Published in final edited form as:

Gynecol Obstet Fertil. 2011 June 1; 39(6): 373–377. doi:10.1016/j.gyobfe.2011.04.007.

Biomécanique de la rupture des membranes fœtales. Les membranes fœtales sont plus résistantes avant terme qu'à terme¹

N Rangaswamy¹, A Abdelrahim¹, RM Moore¹, L Uyen⁴, BM Mercer², JM Mansour³, D Kumar¹, J Sawady⁴, and JJ Moore^{1,2}

¹ Department of Pediatrics, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

² Department of Reproductive Biology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

³ Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

⁴ Department of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

Résumé

Le but de cette étude était de déterminer les caractéristiques biomécaniques des membranes fœtales humaines (FM) durant la gestation. Ces propriétés notamment la force et le travail produisant la rupture ont été déterminées pour 115 d'entre elles de 23–41 semaines de gestation. Les domaines de FM à proximité immédiate des zones les plus et les moins résistantes testées ont été échantillonnés pour l'analyse histomorphométriques. Les données cliniques sur les patientes dont les FM ont été examinées ont également été recueillies. Les FM de ≤ 28 semaines de gestation sont associées à une incidence plus élevée de décollement placentaire et de chorioamniotite. Sur le plan topographique, les FM à tous les stades de gestations ont des caractéristiques biomécaniques hétérogènes distinctes des zones fragiles quand à leur résistance. La plupart des membranes de préterme ont une plus forte résistance. La force et le travail de rupture des FM diminuent avec l'âge gestationnel. Cette diminution est spectaculaire à ≥ 38 semaines de gestation. La couche amnio-choriale est plus mince dans les zones fragiles par rapport aux zones résistantes. Les FM de préterme sont plus résistantes mais elles sont aussi très hétérogènes. L'augmentation progressive de la fragilité des FM avec la gestation atteint un maximum à 38 semaines. Les zones de faiblesses sont plus minces que les parties les plus résistantes. On ne peut affirmer que la différence d'épaisseur soit suffisante pour expliquer des différences de résistance des MF.

Abstract

The purpose of this study was to determine the biomechanical characteristics of human fetal membranes (FM) throughout gestation. Biomechanical properties were determined for 115 FM of 23–41 weeks gestation using our previously described methodology. The areas of membrane

¹Article traduit de l'anglais par J.-C. Challier.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS..

Corresponding Author and Reprint Requests: John J Moore, MD; Professor of Pediatrics and Reproductive Biology, CWRU MetroHealth Medical Center, 2500 MetroHealth Drive, Cleveland, Ohio 44109, Phone: 216-778-5909 (W); Fax: 216-778-3252, jmoore@metrohealth.org, jjcmoore@aol.com.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

immediately adjacent to the strongest and weakest tested spots were sampled for histomorphometric analysis. Clinical data on the patients whose FM were examined were also collected. FM $\leq$ 28 weeks gestation were associated with higher incidence of abruption, and chorioamnionitis. Topographically FM at all gestations had heterogeneous biomechanical characteristics over their surfaces with distinct weak areas. The most premature membranes were the strongest. FM strength represented by rupture force and work to rupture decreased with increasing gestation in both weak and strong regions of FM. This decrease in FM strength was most dramatic at $\geq$ 38 weeks gestation. The FM component amnion-chorion sub layers were thinner in the weak areas compared to strong areas. Compared to term FM, preterm FM are stronger but have similar heterogeneous weak and strong areas. Following a gradual increase in FM weakness with increasing gestation, there is a major drop-off at term 38 weeks gestation. The FM weak areas are thinner than the stronger areas. Whether the difference in thickness is enough to account for the strength differences is unknown.

Keywords

Membranes fœtales; grossesse; rupture; prématurité; terme; biomécanique

Keywords

Fetal membranes; pregnancy; rupture; prematurity; term; biomechanics

Une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme (PPROM) est l'événement déclencheur dans environ un tiers de la prématurité, et constitue une cause de morbidité et de mortalité importante (1, 2). Bien que la naissance et la survie des nouveaux-nés aient été considérablement améliorées ces dernières années, elles continuent à peser lourdement dans les budgets des dépenses de santé. Les mécanismes de rupture des membranes fœtales (MF) à terme ou prématurée ne sont pas complètement appréhendés (3). Il apparaît aujourd'hui clairement que la rupture des MF n'est pas simplement le résultat des forces mécaniques générées par les contractions utérines, mais qu'il est, en grande partie la conséquence d'un processus biochimique programmé de fragilisation (4). Les contractions utérines interviennent en complément mais ne sont pas déterminantes (5).

Des études animales et humaines ont démontré que le remodelage de collagène des MF et l'apoptose augmentent nettement en fin de gestation suggérant leur implication dans l'affaiblissement des MF (5, 6). Cependant, contrairement aux rongeurs, où le remodelage des MF est homogène sur la surface entière de la membrane, le remodelage des MF humaines survient focalement dans la région recouvrant le col de l'utérus (7). Nous avons développé un équipement pour tester de la résistance à la déformation des MF et une méthodologie d'échantillonnage systématique des tissus qui nous a permis de démontrer à terme, avant l'accouchement, qu'une zone de faible résistance des MF était observée dans la région recouvrant le col de l'utérus (8). Nous avons démontré aussi qu'une zone semblable de faible résistance des MF existait lors des accouchements par voie vaginale (9). Cette région para-cervicale exprime des marqueurs biochimiques de remodelage du collagène et d'apoptose (8–10). Nous avons désigné cette région comme la "Zone de faiblesse" (5). Nous avons utilisé cette même méthodologie pour déterminer la séquence des événements qui se produisent pendant le processus de rupture des MF, afin de déterminer les propriétés physiques des composants tissulaires des MF (amnios, chorion) et de montrer quel étirement aiguë et cyclique des MF n'affaiblissait pas, mais paradoxalement renforçait leur résistance (4, 11). La rupture prématurée des membranes fœtales avant terme résulterait d'une activation anormale des processus qui induisent un affaiblissement à terme des MF.

Le but de cette étude est de déterminer s'il existe également une zone de faiblesse des FM avant terme.

Matériel et méthodes

Membranes fœtales

Les MF de 115 patientes (23–41 semaines), recueillies après l'accouchement par voie vaginale et par césarienne, ont été testés biomécaniquement moins d'une heure après la délivrance. Un consentement éclairé a été obtenu de chaque patiente pour l'évaluation de la FM et la collecte de données cliniques. Le protocole d'étude a été approuvé par la CISR du MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio. Les patientes avec des grossesses multiples, des anomalies du fœtus, méconium colorant le liquide amniotique, et diabète ont été exclues de l'étude.

Carte topographique

Contrairement à notre précédente étude sur les MF à terme (8), nous n'avons pas pu marqué le domaine des membranes prématurées recouvrant le col de l'utérus par crainte d'une rupture des MF qui pouvait provoquer un accouchement prématuré. Par conséquent, les MF ont été lavées ensemble dans une solution de Hanks (HBSS; pH 7.4), systématiquement sectionnées dans toute leur épaisseur en fragments dont la position a été répertoriée selon la méthodologie que nous avons publiée précédemment (8, 9). Cela nous a permis de déterminer la localisation et l'orientation de chaque fragment obtenu par rapport à la fois au disque placentaire et à la ligne de rupture. Une carte des MF, y compris les contours des pièces, et des mesures de force de rupture, a été établie ensuite (8, 9). Les fragments, pré-et post-testés, ont été gardés humides dans l' HBSS jusqu'à la fin des mesures, des échantillons adjacents au site du test ($0,5 \times 0,5$ cm), les deux plus résistants et les deux moins résistants, ont été épinglés sur du liège et fixé dans une solution de Bouin pour des contrôles histopathologiques.

Test de résistance

Les propriétés physiques des MF ont été déterminées selon les normes de l'ASTM (American Society for Testing and Materials) à l'aide d'un matériel modifié de test de rupture industrielle (Com-dix industries, Pinellas Park, FL) décrit précédemment (8). Un piston arrondi de 1 cm de diamètre conduit mécaniquement a été appliqué à la vitesse de 8,4 cm/min sur un fragment de membrane de 2,5 cm de diamètre maintenu par un élément de fixation. La force et le déplacement ont été enregistrés en continu et analysés par un logiciel de traitement des données. La force et travail nécessaires pour la rupture des MF ont été déterminés à partir des courbes force/déplacement obtenues.

Histologie

Des bandes (3–4 mm) ont été coupées à partir du centre de chaque spécimen de MF, enrobées dans la paraffine, sectionnées (3–4 microns), montées et colorées à l'Hématoxyline et l'Eosine. Des mesures d'épaisseur (en pourcentage) des couches de la membrane ont été faites dans cinq champs microscopiques par spécimen à l'aide d'un réticule de 10×10 mm: amniotique CT (tissu conjonctif), CT chorionique, cytotrophoblaste chorionique et décidue.

Analyse statistique

Les mesures de force et de travail de rupture pour 4–7 fragments de MF dans un rayon de 3 cm du fragment le plus faible ont été moyennées et étiquetées comme "Zone de faiblesse" (moyenne $\pm$ SD). Les mesures effectuées à l'extérieur de ce périmètre dans les fragments restants de chaque MF ont été moyennées (moyenne $\pm$ SD) et désignées « Autres zones ». En

moyenne, 20 % (moyenne 5, intervalle 4–7) des mesures physiques totales pour chaque FM (moyenne 25 intervalle 22–32) correspondent à la zone de faiblesse. Les différences de propriétés physiques entre les zones de faiblesse et les autres zones ont été analysées à l'aide du test-t de Student, la $P < 0,05$ étant considérée comme statistiquement significative. Ce protocole a été repris pour les propriétés histologiques des MF entre les zones de faiblesse et les autres zones, analysées de façon similaire, après la mise en commun des données pour tous les stades gestationnels. Pour les études histologiques, les mesures de l'épaisseur des couches (CT amniotique, CT chorionique, cytotrophoblaste chorionique et caduque) ont été prises à cinq endroits différents sur chaque spécimen, moyennées et comparées à l'aide du test-t pour valeurs appariées.

Résultats

Caractéristiques des échantillons

Afin d'identifier des changements dans les caractéristiques biomécaniques des MF au cours de la gestation et avec diverses variables cliniques, les données ont été divisées en quatre groupes de gestation selon dans leur stade: 23–28; 29–33. 34–37. et 38–41 semaines (tableau 1). Le décollement placentaire et la chorioamniotite étaient fréquemment associés à la prématurité extrême ≤ 28 semaines comparé au dernier groupe gestationnel.

Les MF de prématurité sont plus résistantes qu'à terme

Les MF de pré-terme, comme les MF à terme, ne sont pas homogènes et présentent des zones de faiblesse. Les zones de faiblesse et les autres zones des membranes de préterme rompent à une force et à un travail plus élevés que les zones correspondantes des MF du terme (Figure 1). Les zones de faiblesse des stades de préterme étaient similaires, voir plus forte que les autres zones du stade de gestation le plus avancé (Figure 1). Il y a une diminution progressive de ces deux paramètres biomécaniques avec l'avancée de la gestation et une diminution notable et progressive à partir de 38 semaines de grossesse. Ce changement au cours de la gestation est apparu évident lorsque les mesures les plus fortes et les plus faibles de chaque MF ont été comparées (Figure 2).

Les zones de faiblesse sont moins épaisses que les zones résistantes

En histomorphométrie, chacune des sous-couches (CT amniotique, CT chorionique, cytotrophoblaste et décidua) sont plus minces dans les zones de faiblesse comparativement aux zones plus résistantes, à la fois en préterme et à terme (Figure 3). L'épaisseur totale de la membrane obtenue en faisant la somme de toutes les sous-couches était plus mince dans les zones de faiblesse que les zones plus résistantes (Figure 4). Lorsque la couche déciduale, très variable a été incluse, la différence n'était pas statistiquement significative (faible $278,5 \pm 95,68 \mu\text{m}$ vs résistante $300,08 \pm 109,3 \mu\text{m}$; $P = 0,28$). Lorsque la caduque a été exclue de la somme, les régions faibles apparaissaient significativement plus minces que les régions plus résistantes (faible $148,221 \mu\text{m} \pm 39,405$ vs résistante $166,23 \pm 38,52 \mu\text{m}$; $P = 0,02$).

Discussion

Nous rapportons que les MF de préterme ont des propriétés biomécaniques hétérogènes avec des zones de faiblesse comme à terme, mais qu'elles sont plus résistantes qu'à terme. Il y a une tendance à la baisse de leur résistance en fonction de l'âge gestationnel avec un déclin significatif à 38 semaines de grossesse. Les zones de faiblesse en préterme sont de résistance comparable aux zones de résistance à terme. Des études histologiques révèlent également que les zones de faiblesse du préterme sont plus minces que les zones résistantes. Pressman et al (12) et Oyen et coll. (13) ont étudié les effets de l'âge gestationnel sur la résistance des MF et ont noté une diminution statistiquement significative de la force de tension des FM

après 39 semaines de gestation, ce qui est compatible avec nos résultats. Oyen et al. ont également montré que la force de ponction de l'amnios et l'amniochorion décroissait avec l'avancée de la gestation. Leur étude a démontré que chorion, contrairement aux amnios, n'était pas significativement affecté par les changements mécaniques qui se produisent pendant la gestation et la délivrance. Cependant, ces deux groupes considéraient que les MF étaient homogènes et ne faisaient pas intervenir leur hétérogénéité. Il s'agit de la première étude qui démontre l'hétérogénéité des propriétés biomécaniques des MF en préterme comme nous avons déjà montré à terme (8, 9). Des études histologiques indiquent que les MF étaient significativement plus minces dans les zones de faiblesse comparées aux régions plus résistantes lorsque la décidue étaient exclue, ce qui suggère que la force de rupture peut être reliée à son épaisseur. Étant donné que les zones de faiblesse en préterme ont, en moyenne, la même résistance à la rupture que les zones plus résistante du terme, comment s'effectue la rupture en préterme? Les zones de faiblesse que nous avons observées en préterme ont une force de rupture deux fois plus élevée que des zones de faiblesse à terme. Peut être que le nombre et la taille des régions de grande faiblesse est beaucoup moins important en préterme qu'à terme. Une limitation de notre étude est que la région de faiblesse qui conduit à la PPRM, ne peut être identifiée ou testée. Une autre limite est que notre étude et toutes les précédentes (12, 13), n'ont pas pu étudier quantitativement ni comparer les sous-couches séparés manuellement ou spontanément en préterme. Récemment nous avons rapporté que l'adhérence des composants des MF (amnios à chorio-décidua) diminue avec l'avancée de la gestation et que la séparation spontanée des composants augmente proportionnellement avec la gestation (14, 15). Ainsi, après la délivrance à terme, dans un pourcentage significatif de cas, les composants des MF sont déjà séparés. A terme, cela inclut souvent partie de la zone de faible para-cervicale. Bien que les MF de préterme présentent moins de séparation et aient une adhérence plus élevée en général, la séparation des MF peut constituer une zone de fragilisation et le site d'initiation d'une rupture. Des études futures mettront l'accent sur ces questions.

Acknowledgments

Remerciements.

Les auteurs remercient chaleureusement Jean-Claude Challier, du GREP, pour la traduction de leur manuscrit.

Support: NIH HD 48476 to JJM

Références

1. Mercer BM. Premature rupture of the membranes. An expert's view. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan; 101(1):178–193. [PubMed: 12517665]
2. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(6):590–600. [PubMed: 18568457]
3. Polzin WJ, Brady K. Mechanical factors in the etiology of premature of membranes. *Clin Obstet Gynecol.* 1991; 34:702–14. [PubMed: 1778012]
4. Pandey V, Moore RM, Kumar D, Mansour J, Stetzer B, Mercer B, et al. Repetitively stretched human fetal membranes initially strengthen and then fail. *J Soc Gynecol Investig.* 2005; 12:261A.
5. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta.* 2006; 27(11–12): 1037–51. [PubMed: 16516962]
6. Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11(7):427–37.

7. McLaren J, Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes prior to labour: identification of an area of altered morphology overlying the cervix. *Hum Reprod.* 1999; 14(1):237–41. [PubMed: 10374127]
8. El Khwad M, Stetzer B, Moore RM, Kumar D, Mercer B, Arikat S, Redline RW, Mansour JM, Moore JJ. Term human fetal membranes have a weak zone overlying the lower uterine pole and cervix before onset of labor. *Biol Reprod.* 2005; 72(3):720–6. [PubMed: 15548732]
9. El Khwad M, Pandey V, Stetzer B, Mercer BM, Kumar D, Moore RM, Fox J, Redline RW, Mansour JM, Moore JJ. Fetal membranes from term vaginal deliveries have a zone of weakness exhibiting characteristics of apoptosis and remodeling. *J Soc Gynecol Investig.* 2006; 13(3):191–5.
10. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased incidence of apoptosis in non-labor-affected cytotrophoblast cells in term fetal membranes overlying the cervix. *Human Reprod.* 1999; 14:2895–900.
11. Arikat S, Novince RW, Mercer BM, Kumar D, Fox J, Mansour JM, Moore JJ. Separation of amnion from choriondecidua is an integral event to the rupture of normal fetal membranes and constitutes a significant component of the work required. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:211–17. [PubMed: 16389034]
12. Pressman EK, Cavanaugh JL, Woods JR. Physical properties of the chorioamnion throughout gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(3):672–5. [PubMed: 12237646]
13. Oyen ML, Calvin SE, Landers DV. Premature rupture of the fetal membranes: Is the amnion the major determinant. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(2):510–5. [PubMed: 16647685]
14. Kumar D, Novince R, Strohl A, Mercer BM, Mansour JM, Moore RM, Moore JJ. A new methodology to measure strength of adherence of the fetal membrane components, amnion and the choriondecidua. *Placenta.* 2009; 30 (6):560–3. [PubMed: 19410292]
15. Strohl A, Kumar D, Novince R, Shaniuk P, Smith J, Bryant K, Moore RM, Novak J, Stetzer B, Mercer BM, Mansour JM, Moore JJ. Decreased adherence and spontaneous separation of fetal membrane layers-amnion and choriondecidua-a possible part of the normal weakening process. *Placenta.* 2010; 31(1):18–24. [PubMed: 19922998]

Figure 1.

Force de rupture des membranes fœtales (en haut) et travail de rupture (en bas) comparant la zone de faiblesse vs les autres zones dans les groupes gestationnels. Une tendance à la baisse des deux paramètres est montrée du préterme au terme. (Moyenne $\pm$ SD, +[^]* indicate $P < 0.001$)

Figure 2.

Force de rupture des membranes fœtales (en haut) et travail de rupture (en bas) du fragment le plus résistant (gauche) et le moins résistant (droite) dans les groupes gestationnels. Une fragilisation est observée à terme, comme le montre la diminution de la force de rupture et celle du travail de rupture dans les fragments des zones de faiblesses come dans les autres zones (Moyenne $\pm$ SD, * $p < 0.001$).

Figure 3.

Épaisseur des membranes fœtales. Diminution d'épaisseur des différentes sous-couches tissu conjonctif amniotique, tissu conjonctif chorionique, cytotrophoblaste et décidue en comparant les zones de faiblesse et les autres zones. Pas de différence significative entre les zones (Moyenne $\pm$ SD)

Figure 4.

Épaisseur des membranes fœtales avec ou sans la décidue. Épaisseur totale des zones de faiblesse comparée aux autres zones en incluant l'épaisseur de la décidue (en haut) ou en l'excluant (en bas). Les zones de faiblesse sont significativement plus minces quand la décidue est exclue (Moyenne $\pm$ SD, * $p < 0.001$).

Table 1

Patients et leurs caractéristiques par groupes gestationnels.

Age gestationnel (semaines)	23 to 28 (n=16)	29 to 33 (n=29)	34 to 37 (n=35)	38 to 41 (n=35)
Gestation (sem)	26.8 + 1.5	31.8 + 1.3	35.5 + 1.2	39.4 + 1.0
Age Maternel (année)	25.4 + 7.6	23.7 + 5.7	23.8 + 5.6	28.0 + 7.4
Chorioamnionitis Clinique (%)*	7/16 (43.8)	2/29 (6.9)	2/35 (5.7)	4/35 (11.4)
Chorioamnionitis histologique (%)*	8/16 (50)	9/29 (31)	3/18 (16.7)	3/5 (60)
Abruptio (%) *	6/16 (37.5)	2/29 (6.9)	2/35 (5.7)	0/35 (0)
Pré-éclampsie (%)	1/16 (6.3)	11/29 (37.9)	6/35 (17.1)	3/35 (8.6)
SROM (%)	9/16 (56.3)	11/29 (37.9)	17/35 (48.6)	13/35 (37.1)
Absence de travail (%)	5/16 (31.3)	5/29 (17.2)	4/35 (11.4)	12/35 (34.3)
SVD (%)*	6/16 (37.5)	19/29 (65.5)	29/35 (82.9)	20/35 (57.1)