

# Accouchement prématuré: le nouveau-né, une victime pas toujours innocente!

Stefan Gerber, Patrick Hohlfeld

Ces deux dernières décennies ont été marquées par d'importants progrès en obstétrique et en néonatalogie, offrant aux nouveau-nés prématurés d'encourageantes perspectives thérapeutiques. Malgré cela, le pourcentage d'accouchements prématurés reste constant (environ 10%) et tend même à s'élever dans certains pays.

L'accouchement prématuré reste un problème majeur et constitue 70% des cas de morbidité et mortalité périnatales. La rupture prématurée des membranes et le travail prématuré représentent environ 75% des causes d'accouchements prématurés. Bien que l'étiologie de telles situations soit multifactorielle, l'infection semble jouer un rôle prépondérant, dans environ 50% des cas [1]. De plus, des études récentes suggèrent la possibilité d'une infection précoce en cours de grossesse, restant non détectée jusqu'à quelques semaines avant l'accouchement. Lors d'un travail prématuré avec membranes intactes, une culture du liquide amniotique est positive dans 13 à 20% des cas! De nombreuses études ont définitivement établi la relation entre l'infection, l'activation du système immunitaire et le travail prématuré. Face à toute infection, l'hôte répond par la sécrétion de substances induisant une suite de réactions inflammatoires, qui semblent jouer un rôle crucial dans l'initiation du travail prématuré [2]. Dans le cadre d'une infection amniotique, les cellules inflammatoires, principalement du chorion et de la decidua, produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires: interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 et tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ces cytokines vont promouvoir la synthèse de prostaglandines PG2 et stimuler les récepteurs de l'ocytocine, aboutissant au déclenchement de contractions utérines. Elles vont également induire des changements dans la matrice extra-cellulaire via les matrix métalloprotéinases (MMP) causant la rupture des membranes.

Un antécédent d'accouchement prématuré représente un facteur de risque majeur de récurrence lors d'une grossesse ultérieure. L'incidence de la prématurité est variable selon l'origine ethnique. Ces observations ont suggéré l'hypothèse d'un facteur génétique en rapport avec l'accouchement prématuré [3]. La plupart

des gènes codant pour ces cytokines sont polymorphiques. Les divers allèles sont associés à un taux de sécrétion protéinique différent. Ainsi l'intensité de la réponse inflammatoire et ses conséquences sont dépendantes du profil génétique de l'hôte. Certains allèles sont liés à une plus forte production de cytokines alors que d'autres sont associés à une production moindre de la même cytokine. Récemment, il a été démontré qu'une mutation sur le gène codant pour le TNF- $\alpha$  chez la mère est liée à une incidence plus élevée d'accouchements prématurés, notamment de ruptures prématurées des membranes avant terme. De même, les femmes afro-américaines présentent un profil génotypique différent des femmes caucasiennes pour l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et l'antagoniste spécifique de son récepteur (IL-1ra). Cette particularité augmente le risque d'infections génitales, notamment de vaginoses bactériennes. Cette différence pourrait expliquer l'incidence accrue d'accouchements prématurés dans cette population.

Et le fœtus? En fait, il est également responsable de la réponse inflammatoire et donc de l'induction de sa propre prématurité! Selon son génotype de cytokines, il pourrait se trouver dans une situation de plus grand risque d'accouchement prématuré. La possession d'un certain allèle de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 $\beta$  (IL-1ra) chez les fœtus d'origine hispanique et un certain allèle de l'IL-1 $\beta$  chez les fœtus afro-américains est significativement corrélée avec une augmentation du risque de rupture prématurée des membranes avant terme [4]. De même, le portage de l'allèle 2 de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 $\beta$  (IL-1ra) chez les deux fœtus dans le cadre d'une grossesse gémellaire est un facteur de risque supplémentaire d'accouchement prématuré. Ces observations portant sur les facteurs génétiques fœtaux sont indépendantes d'un quelconque profil génotypique de la mère.

L'accouchement prématuré reste une pathologie hétérogène où plusieurs processus différents convergent en une synergie positive. La mise en évidence de facteurs génétiques, liés au polymorphisme des cytokines, démontre la présence d'une certaine susceptibilité individuelle face à l'ensemble des mécanismes inflamma-

Département de Gynécologie et Obstétrique, CHUV, 1011 Lausanne

Correspondance:  
Pr P. Hohlfeld  
Dr S. Gerber  
Maternité CHUV  
CH-1011 Lausanne

[Patrick.Hohlfeld@chuv.hospvd.ch](mailto:Patrick.Hohlfeld@chuv.hospvd.ch)  
[Stefan.Gerber@chuv.hospvd.ch](mailto:Stefan.Gerber@chuv.hospvd.ch)

toires induisant un accouchement prématuré. Le déclenchement de cette réaction en cascade peut être le résultat de tout stress et notamment d'une infection. Actuellement, on découvre que le fœtus lui-même peut prendre une part active dans la succession des événements inflamma-

toires. Son génotype, dans un contexte particulier, devient un facteur ou un co-facteur déterminant. D'une position de simple victime d'un accouchement prématuré, les récentes études lui confèrent un rôle plus actif!

### Références

- 1 Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The rôle of infection in preterm labor and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:41-56.
- 2 Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K, Kimura T. Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol* 2000;47:185-96.
- 3 Dizon-Towson DS. Preterm labour and delivery: a genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:57-62.
- 4 Genc M, Gerber S, Nesin M, Witkin SS. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:157-63.