

## 8

## Marqueurs biochimiques de la menace d'accouchement prématuré

Le diagnostic clinique du travail prématuré repose essentiellement sur l'analyse des contractions et des modifications cervicales. Le travail prématuré se caractérise ainsi par une augmentation de la fréquence et de la durée des contractions, un raccourcissement et une ouverture du col, et la formation du segment inférieur. Ces phénomènes semblent a priori similaires à ceux constatés dans la parturition physiologique en fin de grossesse. Même si l'on peut conférer à ces modifications, surtout quand elles sont observées conjointement, une certaine valeur prédictive de l'accouchement prématuré, ces signes cliniques sont en réalité trop tardifs. Une analyse plus fine des contractions utérines pendant la grossesse pourrait permettre de mieux distinguer le moment où les contractions de Braxton Hicks deviennent des contractions pathologiques. En matière de dépistage des modifications du col, les techniques utilisées détiennent à des degrés divers un aspect subjectif du fait de leur dépendance à l'expérimentateur et/ou au matériel. Il n'en reste pas moins nécessaire d'améliorer les performances de ces techniques qui constituent le fondement de la pratique obstétricale, notamment en complétant l'observation par la mesure de paramètres dont le sens gagnerait à être davantage connu (Creasy, 1993 ; Iams et coll., 1995a ; Iams et coll., 1996 ; Craigo, 1996).

Une détection optimale de la menace d'accouchement prématuré (MAP) implique la recherche de marqueurs indiquant que le travail va survenir mais permettant également de savoir s'il va réellement évoluer vers une naissance prématurée, afin d'éviter de traiter inutilement un nombre non négligeable de patientes. Par ailleurs, ces marqueurs doivent être les plus précoces possibles, un gain de temps présentant pour le clinicien un avantage certain. Par exemple, lorsque la décision est de maintenir le fœtus « in utero », il semble plus facile de prévenir le début du travail que de l'arrêter. De même, lors d'une rupture prématurée des membranes, un délai est appréciable afin d'administrer une corticothérapie.

L'intérêt s'est porté sur des marqueurs biochimiques qui permettraient de détecter précocement la MAP, de façon fiable et dans les meilleures conditions (rapidité et simplicité de la mesure, accessibilité et innocuité du prélèvement). Quelles que soient les causes du travail et de l'accouchement prématurés, le marqueur idéal devrait s'inscrire dans une étape commune mais néanmoins précoce de la séquence d'événements conduisant à leur déclenchement, afin d'être applicable au plus grand nombre de patientes. Il est cependant difficile de déterminer, sans support biologique, si les divers signes cliniques du travail prématuré procèdent forcément de processus causaux différents ou à l'inverse d'une même cause (Klebanoff et Shiono, 1995). La méconnaissance des mécanismes physiopathologiques de l'accouchement prématuré limite singulièrement l'identification de marqueurs pertinents.

## Fibronectine foétale

Parmi les substances proposées, c'est la fibronectine foétale qui a suscité et suscite encore les études les plus nombreuses. La fibronectine appartient à une famille de glycoprotéines ubiquitaires, de haut poids moléculaire (> 450 kDa), présentes sous forme soluble dans différents fluides (plasma, liquides céphalo-rachidien, synovial et amniotique) ou tissulaire, en tant que composant de la matrice extra-cellulaire. Son rôle revêt un caractère pléiotrope. En assurant l'adhésion des cellules à la matrice extra-cellulaire, ces glycoprotéines contrôlent des fonctions essentielles comme la prolifération, la différenciation, le changement de forme, la migration cellulaires. Elles agissent en activant un récepteur, l'intégrine ou molécule d'adhésion, situé sur la face externe des cellules, qui interagit avec des protéines du cytosquelette situées sur la face interne de la membrane plasmique. Des facteurs de croissance favoriseraient la liaison de la fibronectine à son récepteur. Les processus intracellulaires mis en jeu dans les multiples fonctions régulées sont peu connus.

Des isoformes de fibronectine oncofoétales sont impliquées dans l'adhérence des tissus foétaux aux structures utérines maternelles (Linnala et coll., 1993). L'interface foeto-maternelle est un lieu de synthèse privilégié de la fibronectine foétale. Au site d'insertion placentaire, elle est spécifiquement produite par les cellules cytotrophoblastiques organisées en colonnes qui s'ancrent sur l'endomètre décidualisé (figure 7.2). La fibronectine foétale participe également à l'arrêt des processus d'invasion des tissus utérins par le trophoblaste extra-villositaire interstitiel. Celui-ci sécrète alors moins d'enzymes protéolytiques (collagénase IV, métalloprotéinases) mais plus de fibronectine, et peut ainsi se fixer aux structures avoisinantes via des intégrines qui passent d'un état de repos à un état de forte activité (Bischof et coll., 1995). Ces phénomènes, prépondérants au premier trimestre de la grossesse, se poursuivraient jusqu'à environ la 20<sup>ème</sup> semaine. Ils font actuellement l'objet de nombreuses études. Si une invasion trophoblastique excessive conduit au placenta accreta, une invasion insuffisante est impliquée dans l'apparition des syndromes

hypertensifs de la grossesse et de l'hypotrophie fœtale, pathologies considérées comme des facteurs de risque de la MAP. En dehors du site d'insertion placentaire, la fibronectine fœtale est produite, à un degré moindre, par le trophoblaste extra-villositaire et les cellules amniotiques. Elle est toutefois l'élément majeur de la matrice extra-cellulaire des membranes fœtales comme de la décidue adjacente à l'amnios ou à l'espace intervilleux.

Pour des causes diverses, connues (mauvaise placentation, infection, tabagisme, rupture des membranes...) ou inconnues, la séparation des tissus fœtaux de l'utérus maternel entraîne, sous l'influence de protéases, une libération de la fibronectine fœtale des structures où elle est fortement représentée (Draper et coll., 1995). Elle est alors retrouvée à des concentrations élevées dans le liquide amniotique, le col et le vagin. Son augmentation dans le mucus vaginal pourrait donc constituer un test prédictif de la MAP entre la 21<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaines de gestation. En effet, au cours des grossesses normales, les structures fœtales restent accolées ou fusionnent avec les structures maternelles et la fibronectine n'est pas retrouvée dans les sécrétions vaginales pendant cette période. Pour que le taux de fibronectine fœtale constitue un bon marqueur, il faut qu'elle soit présente dans le col et les sécrétions vaginales avant les contractions et l'ouverture du col. L'intervalle de temps entre la positivité du test et le début de ces manifestations doit pouvoir être apprécié. Enfin, il reste à définir si la fibronectine est un marqueur de la rupture prématurée des membranes ou, plus généralement, d'un futur travail prématuré.

Avec la mise au point d'un dosage immunologique de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales, répondant à des critères satisfaisants de spécificité et de sensibilité, Lockwood et coll. (1991) ont défini le test comme positif pour des valeurs supérieures à 0,05 µg/ml entre la 21<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaines de grossesse. Dans un groupe de patientes chez qui la rupture prématurée des membranes est diagnostiquée, accompagnée ou non de contractions, 94 % ont un test positif. Cependant, le test de fibronectine ne permet pas à lui seul de diagnostiquer une rupture prématurée des membranes. Dans un autre groupe de patientes à membranes intactes, sans modifications cervicales observées mais présentant toutes des contractions prématurées, la probabilité d'accoucher prématurément est de 83 % lorsque le test est positif et de 19 % quand il est négatif. Dans ce dernier cas, le délai avant l'accouchement est plus long. A l'inverse, la probabilité d'obtenir un test positif est de 82 % chez les patientes qui accouchent prématurément contre 17 % chez celles qui vont accoucher à terme.

Ces résultats, confirmés par d'autres équipes pour la période allant de 24 à 34-37 semaines (Morrison et coll., 1993 ; Irion et coll., 1994 ; Iams et coll., 1995b), suggèrent que la fibronectine fœtale est un marqueur de risque significatif d'un accouchement prématuré chez les patientes symptomatiques

permettant de mieux détecter, parallèlement aux critères traditionnels (fréquence des contractions, dilatation du col), celles chez qui le travail prématuré risque d'évoluer vers une naissance prématurée.

Chez des femmes asymptomatiques et à bas risque, Lockwood et coll. (1993) ont montré que la fibronectine foetale pouvait également permettre de prédire l'accouchement prématuré jusqu'à environ 3 semaines avant celui-ci, qu'il résulte d'une rupture prématurée des membranes ou d'un travail prématuré avec membranes intactes. Nageotte et coll. (1994) ont abouti à la même conclusion chez des femmes asymptomatiques mais à haut risque de MAP. D'autres auteurs (Hellemans et coll., 1995) ont considéré que chez les patientes asymptomatiques à faible risque, le test cervical de la fibronectine foetale avait une valeur très limitée pour la prédiction du travail ou de l'accouchement prématurés : dans leur étude, des contractions prématurées surviennent chez seulement 1/3 des femmes qui ont un test positif, et 1/4 des femmes qui ont eu des contractions accouchent prématurément. Chez les femmes asymptomatiques, la valeur prédictive positive de la fibronectine foetale, égale à 25-30 %, est donc faible. Le nombre élevé de faux positifs pourrait être lié à une contamination des prélèvements cervico-vaginaux par la fibronectine foetale présente dans le sang maternel, en quantités croissantes en fonction de l'âge gestationnel (Sadovsky et Friedman, 1992 ; Lockwood et coll., 1992 ; Leeson et Maresh, 1993 ; Hellemans et coll., 1995).

Bien que des essais cliniques multicentriques incluant un nombre élevé de patientes ou des groupes particuliers comme les grossesses multiples soient toujours en cours, la fibronectine foetale ne semble pas être un test de dépistage de la MAP suffisamment prédictif pour être utilisé en routine chez l'ensemble des femmes enceintes. En revanche, elle serait à la fois un bon marqueur pour identifier le travail prématuré susceptible d'évoluer vers une naissance prématurée et un bon test de confirmation chez les patientes à haut risque. Ce test pourrait donc aider le clinicien à proposer ou non l'administration d'agents tocolytiques et éviter ainsi des thérapies superflues, non dépourvues d'effets secondaires préjudiciables à la mère et au fœtus. Dans une autre perspective, une étude récente a suggéré que la fibronectine foetale était un bon marqueur prédictif du travail et de l'accouchement à terme, et donc un critère de sélection intéressant pour l'induction du travail en fonction de l'état de dilatation du col (Ahner et coll., 1995a, 1995b).

## **$\alpha$ -foetoprotéine**

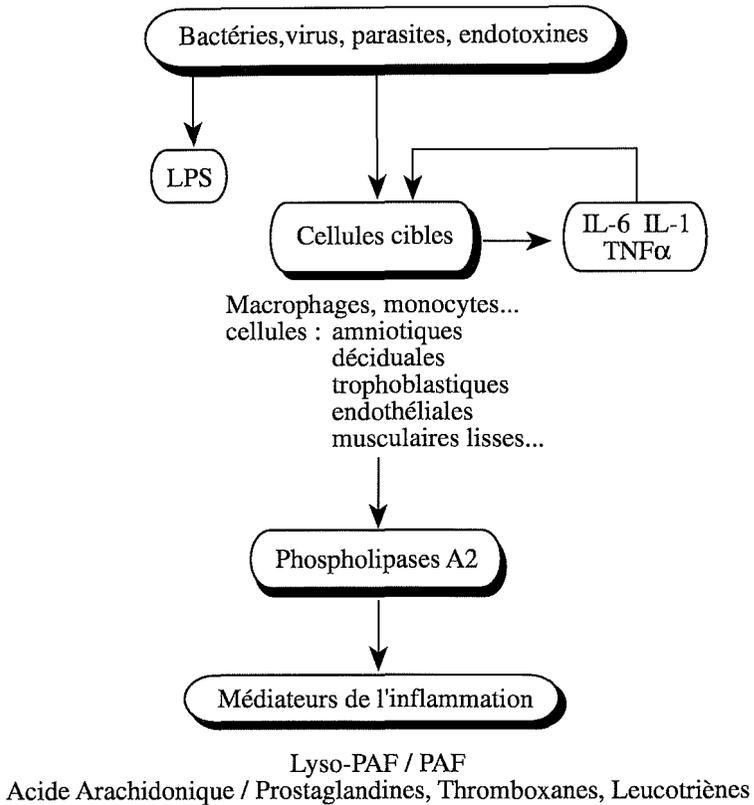
L' $\alpha$ -foetoprotéine (AFP), lorsqu'elle est retrouvée à des concentrations élevées dans la circulation maternelle périphérique, pourrait être un marqueur prédictif de l'accouchement prématuré et du retard de croissance intra-utérin (Williams et coll., 1992). Cette protéine pénétrerait dans le compartiment maternel par voie transplacentaire à la suite d'une séparation entre la décidue

et le placenta au site d'insertion, ou en franchissant des membranes fœtales altérées. Le transport et le contrôle de la distribution des acides gras polyinsaturés serait une des fonctions principales de cet antigène embryonnaire. En effet, l'AFP lie avec une forte affinité l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque qui sont des éléments essentiels aux fonctions visuelles et cognitives du fœtus. Les acides gras sont aussi les précurseurs de nombreux facteurs signalétiques, les eicosanoïdes, médiateurs de l'inflammation, de l'immunité, de la coagulation et de la motricité utérine. Puisque la concentration en acides gras non estérifiés augmente progressivement pendant la grossesse, l'évaluation conjointe dans le sang maternel de la concentration en AFP et celle de ses ligands privilégiés que sont certains acides gras polyinsaturés, pourrait présenter un intérêt pronostique de la MAP.

## Cytokines

Les observations en faveur d'une relation entre travail prématuré spontané et infection bactérienne des voies génitales maternelles sont nombreuses et anciennes. Actuellement, les infections concerneraient plus de 40 % des femmes présentant des signes de travail prématuré (Lettieri et coll., 1993).

Au niveau de l'interface chorio-déciduale, l'inflammation et/ou l'infection (chorio-amnionite, placentite...) provoquent la mise en jeu de processus immuno-inflammatoires entraînant des contractions et la rupture prématurée des membranes (Benirschke et Kaufmann, 1990 ; Mc Gregor et coll., 1991). En partie par référence à d'autres systèmes, la cascade d'événements induits par la présence de germes bactériens commence à être mieux connue. Les germes libèrent diverses enzymes de dégradation (collagénases, élastases, mucinases, sialidases, phospholipases...) qui contribuent à altérer différentes structures de l'interface fœto-maternelle. Des phospholipases A2 (PLA2), qui peuvent être aussi d'origine bactérienne (Bejar et coll., 1981), deviennent surexprimées sous l'influence de cytokines telles que les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et le *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ). Les PLA2, notamment sous leur forme sécrétoire (PLA2s), exerceraient un rôle primordial dans la biosynthèse de médiateurs lipidiques dont le facteur activant les plaquettes (PAF-aceter) et les multiples dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes, thromboxane), activateurs de la contraction utérine et de la maturation cervicale (Figure 8.1). Un intérêt tout particulier se porte sur l'identification des phospholipides substrats de la PLA2s, particulièrement ceux des membranes bactériennes. L'un de ces substrats est l'acide phosphatidique, précurseur de l'acide lysophosphatidique qui semble être un médiateur important de diverses activités biologiques (Fourcade et coll., 1995). De plus, la localisation des sites de synthèse et d'action des différentes isoformes de PLA2, que ce soit au niveau cellulaire (amnios, décidue, trophoblaste, myocyte...) ou sub-cellulaire (membranaire/cytosolique, intra/extra-cellulaire),



**Figure 8.1 : Place de la phospholipase  $A_2$  dans la réaction inflammatoire à l'interface foëto-maternelle.** LPS : lipopolysaccharide bactérien ; TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor  $\alpha$  ; Il : interleukine ; PAF : platelet activating factor.

doit être précisée en regard du déclenchement du travail prématuré, de même que du travail spontané à terme (Rice et coll., 1994). Les cofacteurs éventuels de la PLA $_2$  et les annexines, notamment placentaires, qui considérées au départ comme des inhibiteurs spécifiques, doivent également être étudiés. Par ailleurs, l'infection augmente localement les activités protéolytiques, et pourrait donc être impliquée non seulement dans la libération de fibronectine foëtale à l'interface chorio-déciduale, mais aussi dans la stimulation de sa synthèse par les cellules isolées du chorion, en présence de lipopolysaccharide et de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF $\alpha$ ) (Jackson et coll., 1993).

Plusieurs équipes ont examiné le rôle de l'IL-6 dans le travail prématuré (Romero et coll., 1988 ; Romero et coll., 1990 ; Yoon et coll., 1994). Des études récentes suggèrent que l'IL-6 amniotique est un bon marqueur de l'inflammation et de l'infection hautes induisant un travail prématuré avec ou sans rupture prématurée des membranes, surtout si des taux élevés d'IL-6 sont observés dans le liquide amniotique même quand l'infection est limitée au

chorio-amnios et n'a pas encore atteint la cavité amniotique. L'IL-6 semble surtout être un bon marqueur lorsque l'on se situe tôt dans la grossesse, les phénomènes infectieux intervenant de façon mineure dans le déclenchement spontané du travail en fin de grossesse (Yoon et coll., 1995 ; Andrews et coll., 1995). Par ailleurs, l'IL-6 normalement présente dans le liquide amniotique aurait en partie pour origine l'unité foeto-placentaire et participerait à son développement : elle voit ainsi sa concentration significativement diminuer avec la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin au troisième trimestre de la grossesse, (Silver et coll., 1993). D'autres études ont montré l'existence d'un lien entre certains types de vaginoses bactériennes et la naissance prématurée d'enfants hypotrophiques, indépendamment d'autres facteurs de risque connus (Hillier et coll., 1995). Les concentrations d'IL-6 amniotique devraient donc être mesurées dans ces conditions bien précises.

Des taux élevés d'IL-1 ont également été observés dans le liquide amniotique, en association avec une infection ascendante et un travail prématuré (Romero et coll., 1992). L'IL-1 et le TNF $\alpha$ , sont pratiquement indétectables dans les grossesses normales. Des études récentes indiquent qu'un antagoniste endogène des récepteurs de l'IL-1 est présent à des concentrations très élevées dans le liquide amniotique au troisième trimestre de la grossesse, particulièrement chez les fœtus filles, qui présentent une moindre susceptibilité à l'infection à ce stade de la grossesse (Bry et coll., 1995).

Afin de diagnostiquer une infection ascendante, le dosage de l'IL-1 et de l'IL-6 dans le liquide amniotique est plus rapide que l'analyse bactériologique. Il semble présenter des avantages sur la mesure de l'activité catalase, qui ne traduit pas l'activité de tous les germes (Font et coll., 1995), et sur la mesure de la protéine réactive C, moins spécifique. Toutefois, si les dosages d'IL-6 et d'IL-1 dans le liquide amniotique ont permis de mieux comprendre comment l'infection est impliquée dans les mécanismes de la prématurité spontanée, leur intérêt clinique ne semble pas unanimement admis puisqu'ils nécessitent un geste invasif, la ponction de liquide amniotique risquant elle-même de provoquer une infection. Le dosage de ces cytokines dans les sécrétions cervico-vaginales serait à envisager.

D'autres marqueurs pourraient traduire l'activité protéolytique accrue entraînant la séparation des tissus foetaux et maternels. Il s'agit de métalloprotéinases à zinc matricielles formant une famille de neuf isoformes associées à la perte d'eau et à la dégradation de l'armature conjonctive des tissus, d'origine exogène (germes infectieux) ou endogène (méconium, liquide amniotique, tissus maternels...). La métalloprotéinase-9 (MMP-9), plus spécifiquement responsable de la dégradation du collagène de type IV des membranes basales et des types III et V, est induite par les cytokines. Son expression dans les membranes foetales augmente avec le travail et la rupture prématurée des membranes. Cette enzyme est sécrétée sous forme inactive (zymogène) et sa transformation en forme biologiquement active par protéolyse est inhibée par

diverses substances endogènes telles que les « *tissue inhibitors of matrix metalloproteases* » (TIMPS) dont la nature au niveau des tissus de l'interface foeto-maternelle reste inconnue. Néanmoins, des inhibiteurs de cette protéolyse, dans la mesure où ils s'avèreraient spécifiques de la MMP-9, pourraient être utilisés (Radetsky, 1994 ; Draper et coll., 1995).

## Peptides placentaires

La *Corticotropin releasing hormone* (CRH), qui jouerait un rôle dans le déclenchement physiologique de la parturition en fin de grossesse, est produite en quantité importante et croissante par le trophoblaste placentaire et, à un moindre degré, par les cellules épithéliales de la décidue et des membranes fœtales pendant les deux derniers trimestres de la grossesse. Dans le plasma maternel, des taux anormalement élevés ont été observés par diverses équipes chez les femmes présentant un travail prématuré, avec ou sans rupture des membranes. Certains de ces résultats indiquent que cette augmentation est détectable avant les signes cliniques du travail prématuré (Campbell et coll., 1987 ; Warren et coll., 1992) et même dès la 18<sup>ème</sup> semaine chez les femmes qui vont accoucher prématurément plusieurs semaines plus tard. A l'inverse, des taux inférieurs signaleraient celles qui vont accoucher après la 41<sup>ème</sup> semaine (post-maturité) (Mc Lean et coll., 1995). L'infection ne semble pas majorer les taux de CRH. Par contre, des taux élevés de CRH sont observés lors de grossesses multiples et en présence de pathologies qui ne sont pas obligatoirement associées à un travail prématuré : retard de croissance intra-utérin, hypertension gravidique et pré-éclampsie (Wolfe et coll., 1988). Les données actuelles, encore peu nombreuses, ne permettent pas de considérer la CRH maternelle comme un marqueur prédictif du travail et de l'accouchement prématurés exclusivement, mais suggèrent qu'elle pourrait constituer un marqueur de grossesses à risque. Il conviendrait maintenant de rechercher si la protéine de liaison de la CRH (CRH-BP), dont la concentration chute brusquement en fin de grossesse et contribue ainsi à l'augmentation de la CRH libre dans le plasma maternel avant le début du travail, voit sa concentration se modifier dans le contexte de chacune de ces pathologies.

Le trophoblaste est par ailleurs une source importante d'endothélines (ETs), principalement de l'isoforme ET-1 en fin de grossesse (Malassiné et coll., 1993 ; Robert et coll., 1996). La concentration de ces peptides est ainsi particulièrement élevée dans les fluides de l'unité foeto-placentaire (Bourgeois et coll., 1997). A l'interface foeto-maternelle, les endothélines sont également produites par les cellules épithéliales de l'amnios et de la décidue. Des taux d'endothélines plus élevés ont été retrouvés en association avec un travail prématuré, uniquement dans un contexte infectieux (Romero et coll., 1992). Des résultats souvent divergents ont été obtenus lors du dosage radio-immunologique des endothélines dans les fluides de l'unité foeto-placentaire et dans le plasma maternel en fonction du travail et des pathologies de la

grossesse. Cette divergence peut s'expliquer par l'absence d'anticorps spécifiques disponibles contre chacune des isoformes et de leurs précurseurs (Ferré, 1995). Une étude préliminaire dans le plasma maternel, utilisant deux séries différentes d'anticorps, suggère toutefois des modifications dans la représentativité des différentes isoformes d'endothélines dans la période qui précède en fin de grossesse le déclenchement physiologique du travail (communication Françoise Ferré).

D'autres substances d'origine placentaire sont régulièrement proposées comme marqueurs du travail prématuré, sans pour autant susciter des travaux qui pourraient le confirmer. Cependant, une étude récente montre que le travail et l'accouchement prématurés, mais aussi le diabète, se traduisent par des taux élevés d'activine-A dans le sang du cordon et la circulation maternelle (Petraglia et coll., 1995b).

**En conclusion**, il n'existe pas de véritables marqueurs biochimiques applicables à la totalité des femmes enceintes pour prédire le travail et l'accouchement prématurés avant leur survenue. Les études effectuées autour de plusieurs facteurs ont néanmoins fait progresser les connaissances sur certains des mécanismes du travail prématuré et sur le rôle joué par l'infection. Ces facteurs permettent également, mais dans certaines situations restreintes, de mieux cibler les femmes qui doivent être traitées, par une thérapie tocolytique. Ces substances sont plutôt des auxiliaires de diagnostic précoce que des marqueurs prédictifs de la MAP, même la fibronectine foetale qui semble être le test le plus performant. La tendance actuelle est d'intégrer ces différents marqueurs parmi les autres facteurs de risque et de rechercher quelles associations conduiraient à une valeur prédictive supérieure. Certains facteurs n'ont en effet une réelle incidence que s'ils sont associés à d'autres, et les plus efficaces d'entre eux ne présentent seuls qu'une faible valeur prédictive positive (au maximum 20 à 30 %) (McLean et coll., 1993 ; Meis et coll., 1995a, 1995b). Plusieurs auteurs mettent cependant en garde contre une classification trop rigide, sur des critères souvent superficiels si l'on considère que les mécanismes biologiques en amont sont encore largement méconnus, qui pourrait conduire à des mesures trop restrictives (Klebanoff et Shiono, 1995 ; Adams et coll., 1995). C'est encore plus évident dans le cas du travail prématuré dit idiopathique où ce sont les symptômes qui sont traités et non les causes. Par ailleurs, comment s'étonner que les traitements tocolytiques ne soient pas toujours efficaces et parfois même néfastes quand on agit sur des mécanismes évoluant avec l'âge gestationnel et dont on ne sait pas s'ils sont ou non perturbés par la pathologie ? L'identification de marqueurs biochimiques prédictifs de la MAP et l'opportunité de traitements tocolytiques ciblés vont de pair avec une meilleure connaissance des mécanismes du travail prématuré, notamment dans ce qu'ils peuvent avoir de commun ou de différent avec ceux du travail à terme.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS MM, SARNO AP, HARLASS FE, RAWLINGS JS, READ JA. Risk factors for preterm delivery in a healthy cohort. *Epidemiology* 1995, **6** : 525-532
- AHNER R, KISS H, EGARTER C, ZEILLINGER R, EPEL W, KARAS H, HUSSLEIN P. Fetal fibronectin as a marker to predict the onset of term labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995a, **172** : 134-137
- AHNER R, EGARTER C, KISS H, HEINZL K, ZEILLINGER R, SCHATTEN C, DORMEIER A, HUSSLEIN P. Fetal fibronectin as a selection criterion for induction of term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995b, **173** : 1513-1517
- ANDREWS WW, HAUTH JC, GOLDENBERG RL, GOMEZ R, ROMERO R, CASSELL GH. Amniotic fluid interleukin-6 : correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 606-612
- BEJAR R, CURBELO V, DAVIS C, GLUCK L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981, **57** : 479-482
- BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Infectious diseases. In : Pathology of the Human Placenta, Second Edition, 1990, 542-635
- BERKOWITZ GS, LAPINSKI RH, LOCKWOOD CJ, FLORIO P, BLACKMORE-PRINCE H, PETRAGLIA F. Corticotropin-releasing factor and its binding protein-maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 1477-1483
- BISCHOF P, HAENGELLI L, CAMPANA A. Gelatinase and oncofetal fibronectin secretion is dependent on integrin expression on human cytotrophoblasts. *Mol Hum Reprod* 1995, **10** : 734-742
- BITTAR RE, YAMAZAKI AA, SASAKI S, ZUGAIB M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 178-181
- BLANCH G, OLAH KSJ, WALKINSHAW S. The presence of fibronectin in the cervicovaginal secretions of women at term - its role in the assessment of women before labor induction and in the investigation of the physiological mechanisms of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 262-266
- BOURGEOIS C, MIGNOT TM, CARBONNE B, FERRÉ F. Endothelins and human placental growth. *Trophoblast Res*, 1997, **9** : sous presse
- BRY K, TERAMO K, LAPPALAINEN U, WAFFARB F, HALLMAN M. Interleukin-1 receptor antagonist in the fetomaternal compartment. *Acta Paediatr* 1995, **84** : 233-236
- CAMPBELL EA, LINTON EA, WOLFE CDA, SCRAGGS PR, JONES MT, LOWRY PJ. Plasma corticotropin-releasing-hormone concentration during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **64** : 1054-1059

- CRAIGO SD. Cervical incompetence and preterm delivery. *N Engl J Med* 1996, **334** : 595-596
- CREASY RK. Preterm birth prevention : Where are we ? *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1223-1230
- DRAPER D, MC GREGOR J, HALL J, JONES W, BEUTZ M, HEINE RP, PORRECO R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1506-1512
- FERRÉ F. Endothelin - its possible role during pregnancy. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol* 1995, **59** : 1-4
- FONT GE, GAUTHIER DW, MEYER WJ, MYLES TD, JANDA W, BIENIARZ A. Catalase activity as a predictor of amniotic fluid culture results in preterm labor or premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 656-65
- FORTUNATO SJ, MENON R, SWAN KF, LOMBARDI SJ. Interleukin-10 inhibition of interleukin-6 in human amniochorionic membrane : transcriptional regulation. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1057-1065
- FOURCADE O, SIMON MF, LEBALLE F, GAIGE B, GAITS F, DELAGEBEAUDEUF C, GASSAMA A, SALLES JP, FAUVEL J, CHAP H. Phospholipases A<sub>2</sub> et pathologie inflammatoire : consensus et nouveaux concepts. *Med Sci* 1995, **12** : 323-332
- GARRY D, FIGUEROA R, AGUERO-ROSENFELD M, MARTINEZ E, VINSINTAINER P, TEJANI N. A comparison of rapid amniotic fluid markers in the prediction of microbial invasion of the uterine cavity and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1336-1341
- GORDON M, SAMUELS P, SHUBERT P, JOHNSON F, GEBAUER C, IASA J. A randomized, prospective study of adjunctive ceftizoxime in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1546-1552
- GIBBS RS, ROMERO R, HILLIER SL, ESCHENBACH DA, SWEET RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 1515-1528
- GREENHAGEN JB, VAN WAGONER J, DUDLEY D, HUNTER C et coll. Value of fetal fibronectin as a predictor of delivery for a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1054-1056
- HAUTH JC, GOLDENBERG RL, ANDREWS WW, DUBARD MB, COPPER RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1732-1736
- HELLEMANS P, GERRIS J, VERDONK P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynecol* 1995, **102** : 207-212
- HILLIER SL, NUGENT RP, ESCHENBACH DA, KROHN MA, GIBBS RS, MARTIN DH et coll. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1737-1742

- HONG S, BERKOWITZ G, WANG W, STONE J, AINBENDER E. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and pregnancy outcome in twins. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 337-342
- IAMS JD, JOHNSON FF, SONEK J, SACHS L, GEBAUER C, SAMUELS P. Cervical competence as a continuum : a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995a, **172** : 1097-1106
- IAMS JD, CASAL D, MC GREGOR JA, GOODWIN TM, KREADEN US, LOWENSOHN R, LOCKITCH G. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995b, **173** : 141-145
- IAMS JD, ROBERT L, GOLDENBERG MD, MEIS PJ, MERCER BM, MOAWAD A, DAS A et coll. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996, **334** : 567-572
- IRION O, MATUTE J, BISCHOF P, BEGUIN F. Cervical oncofetal fibronectin as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 384
- JACKSON GM, EDWIN SS, VARNER MW, CASAL D, MITCHELL MD. Regulation of fetal fibronectin production in human chorion cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1431-1435
- JCESCEF MR, HILLIER SL, WIKNJOSASTRO G, SUMANPOUW H, LINNAM M, NOROJONO W, IDAJADI A, UTOMO B. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis : effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1527-1531
- KEIRSE MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 618-628
- KLEBANOFF MA, REGAN JA, RAO V, NUGENT RP, BLACKWELDER WC, ESCHENBACH DA, PASTOREK JG, WILLIAMS S, GIBBS RS, CAREY JC. Outcome of the vaginal infections and prematurity study : results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1540-1545
- KLEBANOFF MA, SHIONO PH. Top down, bottom up and inside out : reflections on preterm birth. *Paediat Perinat Epidemiol* 1995, **9** : 125-129
- LEESON S, MARESH M. Fibronectin : a predictor of preterm delivery ? *Br J Obstet Gynecol* 1993, **100** : 304-306
- LETTIERI L, VINTZILEOS AM, RODIS JF, ALBINI SM, SALAFIA CM. Does « idiopathic » preterm labor resulting in preterm birth exist ? *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1480-1485
- LINNALA A, BALZA E, ZARDI L, VIRTANEN I. Human amnion epithelial cells assemble tenascins and three fibronectin isoforms in the extracellular matrix. *FEBS Lett* 1993, **317** : 74-78
- LOCKWOOD CJ, SENYEI AE, DISCHE MR, CASAL D, SHAH KD, THUNG SN, JONES L, DELIGDISCH L, GARITE TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991, **325** : 569-574

LOCKWOOD CJ, SENYEI AE, DISCHE MR, CASAL D, SHAH KD, JONES L, DELIGDISCH L, GARITE TJ. Fetal fibronectin and preterm labor. *N Engl J Med* 1992, **326** : 709

LOCKWOOD CJ, WEIN R, LAPINSKI R, CASAL D, BERKOWITZ G, ALVAREZ M, BERKOWITZ RL. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 798-804

MALASSINE A, CRONIER L, MONDON F, MIGNOT TM, FERRÉ F. Trophoblastic localization and production of immunoreactive endothelin-1 in human placenta. *Cell Tissue Res* 1993, **271** : 491-497

MC DONALD HM, O'LOUGHLIN JA, JOLLEY P, VIGNESWARAN R, MC DONALD PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1991, **98** : 427-435

MC GREGOR JA, FRENCH JI, SEO K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes : results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 632-640

MC GREGOR JA, FRENCH JI, PARKER R, DRAPER D, PATTERSON E, JONES W, THORSGARD K. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections : results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 157-167

MC LEAN M, WALTERS WAW, SMITH R. Prediction and early diagnosis of preterm labor : a critical review. *Obstet Gynecol Survey* 1993, **48** : 209-225

MC LEAN M, BISITS A, DAVIES J, WOODS R, LOWRY P, SMITH R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Med* 1995, **1** : 460-463

MEIS PJ, MICHIELUTTE R, PETERS TJ, WELLS HB, SANDS RE, COLES EC, JOHNS KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995a, **173** : 590-596

MEIS PJ, MICHIELUTTE R, PETERS TJ, WELLS HB, SANDS RE, COLES EC, JOHNS KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995b, **173** : 597-602

MORRISON JC, ALLBERT JR, MC LAUGHLIN BN, WHITWORTH NS, ROBERTS WE, MARTIN RW. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 538-542

MURTHA AP, GREIG PC, JIMMERSON CE, ROITMAN-JOHNSON B et coll. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 966-969

NAGEOTTE MP, CASAL D, SENYEI AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 20-25

PAPIERNIKK E, CABROL F, PONS JC. Prévention de la prématurité. In : *Obstétrique*. Médecine-Sciences Flammarion. 1995, 611-631

PETRAGLIA F, de MICHEROUX A, FLORIO P, SALVATORI M, GALLINELLI A, CELA V, PALUMBO MA, GENAZZANI AR. Steroid-protein interaction in human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995a, **53** : 227-231

PETRAGLIA F, DE VITA D, GALLINELLI A, AGUZZOLIL, GENAZZANI AR, ROMERO R, WOODRUFF TK. Abnormal concentration of maternal serum activin-A in gestational diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995b, **80** : 558-561

RADETSKY P. Stopping premature births before it's too late. *Science* 1994, **266** : 1486-1488

RICE GE, AITKEN M, SCOTT KF, BRENNECKE SP. The role of gestational tissue type II phospholipase A<sub>2</sub> in human labor and delivery. *Trophoblast Res* 1994, **8** : 515-530

RIZZO G, CAPPONI A, ARDUINI D, LORIDO C, ROMANINI C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1146-1151

RIZZO G, CAPPONI A, RINALDO D, TEDESCHI D et coll. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 812-817

ROBERT B, MALASSINE A, BOURGEOIS C, MIGNOT TM, CRONIER L, FERRÉ F, DUC-GOIRAN P. Expression of endothelin precursor genes in human trophoblast in culture. *Eur J Endocrinol* 1996, **134** : 490-496

ROMERO R, QUINTERO R, OYARZUN E, WU YK, SABO V, MAZOR M, HOBINS JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 661-666

ROMERO R, AVILA C, SANTHANAM U, SEHGAL PB. Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor : association with infection. *J Clin Invest* 1990, **85** : 1392-1400

ROMERO R, AVILA C, EDWIN SS, MITCHELL MD. Endothelin-1,2 levels are increased in the amniotic fluid of women with preterm labor and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 95-99

ROMERO R, TARTAKOVSKY B. The natural interleukin-1 receptor antagonist prevents interleukin-1-induced preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 1041-1045

ROMERO R, SIBAI B, CARITIS S, PAUL R, DEPP R, ROSEN M, KLEBANOFF M, SABO V, EVANS J, THOM E, CEFALO R, MCNELLIS D. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes : a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 764-774

SADOVSKY Y, FRIEDMAN SA. Fetal fibronectin and preterm labor. *N Engl J Med* 1992, **326** : 709

SILVER RM, SCHWINZER B, MC GREGOR JA. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies : preeclampsia, small-for-gestational-age fetus, and premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1101-1105

STEINBORN A, GUNES H, RODDIGER S, HALBERSTADT E. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 534-539

WALLER DK, LUSTIG LS, CUNNINGHAM GC, FEUCHTBAUM LB, HOOK EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 816-822

WARREN BW, PATRICK SL, GOLAND RS. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 1198-1207

WENSTROM KD, ANDREWS WW, TAMURA T, DUBARD MB et coll. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 830-833

WILLIAMS MA, HICKOK DE, ZINGHEIM RW, MITTENDORF R, KIMELMAN J, MATHONY BS. Low birth weight and preterm delivery in relation to early-gestation vaginal bleeding and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 745-749

WOLFE CDA, PATEL SP, LINTON EA, CAMPBELL EA, ANDERSON J, DORNHORST A, LOWRY PJ, JONES MT. Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988, **95** : 1003-1006

YOON BH, ROMERO R, CHUN CK et coll. The prognostic value of interleukin-6 determinations in patients with preterm labor (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 278

YOON BH, ROMERO R, KIM CJ, JUN JK, GOMEZ R, CHOI JH, SYN HC. Amniotic fluid interleukin-6 : a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 960-970

YOON BH, JUN JK, PARK KH, SYN HC, GOMEZ R, ROMERO R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 1034-1040