

4

Influence des infections

L'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes qui le précède souvent peuvent avoir comme cause unique ou partielle un syndrome infectieux, à point de départ génital ou urinaire. Il en va de même de la grande prématurité, où ce contexte infectieux est de surcroît pathogène pour le nouveau-né.

Chercher à réduire la prématurité et ses conséquences, c'est donc également dépister et prévenir les risques infectieux dans la sphère génitale de la femme enceinte. La littérature internationale sur ce sujet est importante et de nombreux groupes de travail se sont constitués à travers le monde pour tenter de déterminer des moyens simples susceptibles de réduire les accouchements prématurés d'origine infectieuse.

Bactériurie asymptomatique

Elle est définie par une culture pure de bactéries supérieure à 2.10^5 germes/ml dans les urines et sa fréquence moyenne est de 5 % de l'ensemble des grossesses. Dans 30 à 50 % des cas, elle entraîne une pyélonéphrite plus ou moins importante. La pyélonéphrite, comme toutes les infections maternelles fébriles, est associée à un taux plus élevé d'accouchement prématuré. L'analyse des études sur la fréquence de l'accouchement prématuré dans un contexte de bactériurie asymptomatique montre une différence nette entre le groupe infecté et le groupe témoin (tableau 4.I) : le risque d'accouchement prématuré est approximativement doublé lorsqu'il existe une bactériurie asymptomatique.

Huit études randomisées portant sur 1 795 femmes ayant une bactériurie asymptomatique ont testé l'efficacité de l'antibiothérapie contre un placebo et permettent d'affirmer qu'elle réduit le taux d'accouchement prématuré dans ce groupe (tableau 4.II). En moyenne, le taux de prématurité passe de 14 % sans traitement à 9 % sous antibiothérapie.

Tableau 4.I : Influence de la bactériurie asymptomatique sur le taux d'accouchements prématurés.

	Nombre de femmes	Taux d'accouchements prématurés (%)	
		Bactériurie	Témoin sans bactériurie
Layton (1964)	176	6	8
Patrick (1967)	575	9	4
Robertson (1968)	2 184	6	3
Wren (1969)	3 099	17	7
Total	6 034	9	5

Tableau 4.II : Efficacité de l'antibiothérapie sur la réduction du taux d'accouchement prématuré liée à une bactériurie asymptomatique.

	Nombre de femmes	Taux d'accouchements prématurés (%)	
		Antibiothérapie	Témoin non traité
Kass (1962)	179	7	27 ¹
Leblanc (1964)	128	7	22 ¹
Kincaid-Smith (1965)	117	15	21
Little (1966)	265	8	9
Savage (1967)	191	8	21 ¹
Wren (1969)	273	5	7
Elder (1971)	229	16	13
Brumfitt (1975)	413	8	12
Total	1 795	9	14¹

¹ : p<0,05

Infections de l'appareil génital

Les modèles animaux confortent l'hypothèse d'une pénétration de micro-organismes d'origine génitale par le col. L'instillation d'*Escherichia coli* dans le vagin de lapines gravides donne 97 % de cultures positives dans le liquide amniotique à terme, contre 0 % pour les animaux témoins (Heddleston et coll., 1993).

L'étude de 46 cas de grossesses gémellaires a montré que le sac proximal était positif à la culture dans 11 % des cas. Lorsque les deux poches étaient contaminées, la poche proximale contenait toujours plus de germes. Les mêmes germes étaient retrouvés dans les deux poches (Romero et coll., 1990).

Le mycoplasme est le germe le plus souvent mis en cause, devant *Streptococcus agalactiae*, *bacteroides* et *Gardnerella vaginalis*. Il existe une grande analogie entre ces micro-organismes, habituellement retrouvés dans le vagin, et les germes présents dans le liquide amniotique. Les cultures placentaires permettent de trouver la même concordance bactériologique avec les germes du vagin.

La vaginose bactérienne est caractérisée par une diminution des lactobacilles associée à la présence de *Gardnerella vaginalis* en grand nombre, souvent accompagné par des micro-organismes tels que *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* ou un mycoplasme. Cette vaginose bactérienne est retrouvée chez 10 à 15 % des femmes enceintes et est associée pour de nombreux auteurs à une augmentation des accouchements prématurés, avec ou sans rupture préalable des membranes.

Physiopathologie

Le processus normal de disparition de la couche trophoblastique et d'amincissement des membranes avec l'âge gestationnel est accéléré en cas de chorio-amnionite. Les germes présents dans le vagin et le col produisent des protéases susceptibles d'endommager directement les membranes. L'activation des fibroblastes peut aussi augmenter l'activité des collagénases. Les études de la membrane en microscopie électronique montrent que celle-ci ne constitue pas une barrière mécanique aux cellules du système inflammatoire, puisque les polynucléaires peuvent la traverser. Il en va de même pour *Escherichia coli* et pour les streptocoques du groupe B, qui ont la capacité de franchir une membrane intacte.

La question s'est posée de savoir si l'infection est la cause ou une des causes du travail prématuré (Chambers et coll., 1991 ; Gibbs et coll., 1992 ; Radetsky, 1994). On peut en effet se demander si d'autres facteurs ne sont pas nécessaires à la remontée des germes bactériens présents dans le vagin jusqu'à la partie haute de l'utérus. Ainsi, des modifications cervicales (dilatation, effacement...) en réponse à des contractions se surajouteraient aux modifications produites par l'action d'enzymes protéolytiques et phospholipasiques relarguées par la flore bactérienne lors de vaginose. De même, une incompétence cervicale (col court...) pourrait prédisposer les patientes à une infection ascendante : ainsi, une étude prospective française a montré que le raccourcissement du col et la présence de germe sur le frottis vaginal, qui constituent l'un et l'autre des facteurs de risque de prématurité, présentaient en association une valeur prédictive d'accouchement prématuré nettement plus importante (Chambers et coll., 1991). Si les membranes constituaient une protection contre l'infection ascendante, la fréquence de l'infection augmenterait avec le délai d'ouverture de l'œuf. En revanche, si l'infection constituait une des causes de rupture, l'incidence de la chorio-amnionite diminuerait avec le temps après l'ouverture de l'œuf. Trois séries totalisant 242 patientes à poches

rompues entre 17 et 27 semaines ont été étudiées (Taylor et Garite, 1984 ; Moretti et Sibai, 1988 ; Major et Kitzmiller, 1990). Parmi les patientes qui ont accouché dans les 3 jours après la rupture, 54 % présentaient une chorio-amnionite clinique. Pour les autres patientes, le taux, de 30 %, était indépendant de la date d'accouchement. Ces éléments suggèrent que dans certains cas, l'infection est la cause de la rupture prématurée des membranes, même si cette dernière favorise également l'infection chez des patientes initialement non infectées.

D'autres études ont exploré bactériologiquement le sang foetal et le liquide amniotique pour corréliser l'évolution de la grossesse à l'état infectieux du fœtus (Carroll et Nicolaidis, 1995). Quand il existe une bactériémie foetale, l'accouchement se produit spontanément dans les 5 jours. Quand le sang et le liquide amniotique sont stériles, la grossesse peut se prolonger parfois jusqu'au terme, avec des prélèvements bactériologiques stériles à la naissance. Ces observations confirment bien l'hypothèse de l'infection comme *primum movens* de la rupture prématurée des membranes.

L'infection intra-utérine stimule, directement ou par l'intermédiaire de la réponse immunitaire (cytokines), la synthèse des prostaglandines. De nombreuses études *in vitro* ont démontré que plusieurs micro-organismes sont capables d'entraîner la sécrétion de phospholipases, et donc de prostaglandines, par les cellules amniotiques en culture. Cette synthèse est également stimulée par de nombreuses endotoxines. La production de prostaglandines par les membranes est maximale après un accouchement avec chorio-amnionite. Les cytokines (interleukines 1, 6 et 8) produites en réponse à l'inflammation, conduisent à la production abondante d'acide arachidonique, activent la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase responsables de la synthèse de prostanoïdes qui induisent le travail (Bennett et coll., 1987). La colonisation bactérienne du liquide amniotique et/ou le travail prématuré ont été associés à des concentrations élevées de prostaglandines, de leukotriènes et de divers médiateurs de l'inflammation. Les concentrations les plus élevées sont obtenues quand l'infection et le travail prématuré coexistent.

Détection de l'infection

Dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes, les cultures de liquide amniotique obtenu par amniocentèse sont positives dans environ un cas sur dix. Lorsqu'il y a rupture des membranes, les cultures de liquide sont positives une fois sur trois, voire plus si la recherche de mycoplasmes est également effectuée. Une méta-analyse réalisée par Carroll et coll. (1996b) montre que sur 751 prélèvements réalisés dans un contexte de menace d'accouchement prématuré à membranes intactes, 14 % des cultures étaient positives ; ce taux montait à 36 % dans l'étude de 522 prélèvements réalisés dans un contexte de rupture de membranes.

Le taux de chorio-amniotites histologiques dans les ruptures de membranes atteint 50 %. Ce chiffre est inversement corrélé à l'âge gestationnel lors de la rupture. On peut dire que les cultures de liquide amniotique sous-estiment probablement la réalité infectieuse de la rupture des membranes, même s'il existe des aspects histologiques de chorio-amniotite à cultures placentaires négatives.

Le diagnostic de l'infection par culture du liquide amniotique et du sang foetal pose le problème du délai de réponse (2 jours), qui est trop long pour la mise en place d'une thérapeutique adéquate. De nombreux travaux se sont donc attachés à valider des tests rapides. La coloration de Gram sur le liquide amniotique a une sensibilité élevée (60 à 80 %), si l'on exclut les infections à mycoplasmes, et un taux acceptable de faux-positifs (3 à 5 %) dans la prédiction de l'infection aérobie ou ananérobie. Malheureusement, elle ne permet pas d'identifier les mycoplasmes et sa sensibilité réelle (toutes infections intra-utérines confondues) est de 24 à 50 %. La numération leucocytaire dans le liquide amniotique ne fournit pas une information utilisable en pratique, du fait d'une sensibilité inférieure à 25 %, même si le taux de faux-positifs est inférieur à 5 %.

La concentration amniotique de glucose décroît progressivement au cours de la grossesse normale. De nombreux micro-organismes consomment du glucose et l'infection amniotique se traduit donc par une diminution du taux de glucose intra-amniotique. Les mycoplasmes n'utilisant pas le glucose, le dosage de la concentration en glucose présente donc une sensibilité relativement faible (30 à 70 %). De plus, son taux de faux positifs, élevé, se situe entre 30 et 50 %.

D'autres tests rapides ont été proposés, tels que l'activité leucocyte-estérase, la chromatographie biphasique, la mesure du taux de fibronectine ou de l'activité α 1-antitrypsine. Des études sont en cours sur le dosage des cytokines dans les sécrétions cervico-vaginales. Aucun de ces tests ne présente une pertinence suffisante pour être utilisé en routine en clinique humaine. De même, les paramètres hématologiques du foetus obtenus par cordocentèse ne fournissent pas d'informations régulièrement fiables.

Des travaux ont cherché à prédire l'infection foetale par des moyens non invasifs. Ces méthodes appliquées à la mère, telles la tachycardie, la fièvre, la mesure de la protéine C-réactive et la leucocytose, ont donné des résultats très disparates. La définition très variable de la chorio-amniotite explique en partie ces disparités. En effet, le diagnostic utilise selon les auteurs des associations variables entre la pyrexie maternelle, la tachycardie, la leucocytose, la tension utérine, les pertes vaginales et la tachycardie foetale. De plus, la chorio-amniotite clinique peut être une manifestation tardive de l'infection. Comme la chorio-amniotite histologique est définie sur des critères inflammatoires qui peuvent varier d'un auteur à l'autre, on comprend que la comparaison entre culture du placenta et histologie des membranes montre des discordances importantes : dans un tiers des cas, la culture des placentas présentant

une chorio-amnionite histologique est négative. Par ailleurs, un tiers des membranes infectées ne montrent aucun signe d'inflammation.

La chorio-amnionite histologique étant à la fois un signe peu spécifique et peu sensible de l'infection intra-utérine, il n'est pas surprenant de constater que les études qui ont comparé les signes maternels d'infection à l'existence d'une chorio-amnionite histologique aient montré des taux de faux-positifs variant de 3 % à 62 %.

Le diagnostic de l'infection intra-utérine est finalement réalisé au mieux grâce au développement de tests rapides tels que la coloration de Gram sur le liquide amniotique et la numération leucocytaire sur le sang fœtal. Ces tests, qui nécessitent un prélèvement invasif, a conduit de nombreuses équipes à comparer le risque de ces prélèvements et celui d'un traitement antibiotique systématique, au moins dans le cadre de la rupture prématurée des membranes. Cette attitude est renforcée par le fait que dans la plupart des menaces d'accouchement prématuré, l'infection est souvent infraclinique, ne donnant aucun signe maternel ou fœtal. De même, les cultures vaginales ne donnent pas une prédiction correcte de l'infection intra-utérine et ont un taux élevé de faux-positifs. Enfin, la perfusion placentaire au cours de l'infection reste normale, et les méthodes qui l'explorent ne permettent donc pas de détecter une infection coexistante avec la menace d'accouchement.

Antibiothérapie

Si une présence anormalement élevée de germes bactériens dans le vagin est considérée comme un facteur de risque du travail prématuré, de la rupture prématurée des membranes et de l'accouchement prématuré, l'infection ne constitue pas, à elle seule, un bon facteur pronostique. Ainsi, une controverse s'est développée sur l'opportunité de traiter par antibiothérapie systématique :

- l'ensemble des infections vaginales détectées précocement (Joesoef et coll., 1995 ; Klebanoff et coll., 1995 ; Mc Gregor et coll., 1995) ;
- l'ensemble des femmes présentant un travail prématuré avec des membranes intactes (Romero et coll., 1993b ; Gordon et coll., 1995) ;
- les femmes chez qui le risque de prématurité est associé à une vaginose (Hauth et coll., 1995).

Il faut noter que les germes incriminés sont extrêmement divers, que leur capacité à libérer des enzymes protéolytiques, dont la PLA₂ semble très variable, qu'ils diffèrent le plus souvent selon la population étudiée (où certaines associations de germes apparaissent plus redoutables que d'autres), et que tous ne sont pas sensibles aux antibiotiques couramment utilisés (ampicilline, erythromycine...) (Mc Donald et coll., 1991 ; Hillier et coll., 1995).

Les études randomisées sur l'utilisation des antibiotiques dans la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes n'ont montré aucun bénéfice en terme d'incidence de la chorio-amnionite, de l'endométrite ou du

sepsis néonatal (tableau 4.III). Il y a cependant une augmentation significative de la période de latence entre l'apparition de la symptomatologie fonctionnelle et l'accouchement. Dans les études qui retrouvent cette augmentation de la période de latence, le temps moyen gagné in utero a été de 10 jours.

Tableau 4.III : Efficacité de l'antibiothérapie sur la réduction de la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes

		Nombre de femmes	Taux d'accouchements prématurés (%)	
			Antibiothérapie	Témoin non traité
McGregor (1986)	érythromycine	17	13	67 ¹
Newton (1989)	ampi + érythro	96	38	44
Morales (1988)	ampi + érythro	150	62	85 ¹
Newton (1991)	ampicilline	86	54	63
McGregor (1991)	clindamycine	103	62	62
Romero (1993)	ampi + érythro	277	53	51
Total		729	53	60

¹ : p<0,05 ; ampi : ampicilline ; érythro : érythromycine.

Le bénéfice de la prescription d'une antibiothérapie pour retarder l'accouchement dans la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes doit être exploré plus avant. L'association ampicilline + métronidazole semble être la voie la plus intéressante, au moins sur un plan théorique.

Lors d'une rupture prématurée des membranes, le but de l'antibiothérapie est de traiter une infection occulte pour réduire les complications maternelles et fœtales et interrompre la chaîne des mécanismes qui aboutissent à l'expulsion du fœtus. L'antibiothérapie ne semble pas destinée à empêcher l'infection ascendante, qui se produit probablement de façon assez rare lorsque la rupture des membranes n'est pas liée à une infection préalable.

Un danger potentiel de l'utilisation des antibiotiques dans la rupture prématurée des membranes est représenté par la constitution de résistances bactériologiques. Bien qu'il y ait quelques publications sur des infections néonatales à germes résistants après antibiothérapie pour rupture prématurée des membranes, il n'est toutefois pas certain que l'utilisation des antibiotiques en soit responsable (Mc Duffie et coll., 1993).

Quelques études sur l'utilisation d'antibiotiques (clindamycine, ampicilline, cefoxitine, gentamicine) pendant le travail pour chorio-amnionite, ont montré des taux mesurables de ces molécules dans le cordon à la naissance ainsi que dans les membranes (Gilstrap, 1988). Dans les études utilisant l'amniocentèse en cas de rupture prématurée des membranes, les taux de cefuroxime atteints dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon à la naissance sont thérapeutiques (De Leeuw, 1993).

Tableau 4.IV : Efficacité de l'antibiothérapie sur la réduction de la chorio-amnionite, de l'endométrite et du sepsis du nouveau-né, dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes rompues.

	Nombre de femmes	Chorio-amnionite (Odds ratio)	Endométrite (Odds ratio)	Sepsis du nouveau-né (Odds ratio)
Dunlop (1986)	48	0,67 - 1,99	-	0,82 - 24,20
Amon (1988)	82	0,54 - 4,80	0,43 - 5,47	0,02 - 0,85
Johnston (1990)	85	0,07 - 0,60	0,15 - 0,89	0,22 - 17,90
Mc Gregor (1991)	55	0,45 - 2,90	-	-
Christmas (1992)	94	0,62 - 4,57	0,05 - 2,33	0,23 - 19,20
Mercer (1992)	220	0,42 - 1,69	0,36 - 3,17	0,45 - 2,18
Lockwood (1993)	72	-	-	0,13 - 3,00
Owen (1993)	117	0,29 - 0,82	0,11 - 1,21	0,08 - 1,35
Ernest (1994)	144	0,07 - 0,75	0,05 - 3,26	-
Total	917	0,54 - 1,06	0,38 - 0,96	0,42 - 1,11

Tableau 4.V : Efficacité de l'antibiothérapie sur la prolongation de la grossesse.

			Prolongation de grossesses (%)	
			Antibiothérapie	Témoin non traité
Amon (1988)	+ de 2 j après randomisation	ampicilline	70	44
Johnston (1990)	+ de 6 j après randomisation	mezlocilline	45	18
Christmas (1992)	+ de 6 j après admission	ampi + genta	42	15
Mercer (1992)	+ de 6 j après randomisation	érythromycine	27	18
			Prolongation de grossesses (jours)	
Lockwood (1993)	nb de j depuis rupture	piperacilline	11	6
Owen (1993)	nb de j depuis rupture	ampicilline	12	7
Ernest (1994)	nb de j depuis rupture	benzylpéni	4	3
Mc Gregor (1991)	nb de j depuis randomisation	érythromycine	8	2

j : jours ; ampi : ampicilline ; genta : gentamicine ; benzylpéni : benzylpénicilline.

Les études randomisées sur l'utilisation des antibiotiques ont montré une petite réduction dans le taux d'endométrite post-partum, mais pas de gain évident sur la chorio-amnionite clinique, ni sur le sepsis néonatal. L'absence de différences significatives entre les populations traitées et non traitées pourrait en partie résulter de la faible taille des échantillons, et de l'effet de

dilution qu'entraîne l'inclusion de toutes les femmes ayant une rupture prématurée des membranes, sans sélection de celles qui présentent une infection concomitante (tableau 4.IV).

Quoiqu'il en soit, la plupart des études ont montré une prolongation significative de la grossesse sous antibiotiques, pouvant permettre de faire bénéficier les femmes d'une corticothérapie bénéfique au prématuré (tableau 4.V).

En conclusion, la part de l'infection dans l'accouchement prématuré est grande, surtout quand celui-ci se fait dans le cadre d'une rupture prématurée des membranes. Le mécanisme qui relie l'infection à l'initiation de la parturition implique la cascade des cytokines et peut donc avoir, en soi, des conséquences sur le devenir néonatal.

Il est souvent très difficile de détecter avec une promptitude suffisante l'étiologie infectieuse d'un accouchement prématuré ou d'une rupture des membranes. L'état actuel des connaissances amène certaines équipes à prélever du liquide amniotique dans ce contexte, mais la pertinence des tests disponibles sur le liquide amniotique et l'invasivité du geste peuvent faire discuter l'intérêt d'une telle démarche dont le bénéfice pour la patiente et le fœtus n'a pas été prouvé.

S'il n'y a, pour l'instant, aucun argument à donner des antibiotiques à une femme qui a une menace d'accouchement prématuré à membranes intactes, sauf raison spécifique clinique, en revanche, l'expérience collective internationale légitime l'antibiothérapie systématique en cas de rupture prématurée des membranes. Toutefois, les avis sont divergents sur les posologies à administrer. La recherche des germes doit être réalisée préalablement à l'antibiothérapie, tant dans les voies génitales qu'au niveau urinaire.

Un grand domaine de recherches prospectives reste ouvert sur l'intérêt de l'antibiothérapie dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes et sur l'efficacité d'un dépistage de la vaginose au 6^{ème} mois, dans le but de prévenir une contamination ascendante du pôle inférieur de l'œuf. Sur le plan de la formation des médecins et des sages-femmes qui suivent les grossesses, il semble intéressant d'attirer l'attention sur les conséquences des bactériuries dont le traitement approprié est susceptible de modifier le pronostic de la grossesse.

Enfin, le débat sur la pertinence du toucher vaginal pour détecter la menace d'accouchement prématuré s'amplifie encore par le fait que son innocuité sur le plan infectieux n'est pas prouvée.

BIBLIOGRAPHIE

ALGER LS, LOVCHIK JC, HEBEL JR, BLACKMON LR, CRENSHAW MC. The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, and Group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 159 : 397-404

- AMON E, LEWIS SV, SIBAI BM, VILLAR MA, ARHEART KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes : a prospective randomised study. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 539-543
- BENNETT PR, ROSE MP, MYATT L, ELDER MG. Preterm labour : stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 649-655
- BROWN CL, LUDWICZAK MH, BLANCO JD, HIRSCH CE. Cervical dilatation : accuracy of visual and digital examinations. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 215-216
- BRUMFITT W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int* 1975, **8** : 113-119
- CAMPBELL BA, NEWMAN RB, STRAMM SL. Uterine activity after premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 422-425
- CAREY JC, YAFFE SJ, CATZ C. The vaginal infections and prematurity study : an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1993, **36** : 809-820
- CAROY JC, BLACKWELDER WC, NUGENT RP, MATTESON MA, RAO AV, ESCHENBACH DA et coll. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **164** : 728-733.
- CARROLL SG, NICOLAIDES KH. Fetal haematological response to intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Fetal Diag Ther* 1995, **10** : 279-285
- CARROLL SG, PAPAIOANNOU S, DAVIES ET, NICOLAIDES KH. Maternal assessment in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Fetal Diag Ther* 1995, **10** : 290-296
- CARROLL SG, PAPAIOANNOU S, NTUMAZAH IL, PHILPOTT-HOWARD J, NICOLAIDES KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996a, **103** : 54-59
- CARROLL SG, SEBIRE NJ, NICOLAIDES KH. Preterm prelabour amniorrhexis. In : *Frontiers in fetal medicine series*. Parthenon Publishing. Londres 1996b, 170.
- CASSELL GH, WAITES KB, WATSON HL, CROUSE DT, HARAWAWA R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection : Role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993, **6** : 69-87
- CHAMBERS S, PONS JC, RICHARD A, CHIESA M, BOUYER J, PAPIERNIK E. Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol* 1991, **38** : 103-108
- CHRISTMAS JT, COX SM, ANDREWS W, DAX J, LEVENO KJ, GILSTRAP LC. Expectant management of preterm ruptured membranes : effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 759-762

COULTRIP LL, GROSSMAN JH. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 1231-1242

COX SM, BOHMAN VR, SHERMAN ML, LEVENO KJ. Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 206-210

DE LEEUW J, ROUMEN FJME, BOUCKAORT PXJM, CREMERS HMHG, VREE TB. Achievement of therapeutic concentrations of cefuroxime in early preterm gestations with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 255-260

DIXON HG, BRANT HA. The significance of bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1967, **1** : 19-20

DUNLOW SG, DUFF P. Microbiology of the lower genital tract and amniotic fluid in asymptomatic preterm patients with intact membranes and moderate to advanced degrees of cervical effacement and dilation. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 235-238

EGARTER C, LEITICH H, KARAS H, WIESER F, HUSSLEIN P, KAIDER A, SCHEMPER M. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity : a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 589-597

EKWO EE, GOSSELINK CA, MOAWAD A. Previous pregnancy outcomes and subsequent risk of preterm rupture of amniotic sac membranes. *Br J Obstet Gynecol* 1993, **100** : 536-541

ELDER HA, SANTAMARINA BAG, SMITH S, KASS EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy : the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971, **111** : 441-457

ERNEST JM, GIVNER LB. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 516-521

ESCHENBACH DA, NUGENT RP, RAO AV, COTCH MF, GIBBS RS, LIPSCOMB KA, MARTIN DH et coll. A randomised, placebo controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **64** : 734-742

FARB HF, ARNESEN M, GEISTLER P, KNOX E. C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labour. *Obstet Gynecol* 1983, **62** : 49-51

GAUTHIER DW, MEYER WJ, BIENIARZ A. Correlation of amniotic fluid glucose concentration and intra-amniotic infection in patients with preterm labour or premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 1150-1161

GIBBS RS, DINSMOOR MJ, NEWTON ER, RAMAMURTHY RS. A randomised trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988, **72** : 823-827

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

GILSTRAP LC, BAWDON RE, BURRIS J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood, and placental membranes in chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1988a, **72** : 124-125

GILSTRAP LC, LEVENO KJ, COX S, BURRIS JS, MASHBURN M, ROSENFELD CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis : impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988b, **159** : 579-583

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

GREIG PC, ERNEST JM, TEOT L, ERIKSON M, TALLEY R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histological chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labour with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1035-1044

GUZICK DS, WINN K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985, **65** : 11-15

HARGER JH, HSING AW, TUOMALA RE, GIBBS RS, MEAD PB, ESCHENBACH DA, KNOX GE, POLK BF. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes : A multicenter case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 130-137

HARRISON RF, HURLEY R, de LOUVOIS J. Genital mycoplasmas and birth weight in offspring of primigravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1979, **133** : 201-203

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

HAY PE, LAMONT RF, TAYLOR-ROBINSON D, MORGAN DJ, ISON C, PEARSON J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J* 1994, **308** : 295-298

HEDDLESTON L, MC DUFFIE RS, GIBBS RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy : Intervention with indomethacin and delayed ampicillin - sulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 708- 712

HEFFNER W, SHERMAN CB, SPEIZER FE, WEISS ST. Clinical and environmental predictors of preterm labour. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 750-757

HILLIER SL, KROHN MA, NUGENT RP, GIBBS RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 938-944

HILLIER SL, MANIUS J, KROHN M, KIVIAT N, HOLMES KK, ESCHENBACH DA. A case control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Eng J Med* 1988, **319** : 972-978

HILLIER SL, WITKIN SS, KROHN MA, WATTS DH, KIVIAT NB, ESCHENBACH DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 941-948

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

ISMAIL MA, SALTI GI, BLOCK BS, MOAWAD AH. The effect of filtration of amniotic fluid on the growth of *Chlamydia trachomatis* and *Escherichia coli*. *Am J Perinatol* 1991, **8** : 50-52

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

JESCEF 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

JOHNSTON MM, SANCHEZ-RAMOS L, VAUGHN AJ, TODD MW, BENRUBI GL. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes : A randomised, prospective, double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 743-747

KASS EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Inter Med* 1962, **56** : 46-53

KATZ VL, MOOS MK, CEFALO RC, THORP JM, BOWES WA, WELLS SD. Group B streptococci : Results of a protocol of antepartum screening and intrapartum treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 521 -526

KINCAID-SMITH P, BULLEN M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965, **1** : 395-399

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

KRISTIANSSON P, SVARDSUDD K, VONSCHOULTZ B, WRAMSBY H. Supraphysiological serum relaxin concentration during pregnancy achieved by in-vitro-fertilization is strongly correlated to the number of growing follicles in the treatment cycle. *Hum Reprod* 1996, **11**, 2036-2040

- KURKI T, SIVONEN A, RENKONEN O, SAVIA E, YLIKORKALA O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 173-177
- LAMEIER LN, KATZ VL. Amnio-infusion : a review. *Obstet Gynecol Surv* 1993, **12** : 829-836
- LAMONT RF, ANTHONY F, MYATT L, BOOTH L, FURR PM, TAYLOR-ROBINSON D. Production of prostaglandin E2 by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **162** : 819-825
- LAYTON R. Infection of the urinary tract in pregnancy : an investigation of a new routine antenatal care. *Br J Obstet Gynecol* 1964, **71** : 927-933
- LEBLANC AL, MC GANITY WJ. The impact of bacteriuria in pregnancy. A survey of 1 300 pregnant patients. *Biol Med* 1964, **22** : 336-347
- LEWIS DF, MAJOR CA, TOWERS CV, ASRAT T, HARDING JA, GARITE TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 630-634
- LITTLE PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966, **11** : 925-928
- LOCKWOOD CJ, SENYEI AE, DISCHE MR, CASAL D, SHAH KD, THUNG SN et coll. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Eng J Med* 1991, **325** : 669-674
- LOCKWOOD CJ, WEIN R, LAPINSKI R, CASAL D, BERKOWITZ G, ALVAREZ M, BERKOWITZ RL. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts delivery in an inner city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993a, **169** : 798-804
- LOCKWOOD CJ, COSTIGAN K, GHIDINI A, WEIN R, CHIEN D, BROWN BL, ALVAREZ M, CETRULO CL. Double blind, placebo controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993b, **169** : 970-976
- LOPEZ-BERNAL A, HANSELL DJ, KHONG TY, KEELING JW, TURNBULL AC. Prostaglandin E production by the fetal membranes in unexplained preterm labour associated with chorioamnionitis. *Br J Obstet Gynecol* 1989, **96** : 1133-1139
- MAJOR CA, KITZMILLER JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 838-844
- MAXWELL GL, WATSON WJ. Preterm premature rupture of membranes : results of expectant management in patients with cervical cultures positive for group B streptococcus or *Neisseria gonorrhoeae*. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 945-949

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 DONALD HM, O'LOUGHLIN JA, JOLLEY P, VIGNESWARAN R, MC DONALD PJ. Prenatal microbial risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992, **99** : 190-196

MC DUFFIE RS, MC GREGOR JA, GIBBS RS. Adverse perinatal outcome and resistant enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993, **82** : 487-489

MC GREGOR JA, FRENCH JL, RELLER LB, TODD JK, MAKOWSKI EL. Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labour : Results of a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1986, **154** : 98-103

MC GREGOR JA, SCHOONMAKER JM, LUNT BD, LAWELLIN DW. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. *Obstet Gynecol* 1990, **76** : 124-127

MC GREGOR JA, FRENCH JL, SEO K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labour : results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991a, **165** : 867-875

MC GREGOR JA, FRENCH JL, 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* 1991b, **165** : 632-640

MC GREGOR JA, FRENCH JL, JONES W, MILLIGAN K, MC KINNEY PJ, PATTERSON E, PARKER R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase : Results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 1048-1060

MC GREGOR JA, FRENCH JL, PARKER R, DRAPER D, PATTERSON E, JONES W, THORSGARD K, MC FEE J. 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 KENZIE H, DONNET ML, HOWIE PW, PATEL NB, BENVIE DT. Risk of preterm delivery in pregnant women with group B streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B streptococcal and *E. coli* antigens. *Br J Obstet Gynecol* 1994, **101** : 107-113

MERCER BM, MORETTI ML, PREVOST RR, SIBAI BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes : A prospective, randomised trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 794-802

MILWIDSKY A, FINCI-YEHESKEL Z, MAYER M. Direct inhibition of proteases and cervical plasminogen activator by antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 606-612

- MINKOFF H, GRUNEBaum AN, SCHWARZ RH, FELDMAN J, CUMMINGS M, CROMBLEHOLME W et coll. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes : A prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **150** : 965-972
- MITCHELL MD, EDWIN SS, LUNDIN-SCHILLER S, SILVER RM, SMOTKIN D, TRAUTMAN MS. Mechanism of interleukin-1 beta stimulation of human amnion prostaglandin biosynthesis : mediation via a novel inducible cyclooxygenase. *Placenta* 1993, **14** : 615-625
- MITTENDORF R, WILLIAMS MA, KASS EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992, **14** : 27-32
- MORALES WJ, ANGEL GL, O'BRIEN WF, KNUPPEL RA, FINAZZO M. A randomised study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labour. *Obstet Gynecol* 1988, **72** : 829-833
- MORALES WJ, TALLEY T. Premature rupture of membranes at 25 weeks : A management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 503-507
- MORETTI M, SIBAI BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 390-396
- MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomised Trial of Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynecol* 1993, **100** : 516-523
- MUELLER-HEUBACH E, RUBINSTEIN DN, SCHWARZ SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990, **75** : 622-626
- NAZIR MA, PANKUCH GA, BOTTI JJ, APPELBAUM PC. Antibacterial activity of amniotic fluid in the early third trimester. Its association with preterm labour and delivery. *Am J Perinatol* 1987, **4** : 59-62
- NEWTON ER, CLARK M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1988, **71** : 198-202
- NEWTON ER, SHIELDS L, RIDGWAY LE, BERKUS MD, ELLIOT BD. Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labour : A randomised double blind clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 1753-1759
- NORMAN K, PATTINSON RC, DE SOUZA J, DE JONG P, MOLLER G, KIRSTEN G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour : a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1994, **101** : 404-408
- O'BRIEN WF, KNUPPEL RA, MORALES WJ, ANGEL JL, TORRES CT. Amniotic fluid alpha 1-antitrypsin concentration in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **162** : 756-759

OGITA S, IMANAKA M, MATSUMOTO M, OKA T, SUGAWA T. Transcervical amnioinfusion of antibiotics : A basic study for managing premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **158** : 23-27

OWEN J, GROOME LJ, HAUTH JC. Randomised trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 976-981

PATRICK MJ. Influence of maternal renal infection on the fetus and infant. *Arch Dis Child* 1967, **42** : 208-213

QUINN PA, BUTANY J, TAYLOR J, HANNAH W. Chorioamnionitis : its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 379-387

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

ROBERTSON JG, LIVINGSTONE JRB, ISDALE MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1968, **75** : 59-65

ROMEM Y, ARTAL R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **150** : 546-550

ROMERO R, SHAMMA F, AVILA C, JIMENEZ C, CALLAHAN R, NORES J, MAZOR M, BREKUS CA, HOBBS JC. Infection and labour. VI. Prevalence, microbiology and clinical significance of intramniotic infection in twin gestations with preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 757-761

ROMERO R, QUINTERO R, NORES J, AVILA C, MAZOR M, HANAOKA S, HAGAY Z, MERCHANT L, HOBBS JC. Amniotic fluid white blood cell count : A rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 821-830

ROMERO R, SALAFIA CM, ATHANASSIADIS AP, HANAOKA S, MAZOR M, SEPUIVEDA W, BRACKEN MB. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 1992a, **166** : 1382-1388

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

ROMERO R, YOON BH, MAZOR M, GOMEZ R, GONZALEZ R, DIAMOND MP, BAUMANN P et coll. 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 premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993a, **169** : 839-851

- ROMERO R, SIBAI B, CARITIS S, PAUL R, DEPP R, ROSEN M, KLEBANOFF M, SABO V et coll. Antibiotic treatment of preterm labour with intact membranes : A multicenter, randomised, double-blinded, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993b, **169** : 764-774
- ROUSSIS P, ROSEMOND RL, GLASS C, BCEHM FH. Preterm premature rupture of membranes : Detection of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 1099-1104
- RUSH RW, ISAACS S, MC PHERSON K, JONES L, CHALMERS L, GRANT A. A randomised controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1984, **91** : 724-730
- SEIDMAN DS, BEN-RAFAEL Z, BIDER D, RECABI K, MASHIACH S. The role of cervical cerclage in the management of uterine anomalies. *Surg Gynecol Obstet* 1991, **173** : 384-386
- SEO K, MC GREGOR JA, FRENCH JL. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992, **79** : 75-80
- SILVER HM, SPERLING RS, ST CLAIR PJ, GIBBS RS. Evidence relating bacterial vaginosis to intramniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 808-812
- SKOLL MA, MORETTI ML, SIBAI BM. The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients in preterm labour with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 813-816
- TAYLOR J, GARITE TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984, **64** : 615-620
- THOMPSON PJ, GREENOUGH A, GAMSU HR, NICOLAIDES KH, PHILPOTT-HOWARD J. Congenital bacterial sepsis in very preterm infants. *J Med Microbiol* 1992, **36** : 1-4
- TOTH M, WITKIN SS, LEDGER W, THALER H. The role of infection in the aetiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988, **71** : 723-726
- TOWERS CV, LEWIS DF, ASRAT T, GARDNER K, PERLOW JH. The effect of colonization with group B streptococci on the latency phase of patients with preterm PROM. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1139-1143
- VINTZILEOS AM, CAMPBELL WA, NOCHIMSON DJ, WEINBAUM PJ, ESCOTO DT, MIROCHNICK MH. Qualitative amniotic fluid volume versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986, **67** : 579-583
- WALSH SW. 5 hydroxyeicososaturated tetraenoic acid, leukotriene C4 and prostaglandin F2 alpha in amniotic fluid before and during term and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 1352-1360

WATTS DH, KROHN MA, HILLIER SL, ESCENBACH DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labour. *Obstet Gynecol* 1992, **79** : 351 -357

WINKLER M, BAUMANN L, RUCKHABERLE KE, SCHILLER EM. Erythromycin therapy for subclinical intrauterine infection in threatened preterm delivery - a preliminary report. *J Perinatal Med* 1988, **16** : 253-254

ZLATNIK FJ, GELLHAUS TM, BENDA JA, KOONTZ FP, BURMEISTER LF. Histologic chorioamnionitis, microbial infection and prematurity. *Obstet Gynecol* 1990, **76** : 355-359