes avec RPM présentent des signes histologiques de chorioamniotite à l'accouchement [4] (NP4). La prise en charge actuelle d'une patiente avec RPM asymptomatique avant 34 ou 36 SA est généralement une attitude expectative dans le but d'améliorer le pronostic néonatal. Toutefois cette attitude fait courir le risque de voir se développer à tout moment un tableau de chorioamniotite aux conséquences fœtales voire maternelles redoutables. C'est pourquoi le diagnostic précoce de l'infection amniotique encore asymptomatique représente un enjeu très important au cours de la surveillance de cette situation.

Le marqueur idéal se devrait d'être sensible, spécifique, non invasif, peu onéreux et accessible en pratique clinique courante. Nous passerons en revue les différents candidats à ce rôle.

Nous étudierons uniquement la situation de la RPM survenant avant terme (avant 37 SA, voire 34 SA). En effet les études s'intéressant à la RPM à terme ont généralement analysé l'intérêt du déclenchement par rapport à l'expectative, indépendamment de la présence de signes infectieux. En conséquence il n'existe pas de données objectives dans la littérature sur les marqueurs de l'infection après RPM à terme.

DÉFINITION DE L'INFECTION INTRA-AMNIOTIQUE, DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'une des difficultés majeures dans l'analyse de la littérature sur l'infection après RPM provient de l'hétérogénéité des critères de jugement retenus pour le diagnostic final de l'infection intra-amniotique. Selon les cas on jugera sur la présence d'une chorioamniotite clinique (dont la définition est éminemment variable), d'une chorioamniotite histologique associée ou non à une funiculite, d'une culture positive de liquide amniotique, ou enfin sur les signes d'infection néonatale.

Le diagnostic de chorioamniotite clinique est porté sur des critères variables selon les auteurs. Par exemple, pour Newton *et al.*, il repose sur l'association d'une fièvre maternelle supérieure à 37,8 °C, et au moins 2 parmi les 5 signes suivants : tachycardie maternelle (> 100 bpm), tachycardie fœtale (> 160 bpm), hyperleucocytose maternelle (> 15 000/mm³), liquide amniotique fétide, utérus douloureux à la palpation [5]. Pour Murtha *et al.*, il suffit de l'un des 3 signes : température > 37,8 °C, tachycardie fœtale > 160/mn, ou douleur utérine [6].

■ TESTS SANGUINS MATERNELS

Hyperleucocytose maternelle

L'élévation du nombre de globules blancs est un marqueur non spécifique d'infection systémique. Le *tableau I* indique les performances diagnostiques de l'hyperleucocytose dans différentes études ayant analysé ce test au cours des RPM.

La valeur prédictive positive de ce test varie de 40 à 75 %, la valeur prédictive négative de 52 à 89 %. Carroll *et al.* concluent que la sensibilité de ce test est insuffisante pour prédire de façon fiable l'infection intra-amniotique [7]. Pour Romem et Artal, ce test manque notamment de spécificité après corticothérapie [8].

Dosage de la C-Réactive protéine (CRP)

La CRP est également un marqueur non spécifique de l'inflammation ou de l'infection qui présente

l'avantage d'être facilement disponible. De très nombreuses études ont évalué sa performance pour prédire l'infection intra-amniotique au cours de la RPM. Ses performances sont très variables (*tableau II*). Pour Romem et Artal, la CRP est un marqueur fiable et précoce de la survenue d'une chorioamniotite clinique après RPM [8] Fisk *et al.* suggèrent d'utiliser un seuil élevé, de 30 à 40 mg/l, si un test unique est considéré. Des valeurs répétées ≥ 20 mg/l ont en revanche une bonne valeur prédictive de la survenue d'une chorioamniotite histologique [12].

Au total l'intérêt clinique du dosage de la CRP est dépendant du seuil de positivité choisi. Une question reste non résolue : devant une élévation isolée de la CRP après RPM, quelle attitude faut-il adopter (accouchement, amniocentèse, antibiothérapie renforcée) ?

Dosage de l'Interleukine-6 sérique maternelle

L'interleukine-6 est une cytokine sécrétée précocement lors d'un processus inflammatoire ou infectieux.

Tableau I Prédiction de l'infection en cas de RPM par l'hyperleucocytose maternelle.

Auteur, seuil	Nb	Sens	Spec	VPP	VPN	Critère de jugement
Yoon [9] ($\geq 13\ 000$)	90	40	82	74	52	Chorioamniotite histologique
Yoon [9] ($\geq 13\ 000$)	90	32	82	40	76	Culture amniotique positive
Hawrylyshyn [10] ($\geq 12\ 500$)	52	81	62	68	76	Chorioamniotite histologique
Ismail [11] ($> 30\ \%$)	100	23	86	75	40	Chorioamniotite histologique
Ismail [11] ($> 30\ \%$)	100	47	85	40	89	Chorioamniotite clinique
Romem [8] ($\geq 16\ 000$)	51	29	96	50	89	Chorioamniotite clinique

Tableau II Prédiction de l'infection en cas de RPM par le dosage de la C-réactive protéine sérique maternelle.

Auteur, seuil	Nb	Sens	Spec	VPP	VPN	Critère de jugement
Romem [8] (≥ 2 mg/l)	51	86	82	43	97	Chorioamniotite clinique
Romem [8] ($\geq 30\ \%$)	16	100	100	100	100	Chorioamniotite clinique
Yoon [9] (≥ 7 mg/l)	90	54	86	83	60	Chorioamniotite histologique
Yoon [9] (≥ 7 mg/l)	90	56	77	48	82	Culture amniotique positive
Ismail [11] (> 20 mg/l)	100	82	55	36	91	Chorioamniotite clinique
Ismail [11] (> 20 mg/l)	100	67	81	90	50	Chorioamniotite histologique
Farb [13] (≥ 20 mg/l)	24	80	68	40	93	Chorioamniotite histologique
Farb [13] (≥ 20 mg/l)	31	56	73	46	80	Chorioamniotite clinique
Fisk [12] (≥ 20 mg/l)	51	50	81	79	53	Chorioamniotite histologique
Fisk [12] (≥ 40 mg/l)	51	37	100	100	52	Chorioamniotite histologique
Hawrylyshyn [10] ($\geq 12,5$ mg/l)	43	88	96	96	89	Chorioamniotite histologique

Laham *et al.* ont retrouvé chez des patientes après RPM des taux significativement plus élevés d'IL-6 en cas d'infection intra-amniotique [14]. Murtha *et al.* trouvent une sensibilité de 81 %, une spécificité de 99 %, une VPP de 96 % et une VPN de 95 % pour la chorioamniotite clinique et histologique lorsque le taux sérique d'IL-6 est ≥ 8 ng/l [6]. L'intérêt clinique de ce test prometteur doit être évalué de façon prospective avant d'en proposer une utilisation courante, en comparant une attitude interventionniste ou conservatrice devant des taux élevés d'IL-6.

PRÉLÈVEMENT DE LIQUIDE AMNIOTIQUE PAR VOIE VAGINALE

Examen bactériologique

La littérature est très pauvre sur l'intérêt de l'examen cytotabériologique des sécrétions vaginales après RPM.

Carroll *et al.* [15] ont comparé les résultats du prélèvement vaginal et de l'examen bactériologique du liquide amniotique et du sang fœtal. Un prélèvement vaginal positif ne prédit que 40 % des hémocultures fœtales positives et 53 % des amniocultures positives avec des taux de faux positifs de 24 et 25 %, respectivement. La sensibilité de la présence de Mycoplasmes dans le prélèvement vaginal pour prédire l'infection intra-amniotique à ces germes est de 85 %, avec 35 % de faux positifs. Les auteurs concluent que le prélèvement vaginal est un mauvais reflet de l'infection intra-amniotique (NP4).

Il existe encore moins de données objectives sur la nécessité de répéter les prélèvements, et à quelle fréquence. De même aucune étude ne permet de recommander l'adaptation du traitement antibiotique en fonction de la sensibilité des germes retrouvés. On peut toutefois admettre que le suivi bactériologique, hebdomadaire par exemple, permet de traiter plus rapidement et de façon adaptée la patiente ou le nouveau-né si une complication infectieuse survient.

TESTS RÉALISÉS SUR LIQUIDE AMNIOTIQUE PRÉLEVÉ PAR AMNIOCENTÈSE

Culture amniotique

La culture du liquide amniotique est actuellement considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de l'infection intra-amniotique. De nombreux

questions non résolues limitent toutefois son utilisation en pratique clinique : son innocuité après RPM n'est pas formellement établie ; le délai nécessaire pour obtenir la culture est de 48 heures ; la conduite à tenir devant un résultat positif chez une patiente asymptomatique n'est pas univoque ; le rôle pathogène de la présence de mycoplasmes est controversé ; cet examen ne détecte pas la présence d'une infection limitée à l'espace chorio-décidual. Le prélèvement n'est possible que si une citerne suffisante de liquide amniotique persiste. Il est établi que les patientes avec RPM et culture amniotique positive ont des délais d'accouchement plus courts et des risques plus élevés d'infection maternelle ou néonatale [16] (NP2). Garite *et al.* [2] retrouvent chez des patientes asymptomatiques après RPM 30 % de cultures positives, parmi lesquelles 78 % développent une infection clinique maternelle ou fœtale qui ne survient que chez 10 % des patientes à culture négative (VPP de 67 % et VPN de 95 %). Dans une autre série de patientes asymptomatiques présentant une rupture des membranes à terme, Romero *et al.* retrouvent 34 % de cultures positives (dont 82 % positives à *U. urealyticum* seul ou en association à d'autres germes) [17] (NP3).

Examen direct (coloration de Gram)

L'examen bactériologique direct du liquide amniotique prélevé par amniocentèse offre l'avantage d'une réponse rapide dans une situation potentiellement urgente. Toutefois la sensibilité de ce test est insuffisante (*tableau III*), notamment en raison de l'absence de détection des Mycoplasmes. En revanche la VPN du test est acceptable dans la plupart des études. L'étude de Garite *et al.* suggère que la coloration de Gram est plus prédictive d'une infection amniotique que le compte des leucocytes [3].

Dosage du glucose intra-amniotique

L'abaissement des taux de glucose est un marqueur indirect de l'infection dans différents milieux biologiques. Gauthier *et al.* [19] ont dosé la glycosamnie chez 91 patientes en menace d'accouchement prématuré avec ou sans RPM. La culture amniotique était positive chez 79 % des patientes dont la glycosamnie était inférieure à 1,7 mg/l. Toutefois 13 des 14 faux-négatifs de cette étude sont survenus chez des patientes à membranes rompues, ce qui limite nettement l'intérêt du test dans cette situation. Les études ayant analysé ce marqueur au cours des RPM sont présentées dans le *tableau IV*. Les valeurs prédictives de ce

Tableau III Prédiction de l'infection en cas de RPM par la coloration de Gram sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse.

Auteur	Nb	Sens	Spec	VPP	VPN	Critère de jugement
Coultrip [18]	136	50	82	66	70	Culture amniotique positive
Gauthier [19]	117	39	97	92	63	Culture amniotique positive
Vintzileos [20]	54	58	88	58	88	Infection materno-fœtale
Romero [3]	110	24	99	91	68	Culture amniotique positive
Font [21]	37	23	100	100	100	Culture amniotique positive

Tableau IV Prédiction de l'infection en cas de RPM par le dosage de glucose sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse.

Auteur, seuil	Nb	Sens	Spec	VPP	VPN	Critère de jugement
Coultrip [18] (< 0,15 g/l)	136	33	48	36	55	Culture amniotique positive
Coultrip [18] (< 0,15 g/l)	136	87	80	63	94	Infection clinique dans les 24 heures
Gauthier [19] (< 0,17 g/l)	117	73	90	90	79	Culture amniotique positive
Romero [3] (< 0,15 g/l)	110	71	52	52	75	Culture amniotique positive

test pris isolément sont insuffisantes pour une application clinique utile. Ceci est probablement dû en partie au fait que le glucose n'est pas élevé dans les infections à Mycoplasmes.

Dosage des cytokines sur liquide amniotique

Les cytokines sont des médiateurs de l'inflammation parmi lesquels l'Interleukine-6 (IL-6) et l'IL-1 β ont été trouvés élevés dans le liquide amniotique des patientes avec RPM. Romero *et al.* [3] ont montré que le dosage de l'IL-6 intra-amniotique était un bien meilleur prédicteur du délai avant accouchement et de la morbidité néonatale que la coloration de Gram, le compte de leucocytes, ou la glycosamnie. Dans cette étude un taux > 7,9 ng/ml possède une VPP de 67 % et une VPN de 86 % pour une amnioculture positive (y compris à mycoplasmes). Santhanam *et al.* [22] ont constaté des taux d'IL-6 intra-amniotique significativement plus élevés chez les patientes avec infection intra-utérine. Carroll *et al.* [23] retrouvent des concentrations d'IL-1 β plus élevées en cas de culture amniotique positive ou de chorioamniotite histologique. En revanche les taux d'IL-1 β n'étaient pas corrélés au délai avant accouchement et l'état néonatal n'était pas rapporté dans cette étude.

Au total, il existe manifestement un lien entre la production de cytokines dans le liquide amniotique et la réaction inflammatoire après RPM. Toutefois l'utilisation clinique en routine de ce test est limitée par

les difficultés techniques liées au prélèvement comme au dosage.

En conclusion sur l'utilisation de l'amniocentèse après RPM, il s'agit du prélèvement le plus logique d'un point de vue physiopathologique, mais on ne peut de façon réaliste recommander son utilisation en dehors d'études cliniques définies. En effet il est souhaitable de réaliser le prélèvement avant toute antibiothérapie, donc souvent en urgence, ce qui n'est pas réalisable dans toute maternité. Le prélèvement peut être rendu difficile voire impossible en cas d'oligoamnios. En revanche, la crainte légitime d'induire des contractions ne semble pas justifiée au regard des délais avant accouchement dans la plupart des études non contrôlées. Une seule étude randomisée a été publiée, comparant la prise en charge de la RPM avec ou sans amniocentèse, avec prise en compte des résultats dans la décision clinique [24]. Dans cette étude à l'effectif limité (25 patientes dans le groupe amniocentèse et 22 dans le groupe témoin), aucune différence significative n'a été observée quant à la durée entre l'admission et l'accouchement, la mortalité fœtale ou néonatale, le taux de sepsis maternel ou fœtal. En revanche les anomalies du RCF étaient significativement plus fréquentes ($p < 0,05$), et l'hospitalisation néonatale plus longue (8,5 versus 22 jours, $p < 0,01$), dans le groupe sans amniocentèse. D'autres études randomisées plus larges seraient nécessaires pour confirmer ces constatations.

■ TESTS D'ÉVALUATION DU BIEN-ÊTRE FŒTAL

Plusieurs études suggèrent que le comportement fœtal est modifié en cas d'infection intra-amniotique. Il est donc *a priori* séduisant d'utiliser des tests non-invasifs du comportement fœtal dans la surveillance des RPM.

Évaluation de la quantité de liquide amniotique

Vintzileos *et al.* [25] retrouvent une augmentation des chorioamniotites cliniques et des sepsis néonataux en cas d'oligoamnios sévère (plus grande citerne < 1 cm), avec une VPP de 67 % et une VPN de 87 % pour le diagnostic de l'infection materno-fœtale, ce qui est comparable à la performance de la coloration de Gram sur liquide amniotique dans cette même étude. Dans une étude rétrospective, Gonik *et al.* [26] notent une association entre l'oligoamnios, la survenue d'une chorioamniotite clinique et d'une endométrite du post-partum, mais la valeur prédictive du signe n'est pas analysée. Pour Goldstein *et al.* [27], l'oligoamnios sévère a une VPP de 51 % et une VPN de 87 % pour la prédiction d'une amnioculture positive. À l'inverse, une étude récente comparant le devenir de RPM entre 18 et 28 SA avec ou sans oligoamnios (index amniotique < 5 cm) ne retrouve pas de différence entre les deux groupes pour les taux d'infection maternelle ou néonatale ni pour le délai rupture-accouchement [28].

En conclusion, la plupart des auteurs suggèrent que l'oligoamnios est un facteur de risque de chorioamniotite, mais aucune étude n'analyse l'utilité clinique de ce signe en tant que facteur décisionnel de déclenchement.

Analyse du rythme cardiaque fœtal (RCF)

La tachycardie fœtale (> 160 bpm) est reconnue depuis longtemps comme un signe indirect d'infection fœtale. La RPM semble en elle-même avoir un effet sur le RCF : Vintzileos *et al.* [25] retrouvent une augmentation de la réactivité du RCF après RPM par

rapport à des fœtus témoins sans RPM de même âge gestationnel. Plusieurs études suggèrent qu'un RCF aréactif et/ou tachycarde est un bon marqueur précoce d'infection amniotique (*tableau V*). Toutefois la valeur prédictive de ce signe décroît s'il est réalisé plus de 24 heures avant la naissance [20].

Au total pour la majorité des auteurs, un RCF tachycarde ou non réactif est un bon marqueur de l'infection amniotique. Malheureusement aucune étude prospective randomisée n'a évalué le bénéfice néonatal de l'extraction fœtale devant un RCF non réactif après RPM.

Évaluation échographique du bien-être fœtal

Le « profil biophysique » initialement proposé par Manning [31] évalue la quantité de liquide amniotique, les mouvements fœtaux thoraciques et distaux, le tonus fœtal, la réactivité du RCF. Initialement décrit pour la surveillance des fœtus hypotrophes, l'intérêt de ce score a ensuite été suggéré dans la surveillance fœtale après RPM [20]. Dans cette étude, un profil biophysique rassurant dans les 24 heures précédant la naissance était associé à un taux d'infection materno-fœtale de 2,7 %, comparé à 93,7 % dans le cas d'un score anormal. Le *tableau VI* expose les études ayant analysé la prédiction de l'infection amniotique par ce score. Vintzileos [20] insiste sur le fait que ce score n'a de valeur que s'il est réalisé quotidiennement, ce qui alourdit la prise en charge. Ceci peut expliquer la mauvaise sensibilité du test dans l'étude de Del Valle *et al.* [32] où la surveillance n'était réalisée que toutes les 48 à 72 heures. La surveillance du RCF seul aurait une VPN comparable, dans la mesure où la réactivité du RCF serait le paramètre affecté le plus précocement [33]. En cas de RCF anormal, le profil biophysique serait alors nécessaire pour augmenter la VPP. L'autre paramètre du score ayant une bonne valeur prédictive, pris isolément, semble être l'analyse des mouvements respiratoires, dont la valeur prédictive négative pour une culture amniotique positive est de 100 % pour Goldstein *et al.* [27], de 99 % pour Roussis *et al.* [30] (NP4).

Tableau V Prédiction de l'infection en cas de RPM par un RCF non réactif et/ou tachycarde.

Auteur	Nb	Sens	Spec	VPP	VPN	Critère de jugement
Goldstein [27]	45	86	70	75	82	Culture amniotique positive
Vintzileos [25]	127	78	86	68	92	Chorioamniotite ou sepsis néonatal
Asrat [29]	108	71	76	55	87	Chorioamniotite
Roussis [30]	99	75	66	30	93	Chorioamniotite

Tableau VI Prédiction de l'infection en cas de RPM par le score biophysique.

Auteur	Nb	Sens	Spec	VPP	VPN	Critère de jugement
Del Valle [32]	68	46	95	–	–	Chorioamnionite clinique ou sepsis néonatal
Goldstein [27]	31	77	66	51	87	Culture amniotique positive
Roussis [30]	99	94	86	56	99	Chorioamnionite clinique ou sepsis néonatal
Vintzileos [20]	58	80	98	92	93	Infection maternelle ou fœtale
Vintzileos [25]	127	76	59	62	80	Chorioamnionite clinique ou sepsis néonatal

■ CONCLUSION

Il ressort de l'analyse de la littérature que le marqueur idéal de l'infection amniotique après RPM reste à découvrir. Aucun des paramètres étudiés ne possède une sensibilité et une spécificité suffisantes pour en faire à lui seul un élément décisionnel de l'extraction fœtale dans le but d'améliorer le pronostic néonatal. Le problème n'est pas tant celui de l'infection cliniquement ou biologiquement évidente, qui de toute façon mène le plus souvent rapidement à l'accouchement spontané, que celui du diagnostic précoce de l'infection infra-clinique qui théoriquement pourrait permettre de proposer un traitement antibiotique voire de soustraire plus rapidement le fœtus à un environnement hostile pourvoyeur de morbidité materno-fœtale et de séquelles à long terme. Par ailleurs aucune étude randomisée n'a comparé l'attitude expectative ou interventionniste devant la positivité d'un de ces marqueurs de façon à analyser un éventuel bénéfice maternel ou néonatal de l'extraction précoce.

Les nouveaux marqueurs, notamment les cytokines comme l'interleukine-6, méritent une évaluation dans le cadre d'études prospectives. L'amniocentèse est un examen séduisant dans la mesure où il fournit une évaluation directe du liquide amniotique, non contaminé par la flore vaginale ; toutefois sa valeur prédictive de la survenue d'une infection clinique n'est pas clairement supérieure dans la majorité des études à celle d'examen non invasifs (protéine C-reative sérique maternelle, analyse du RCF, échographie). La place de l'amniocentèse après RPM nous paraît actuellement réservée à des études prospectives évaluant les divers moyens diagnostiques de l'infection amniotique.

La surveillance materno-fœtale après RPM repose donc sur un ensemble de paramètres cliniques et biologiques répétés de façon initialement quotidienne (température, enregistrement du RCF, numération leucocytaire et CRP) éventuellement complétée par

l'étude échographique en cas de RCF suspect. La place de l'examen bactériologique du liquide amniotique prélevé par voie vaginale reste à définir. La décision d'extraction fœtale ne doit pas reposer sur un seul critère mais sur un faisceau d'arguments cliniques et/ou biologiques.

■ RÉFÉRENCES

1. Sebire N, Carroll S, Newbold M, Nicolaides K. Preterm prelabour amniorrhexis: relation to histologic chorioamnionitis. *J Mat Fetal Med* 1996; 5: 227-31.
2. Garite T, Freeman R, Linzey M. The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 226-30.
3. Romero R, Yoon B, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 839-51.
4. Romero R, Quintero R, Oyarzun E. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 661-6.
5. Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 795-808.
6. Murtha A, Greig P, Jimmerson C, Roitman-Johnson B, Allen J, Herbert W. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 966-9.
7. Carroll S, Papaioannou S, Davies E, Nicolaides K. Maternal assessment in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 290-6.
8. Romem Y, Artal R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 546-50.
9. Yoon B, Jun J, Park K, Syn H, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid blood cell count in women with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1034-40.
10. Hawrylyshyn P, Bernstein P, Milligan J, S S, Pollard A, Paspin F. The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 240-6.
11. Ismail M, Zinaman M, Lowensohn R, Moawad A. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 541-4.
12. Fisk N, Fysh J, Child A, Gatenby P, Jeffery H., Brandfield A. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes? *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 159-64.

13. Farb H. C-reactive protein with premature rupture of membranes and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 49-51.
14. Laham N, Rice G, Bishop G, Hansen M, Bendtzen K, Brennecke S. Elevated plasma interleukin 6: a biochemical marker of human preterm labour. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 147.
15. Carroll S, Papaioannou S, Ntumazah I, Philpott-Howard J, Nicolaides K. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 54-9.
16. Ohlsson A, Wang E. An analysis of antenatal tests to detect infection in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 809-18.
17. Romero R, Mazor M, Morrotti R, Avila C, Oyarzun E. Infection and labor VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 129-33.
18. Coultrip L, Grossman J. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1231-42.
19. Gauthier D, Meyer W. Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentrations in predicting amniotic fluid cultures results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1092-95.
20. Vintzileos A, Knuppel R. Fetal biophysical assessment in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 45-58.
21. Font G, Gauthier D, Meyer W, Myles T, Janda W, Bieniarz A. Catalase activity as a predictor of amniotic fluid culture results in preterm labor or premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 656-8.
22. Santhanam U, Avila C., Romero R., et al. Cytokines in normal and abnormal parturition: elevated amniotic fluid interleukin-6 levels in women with premature rupture of membranes associated with intrauterine infection. *Cytokines* 1991; 3: 155-163.
23. Carroll S, Abbas A, Ville Y, Meher-Homji N, Nicolaides K. Concentration of fetal plasma and amniotic fluid interleukin-1 in pregnancies complicated by preterm prelabour amniorrhexis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 368-371.
24. Cotton D, Gonik B, Bottom S. Conservative versus aggressive management of preterm rupture of membranes. A randomized trial of amniocentesis. *Am J Perinat* 1984; 1: 322-4.
25. Vintzileos A, Campbell W, Rodis J. Tests of fetal well-being in premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 281-307.
26. Gonik B, Bottoms S, Cotton D. Amniotic fluid volume as a risk factor in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 456-9.
27. Goldstein I, Copel J, Hobbins J. Fetal behavior in preterm premature of the membranes. *Clin Perinatol* 1989; 16: 735-54.
28. Shumway J, Al-Malt A, Amon E, et al. Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks. *Matern Fetal Med* 1999; 8: 20-3.
29. Asrat T, Nageotte M, Garite T, Gocke S, Dorchester W. Gram stain results from amniocentesis in patients with preterm premature rupture of membranes — comparison of maternal and fetal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 887-9.
30. Roussis P, Rosemond R, Glass C, Boehm F. Preterm premature rupture of membranes: Detection of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1099-104.
31. Manning F, Platt L, Sipos L. Antepartum fetal evaluation. Development of a biophysical profile score. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 787-95.
32. Del Valle G, Joffe G, Izquierdo L, Smith J, Gilson G. The biophysical profile and the nonstress test: poor predictors of chorioamnionitis and fetal infection in prolonged preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 106-10.
33. Hanley M, Vintzileos A. Biophysical testing in premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 418-25.