

Développement de nomogrammes permettant de prédire l'issue obstétricale des patientes transférées pour rupture prématurée des membranes en maternité de type III

Olivia Henry

▶ **To cite this version:**

Olivia Henry. Développement de nomogrammes permettant de prédire l'issue obstétricale des patientes transférées pour rupture prématurée des membranes en maternité de type III. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01224542

HAL Id: dumas-01224542

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01224542

Submitted on 16 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DES ANTILLES
ANNÉE 2015

FACULTÉ DE MÉDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
2015AGUY0881

Développement de nomogrammes permettant de prédire l'issue obstétricale des patientes transférées pour rupture prématurée des membranes en maternité de type III

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le22 octobre 2015

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

HENRY Olivia

Membres du jury : Monsieur leProfesseur Eustase JANKY, Président

Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Monsieur le Professeur Philippe KADHEL

Monsieur le Docteur Mickaël ALLOUCHE, Directeur de Thèse

UNIVERSITÉ DES ANTILLES ET DE LA GUYANE

****

****

FACULTÉ DE MÉDECINE HYACINTHE BASTARAUD

***

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI	**Médecine interne** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Bruno HOEN	**Maladies Infectieuses** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
Pascal BLANCHET	**Chirurgie Urologique** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	**Dermatologie** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	**Ophtalmologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO	**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
Georges JEAN-BAPTISTE	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
François ROQUES	**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean ROUDIE	**Chirurgie Digestive** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01

Jean-Louis ROUVILLAIN — **ChirurgieOrthopédique**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 28

André WARTER — **Anatomopathologie**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 23 50

André CABIE — **Maladies Infectieuses**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE — **Neurologie**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE — **Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 24 11

Philippe DABADIE — **Anesthésiologie/Réanimation**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 96 89 11 82

Maryvonne DUEYMES-BODENES — **Immunologie**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 24 24

Régis DUVAUFERRIER — **Radiologie et imagerie Médicale**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 21 84

Annie LANNUZEL — **Neurologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL — **Psychiatrie Adulte**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER — **Epidémiologie**
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 93 50 24

Guillaume THIERY — **Réanimation**
CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR — **Parasitologie et Infectiologue**
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE — **Anatomie Cytologie Pathologique**
CHU de FORT DE FRANCE
Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL — **Gynécologie-Obstétrique**
CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Professeurs des Universités Associés

Jeannie HELENE-PELAGE — **Médecine Générale**
Cabinet libéral au Gosier
Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

Karim FARID — **Médecine Nucléaire**
CHU de FORT- DE - FRANCE

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christophe DELIGNY — **Gériatrie et biologie du vieillissement**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 55

Jocelyn INAMO — **Cardiologie**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Franciane GANE-TROPLENT — **Médecine générale**
Cabinet libéral les Abymes
Tel : 05 90 20 39 37

Fritz-Line VELAYOUDOM épse CEPHISE — **Endocrinologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH — **Nutrition**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 00

Sébastien BREUREC — **Bactériologie &Vénérologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 12 80

Narcisse ELENGA — **Pédiatrie**
CH de CAYENNE

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

Rémi EYRAUD — **Urologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

Lauren BRUNIER-AGOT — **Rhumatologie**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 23 52

Xavier BOUILLOUX — **ChirurgieOrthopédique et Traumatologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 14 66

Philippe CARRERE — **Médecin Générale**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 06 90 99 99 11

Cédric Sandy PIERRE — **ORL**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

Pierre CARRET — **Orthopédie**
CHU de FORT –DE- FRANCE
Tel : 05 90 55 22 28

Julie SAMBOURG — **Dermatologie – Maladies Infectieuses**
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 53 59

Katlyne POLOMAT — **Médecine interne**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 55

Teddy TOTO — **Gynécologie Obstétrique**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 17 90

Laurent BRUREAU — **Urologie**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

JACQUES-ROUSSEAU Natacha — **Anesthésiologie/Réanimation**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 96 89 11 82

GUILLE Jéremy — **ORL**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

BLETTERY Marie — **Rhumatologie 5D**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

SCHOELL Thibaut — **Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

ROUX Guillaume — **Parasitologie**
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 54 05 - Fax : 05 94 39 53 09

Professeurs EMERITES

Bernard CARME — **Parasitologie**

CHARLES-NICOLAS Aimé — **Psychiatrie Adulte**

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Eustase JANKY

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Vous me faites l'honneur de présider aujourd'hui.

Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de cette fabuleuse et exigeante spécialité qu'est la Gynécologie Obstétrique.

J'espère que ce travail est à la hauteur de vos espérances.

Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Vous m'avez fait découvrir l'obstétrique à la toulousaine.

Merci pour tous ces merveilleux conseils et les consultations qui sont pleines de surprises en maladies orphelines et autres !

Je reste émerveillée par la magie de vos spatules.

Monsieur le Professeur Philippe KADHEL

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Vous avez si gentiment accepté d'être à mes côtés ce jour.

Merci pour la qualité de votre enseignement aux cours de D.E.S.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail

Monsieur le Docteur Mickaël ALLOUCHE

Praticien hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Incroyable, tu as toujours le temps pour les autres !

Merci de ton aide précieuse, du choix de ce sujet et de ton soutien !

Je dois tout à ta rigueur légendaire et à ton perfectionnisme.

Je te remercie infiniment d'avoir accepté d'être mon Directeur de thèse.

Aux médecins,

Aux DocteursJean-Luc VOLUMÉNIE et Danielle SAINTE ROSE, vous m'avez donné le goût pour cette spécialité. J'apprécie votre humour et votre humanité.

Au Professeur Christophe VAYSSIÈRE, pour cette découverte de l'échographie, pour cette vision différente et audacieuse de la médecine.

Yann et Gégé, merci pour vos dons de pédagogues dans l'art de la chirurgie.

Nathalie, tout ce que tu as fait pour moi est inestimable. J'adore travailler avec toi, tu es passionnante.

Marius, j'espère que ton mur de « unes » continuera à se remplir.

Aux DocteursLouis JEFFRY, Daniel LE CAM et Akua CODJO, de me permettre de rendre le passage d'interne à assistante moins difficile.

Au Docteur Charles VANGEENDERHUYSEN, d'avoir été un merveilleux directeur de mémoire tout en m'apprenant à écrire comme Balzac, j'espère ne pas vous décevoir.

Marion, merci de me pousser et de me forcer à être toujours plus exigeante.

À tous mes co-internes,

Lucie, merci pour ta bonne humeur et tes codes sans lesquels je n'aurais pas pu faire ce travail.

Maïté, merci d'avoir toujours quelque chose à raconter, de ne jamais savoir te taire et d'avoir un avis sur tout, ne change surtout pas ! Je suis ravie de clore cette internat à tes côtés !

Aux amis de promo,

Hassan, Florie et Clément, Aurélien et Camille, Léa et Leila

Aux sages-femmes,

En particulier celles de Saint Martin qui m'ont impressionnée par leur professionnalisme et leur bonne humeur. Vous êtes épatantes !

Aux secrétaires,

Marie Danielle, toujours là pour aider tout le monde, merci de toutes tes précieuses connaissances.

Julie, ma thèse a pu voir le jour grâce à tes talents d'archivage! Ravie de pouvoir revenir travailler avec toi.

À mes amies,

Aloïse, Adeline, Camille, Céline, Clémence, la CSI est désormais loin dernière nous, je suis heureuse que nos liens soient toujours aussi forts malgré la distance et les différents chemins que nous prenons.

Astrid, Charlotte, Marie, Marjorie, depuis les bancs de la P1 notre amitié s'est construite et continue d'évoluer ! A nos weekends, vacances et beaux moments partagés ensemble ! À nos filles !!

Anaïs, pour ta légèreté et ton humour décapant quelques soient les circonstances ! Après Basse Terre et SXM, partons dans le Sud-Ouest !

Florence, Chloé, mes amies d'enfance et de toujours.

À ma famille,

À ma belle-famille, vous êtes depuis quelques temps devenus « famille », je m'en réjouis.

À mes grands-parents,j'ai pu grandir grâce à vous par le jeu, la culture, la plage, les repas tardifs, l'Île Tudy et tous ces beaux moments où nous sommes ensemble.

À ma grand-mère, j'aurais aimé qu'elle puisse être là, merci pour ta joie, ta franchise et ta douceur. Je garde en souvenir ces histoires que tu nous racontais petits dans ton lit, tes meringues-crème de marron et les glaces au goûter.

À mes cousins et cousines, oncles et tantes,

Un grand merci à Jérémie, Karine, Léo, Martin, Anton, votre accueil est légendaire ! Une découverte familiale tardive surprenante et pleine de gentillesse. C'est un bonheur de pouvoir vous retrouver dans notre quotidien bientôt

À mes frères,

Antoine, à nos souvenirs fabuleux sur le GR 20 et le Tour du Mont Blanc, ton rôle de grand frère n'a pas toujours été évident, le mien non plus ! Je suis heureuse que nous puissions discuter si simplement. Je suis toujours autant admirative de ton franc-parler même s'il me laisse parfois désemparée. À nos futurs moments agréables !

Xavier,pas évident de s'entendre tous les jours à la maison. Jérusalem nous aura permis de nous comprendre ! Tes petites attentions sont délicates et pleines de gentillesse. Je te souhaite de trouver ton chemin et d'être heureux.

Edouard,pour ton sens du jeu, ta détermination que tu laisses rarement transparaitre, ta gentillesse, tes phrases incompréhensibles, tes gentilés, tes mots du dictionnaire, tes tournois de boules bretons, tes expressions farfelues… J'aime ne pas savoir te définir !

À mes parents, je vous remercie de me pousser toujours un peu plus loin. Cette thèse en est l'exemple le plus flagrant. J'espère que Bérénice aura cette chance. Vos avis sont toujours très importants pour moi. Je vous remercie d'être présents et attentifs dans ces moments où j'en ai besoin.

ÀGautier, le meilleur pour la fin ! Toi qui râle et peste tout le temps, tes défauts sont des qualités bien cachées ! Merci pour ton soutien dans ce travail. Encore une étape passée à deux, la vie de médecin nous attend !

Notre histoire est à ce jour ma plus belle réussite, je suis heureuse à tes côtés.

À nos futurs voyages, et enfant(s) … ? !

ÀBérénice, tant attendue, qui me remplit de bonheur et de joie

ABSTRACT

Introduction

The objective of this study was to develop a statistical model for predicting risk of preterm delivery after *in utero* transfer for patients with preterm premature rupture of membranes (PPROM) in a tertiary care center and to test the validity of a previously published model.

Study design

This study was an observational study including a total of 589 patients transferred for PPROM at Paule de Viguier hospital, University hospital of Toulouse. Clinical, biological and sonographic data were collected. Using logistic regression models, models were created to predict delivery after PPROM. Data from our cohort were used for validation of a previously published model for prediction of delivery within 48 hours

Results

Based on multivariate analysis, 3 nomograms were built, two to predict delivery within 48 hours and within 7 days after transfer and one to predict delivery before 32 weeks of gestation. We validated externally Park's nomogram.

Conclusion

We developed and validated nomograms to predict the individual probability of preterm birth after transfer for PPROM. We validated externally Park's nomogram.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS 1

I. INTRODUCTION 2

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES 5

A. POPULATION DE L'ÉTUDE 5

B. ANALYSE STATISTIQUE 9

III. RÉSULTATS 11

A. PRÉDICTION DE LA PROBABILITÉ D'ACCOUCHEMENT DANS LES 48HEURES SUIVANT LE TRANSFERT *IN UTERO* 13

B. PRÉDICTION DE LA PROBABILITÉ D'ACCOUCHEMENT DANS LES 7 JOURS SUIVANT LE TRANSFERT *IN UTERO* 19

C. PRÉDICTION DE LA PROBABILITÉ D'ACCOUCHEMENT AVANT 32 SA 24

D. VALIDATION EXTERNE DU NOMOGRAMME DE PARK*ET AL* 29

IV. DISCUSSION 31

V. CONCLUSION 35

BIBLIOGRAPHIE 36

SERMENT D'HIPPOCRATE 38

DEMANDE D'IMPRIMATUR 39

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AG : Âge Gestationnel

AIC : Critèred'Information d'Akaike

ATCD : Antécédents

AUC : Aire sous la courbe

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : C reactiveProtein

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

Emax : Erreur maximale

FN/P : Faux Négatifs/Positifs

GB : Globules Blancs

HAS : Haute Autorité de Santé

IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

IGFBP-1 : Insulin Growth Factor Binding Protein 1

ILA : Index de Liquide Amniotique

IL 6 : InterLeukine 6

NFS : Numération Formule Sanguine

OR= Odds Ratio,

PAMG-1 : Placental Alpha- MicroGlobulin 1

PDV : Hôpital Paule De Viguier

PMA : Procréation Médicalement Assistée

PV : Prélèvement Vaginal

ROC : Receiver Operating Characteristics

RPM : Rupture Prématurée des Membranes

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

Se/Sp : Sensibilité/Spécificité

VPP/N : Valeur Prédictive Positive/Négative

TV : Toucher vaginal

VN/P : Vrais Négatifs/Positifs

SA : Semaines d'Aménorrhée

I. INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) se définit comme une rupture franche de l'amnios et du chorion se produisant avant le début du travail, quel que soit le terme de la grossesse.

On distingue la RPM avant terme, entre 14 et 37 semaines d'aménorrhée (SA) dont la fréquence est de 2 à 3% (1) et la RPM à terme, après 37 SA observée dans 8% des naissances. Nous traiterons dans ce travail de la RPM avant 37 SA.

La prise en charge de la RPM avant terme a considérablement évolué ces dernières décennies avec la généralisation de la corticothérapie à visée de maturation fœtale et l'organisation de l'offre de soins permettant d'adapter le type de maternité à l'âge gestationnel de naissance de l'enfant prématuré. Ainsi la RPM est un des principaux motifs de transfert *in utero* dans le cadre des réseaux de périnatalité. Malgré ces mesures, elle expose le fœtus à des complications infectieuses etest responsable de 30% des naissances prématurées et de 20% de la mortalité périnatale(1).

La prise en charge entraîne des coûts importants, liés aux séjours en néonatologie et aux hospitalisations de longue durée des patientes. En cas de RPM, la plupart des protocoles de services proposent une hospitalisation jusqu'à l'accouchement dans la mesure où l'on ne sait pas prédire avec précision le risque de complications infectieuses et l'imminence de l'accouchement.

La notion de période de latence correspond à la période entre la rupture et la mise en travail. Sa durée peut être extrêmement variable. Dans la cohorte française DOMINOS regroupant 598 cas de RPM entre 24 et 34 SA, Pasquier *et al*objectivaient 58% de naissances dans les 72 premières heures (2).

La période de latence pour une patiente donnée est difficile à évaluer, entraînant une incertitude chez le soignant et la patiente. La levée de cette incertitude pourrait permettre d'améliorer la prise en charge médicale en termes de délai de réalisation du transfertet d'adaptation de l'intervalle entre les deux dosescorticoïdes. L'identification d'une population à bas risque offrirait également une aide aux équipes qui envisagent une prise en charge ambulatoire de ces patientes(3).

Dans la littérature, des modèles de prédiction existent en obstétrique mais ceux-ci concernent surtout la menace d'accouchement prématuré(4,5). Certaines études ont permis de retrouver des facteurs favorisant une diminution de la durée de la période de latence.Un col court, inférieur à 20mm, à l'échographie endo-vaginale, un faible index de liquide amniotique(ILA) (inférieur à 5cm)(6) augmentent le risque d'accouchement dans les 7 jours suivant le diagnostic de rupture. Park *et al*, en 2011, ont créé un modèle permettant de prédire un accouchement dans les 48 heures après le diagnostic de RPM à l'aide de la longueur cervicale, de l'âge gestationnel à l'admission et du dosage de la C-reactiveProtein (CRP)(7).

À notre connaissance il n'existe pas d'outil permettant de prédire le risque d'accouchement prématuré en cas de RPM.

Les nomogrammes sont des modèles statistiques destinés à aider les praticiens et les patients dans leurs décisions en permettant le calcul d'une probabilité individuelle de survenue d'une issue.

Le but de cette étudea été de combiner des variables associées au risque d'accouchement prématuré des patientes transférées pour RPM afin de créer des modèles prédictifs. À l'aide de marqueurs cliniques, biologiques et échographiques facilement accessibles, nous

avons développé 3 nomogrammes : l'un pour prédire l'accouchement avant 32SAet deux pour prédire l'accouchement dans les 48 heures et les 7 jours suivant le transfert.

Afin d'évaluer l'exportabilité du modèle de Park *et al*, nous l'avons appliqué à notre population afin de tester sa validité externe.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. POPULATION DE L'ÉTUDE

Il s'agitd'une étude observationnelle menée entre 2004 et2013 à l'hôpital Paule de Viguier (PDV), maternité du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

Entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2013, 855 patientes ont été transférées pour RPM entre 17 et 33 SA à l'hôpital PDV, seule maternité de type III de la région Midi Pyrénées. Les données concernant chaque admission ont été saisies par informatique de façon prospective par les sages-femmes du réseau régional périnatal, MATERMIP.

Le transfert *in utero* se définit comme le transfert en urgence d'une femme enceinte d'une maternité vers une autre par transport non médicalisé (transport personnel, ambulance) ou médicalisé (Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU))qu'il soit aérien ou terrestre.

Selon les décrets d'octobre 1998, trois types de maternités sont définis en fonction du niveau de soins néonatals, à partir des normes concernant les locaux et les personnels(8,9).

Une maternité de type III est recommandée avant 32 SA ou devant une estimation pondérale de moins de 1 500 grammes. Ce type de maternité possède un service de réanimation néonatale et de néonatologie ainsi qu'un service d'obstétrique. Un pédiatre est présent sur place 24heures sur 24.

Une maternité de type II, permettant les soins intensifs de néonatologie, est à proposer à 32 SA si l'estimation du poids fœtal est supérieure à 1 500 grammes en l'absence de pathologies fœtales. Ce type de maternité possède un service de néonatologie ainsi qu'un

service d'obstétrique. Un pédiatre est présent la journée, d'astreinte ou de garde lors des nuits et weekend.

Une maternité de type I possède un service d'obstétrique mais pas de service de néonatalogie, elle prend en charge les enfants nés après 36 SA. Un pédiatre est d'astreinte ou de garde(10).

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le traitement administré avant transfert comprenait une corticothérapie anténatale pour maturation fœtale (betaméthasone 12 mg en intra musculaire à renouveler 24 heures plus tard entre 25 et 34 SA) et une antibiothérapie probabiliste (amoxicilline 1g x3 par jour avec adaptation ou arrêt selon les résultats infectieux, si allergie clindamycine 900mg x 3 fois par jour). L'indication du traitement tocolytique relevait de l'appréciation du clinicien selon l'activité utérine(10).

A l'admission, le diagnostic de RPM était fait par visualisation de pertes de liquide amniotique lors de l'examen au speculum. Si le diagnostic n'était pas cliniquement évident, plusieurs tests pouvaient être utilisés, le test à la nitrazine, le dosage du facteur de croissance de l'insuline (IGFBP-1) ou Actim-Prom® test, ou la mise en évidence de la protéine PlacentalAlpha- MicroGlobulin 1 (PAMG-1) ou Amnisure® test.

Le bilan à l'admission comportait :

- Toucher vaginal (TV) prudent de départ en présence de contractions utérines
- Prélèvement vaginal (PV) sous spéculum stérile dans le cul de sac vaginal postérieur
- Examen cytobactériologique des urines (ECBU)systématique
- Numération Formule Sanguine (NFS), plaquettes + dosage de la CRP
- Enregistrement cardiotocographique (après 26 SA)

- Échographie :

- estimation pondérale selon la formule de Hadlock
- vitalité fœtale (présence de mouvements respiratoires)
- ILA
- mesure de la longueur cervicale

La mesure de l'ILA résulte de la somme des mesures verticales des citernes dans les quatre quadrants de l'utérus. L'index était considéré comme normal s'il était compris entre 8 et 18 cm. Il était considéré comme peu abondant entre 5 et 8 cm. L'oligoamnios correspondait à un index inférieur à 5 cm et l'anamnios à une absence de citerne mesurable(11).

La mesure de la longueur du canal endocervical est réalisée grâce à l'échographie endovaginale. Elle était réalisée à l'aide d'une sonde de 4-8 MHz. L'examen était fait vessie vide. Lorsque le canal endocervical était visualisé dans sa totalité, la mesure était prise entre l'orifice interne et externe en prenant soin de ne pas appuyer sur le col avec la sonde(12). Pour chaque examen, trois mesures étaient effectuées et la valeur la plus péjorative était retenue. Tous les examens ont été réalisés par des opérateurs expérimentés.

La surveillance en hospitalisation comprenait la recherche de signes évocateurs de chorio-amniotite (température et pouls maternels biquotidiens, aspect de l'écoulement de liquide amniotique, PV et ECBU hebdomadaires, enregistrement cardiotocographique biquotidien), la mesure hebdomadaire de l'ILA. Un nouveauTVn'étaitréalisé que si la patiente présentait des signes cliniques de mise en travail.

Les patientes présentant les complications suivantes ont été exclues :

-pathologies fœtales(malformations fœtales, syndrome transfuseur-transfusé, retard de croissance *in utero*, mort fœtale *in utero*, interruption médicale de grossesse),

-pathologies de la grossesse (hématome rétro-placentaire, pré-éclampsie, placenta prævia, cholestase gravidique, expulsion différée pour grossesse gémellaire),

-pathologies maternelles (pathologie génétique ou pathologie digestive nécessitant une prise en charge chirurgicale),

-sortie contre avis médical,

- maternité-secrète,

-transfert après 33SA,

-RPM infirmée dans un deuxième temps,

-les patientes incluses par erreur.

Pour chaque patiente transférée, les données suivantes ont été recueillies :

-données démographiques et obstétricales (âge, gestité, parité, antécédents gynéco-obstétricaux et caractéristiques de la grossesse en cours),

-données sur le transfert (établissement envoyeur, département de l'établissement envoyeur, transfert immédiat ou différé, type de transport),

-données cliniques et échographiques lors du transfert (présence de contractions utérines nécessitant un traitement tocolytique, mise en place de l'antibiothérapie, présence de métrorragies, longueur cervicale, ILA),

-données biologiques lors du transfert (NFS à la recherche d'une hyperleucocytose, dosage de la CRP, résultats infectieux des PV et ECBU, des hémocultures en cas de fièvre),

-présence de chorio-amniotite sur analyse anatomopathologique et bactériologique du placenta,

- issue obstétricale : âge gestationnel à l'accouchement, retransfert.

Les critères de jugement retenus étaient :

- L'accouchement dans les 48 heures suivant le transfert,
- L'accouchement dans les 7 jours suivant le transfert,
- L'accouchement avant 32 SA.

B. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R package (http ://www.R-project.org.) (13) en utilisant les librairies « rms », « ROCR », « OptimalCutPoints », « Epi » et « Boot ».

Dans un premier temps des analyses univariées ont été réalisées.

Les tests utilisés pour la comparaison des variables qualitatives entre les différentes issues sont les tests du Chi-deux ($\chi 2$) ou de Fischer (F) en fonction des critères de réalisation de ces tests.

Les tests utilisés pour la comparaison des distributions des variables quantitatives au sein des différentes issues sont le test T de Student ou Mann-Withney.

Après analyse multivariée, une régression logistique avec uneprocédure de modélisation pas à pas descendantea permis de déterminer la relation entre chaque variable explicative et les différentes issues étudiées.

L'analyse multivariée a permis d'ajuster l'effet des variables les unes par rapport aux autres afin de prendre en compte d'éventuels effets de confusion. Les variables introduites dans le modèle multivarié sont celles dont la significativité lors des analyses bivariéesétait inférieure à 0,1.

La performance des différents modèlesa été comparéeen utilisant le Critèred'Information d'Akaike(AIC), une mesure de laqualité de l'ajustementpour les modèlesstatistiques. Le modèleavecl'AICle plus faiblea étésélectionné (14).

Afin d'évaluer la discrimination des tests prédictifs, nous nous sommes aidés des courbes Receiver Operating Characteristics (ROC) avec mesure de l'aire sous la courbe (AUC)(15).Les AUC étaient associées à leurs intervalles de confiance à 95 %.

La calibration a été étudiée à l'aide d'une représentation graphique permettant de comparer les probabilités prédites par le modèle et les fréquences réellement observées (courbe de calibration).

Nous avons utilisé la technique de bootstrapping (200 répétitions), technique d'inférence statistique basée sur une succession de ré-échantillonnages, afin de valider en interne les modèles mathématiques.

Des nomogrammes ont été construits pour chaque issue. Ils permettent d'évaluer visuellement la part de chaque variable sur la probabilité d'accoucher prématurément et de quantifier le risque individuel à partir des données obstétricales de la patiente.

Afin de valider en externe le modèle de Park *et al,* le calcul du risque d'accouchement dans les 48 heures suivant l'admissiona été effectué pour chaque patiente de notre population à l'aide de la formule :Y =log e (Z) =–13.878+ 0.446 × [Âge gestationnel à l'admission en SA]– 0.734 × [longueur cervicale(cm)]+ 0.051 × [CRP (mg/L)], Z =e ^{y}, risque (%) =(Z/1+ Z) × 100(7).

III. RÉSULTATS

Entre 2004 et 2013, 855 patientes ont été transférées à PDV pour RPM. Sur l'ensemble de ces patientes, 589 répondaient aux critères d'inclusion.(Figure 1).

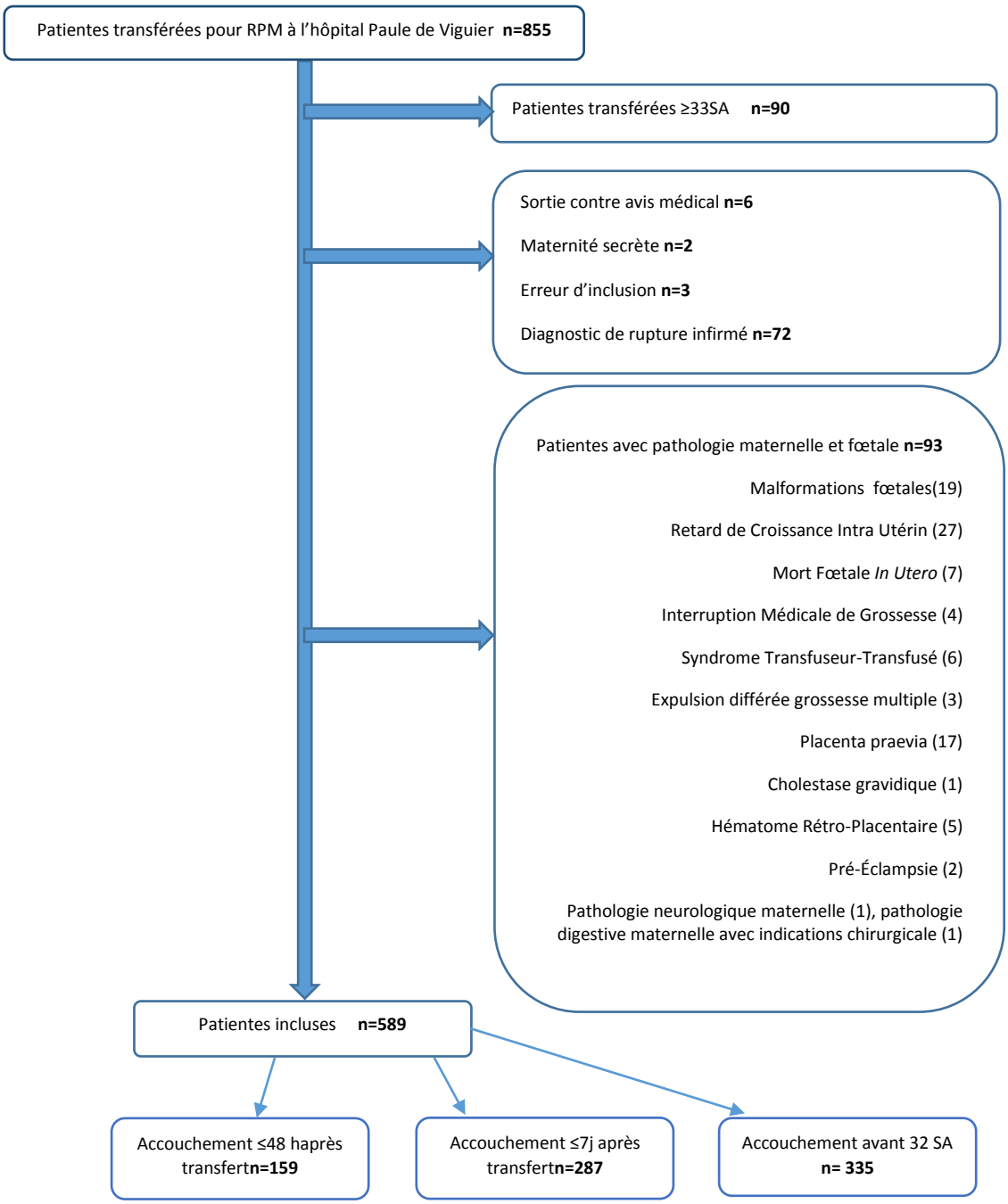


Figure 1 *- Diagramme de flux*

LeTableau1 résume les caractéristiques individuelles et obstétricales de chaque patiente. 243patientes (41,26%) venaient d'une maternité de type I, 335(56,88%) venaient d'une maternité de type IIet4 (0,68%) venaient d'une maternité de type III. La médiane de l'âge gestationnel au moment du transfert était de 29SA et 3 jours. 297 (50,42 %) femmes

étaient primipares. Un antécédent (ATCD) de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré a été retrouvé chez65patientes (11,04 %).

Caractéristiques	Transfert au CHU PDV (n=589)
Age (moyenne en années)	29,91
≤18	10 (1,70 %)
≥35	131 (22,24 %)
Nullipares	297 (50,42 %)
ATCD Accouchement Prématuré, ou Fausse couche tardive	65(11,04 %)
Grossesse multiple	101(17,15 %)
Gémellaire	98(16,64 %)
Triplés	3(0,51 %)
Cerclage	12(2,04 %)
Age gestationnel le jour du transfert	
Moyenne en SA	28,98
≤24 SA	11 (1,87 %)
25-28 SA	245 (41,60 %)
29-33 SA	333 (56,54 %)
Aspects cliniques à l'admission	
Métrorragies	46 (7,81 %)
Contractions utérines nécessitant une tocolyse	293 (49,75 %)
Antibiothérapie	380 (64,52 %)
Antibiothérapie transferts de 2004	21/ 52 (40,38 %)
Antibiothérapie transferts de 2013	41/54 (75,93 %)
Oligoamnios	301 (51,10 %)
Longueur cervicale	
Moyenne (mm)	27,47
≤ 25 mm	274 (46,52 %)
Devenir obstétrical	
Accouchement dans les 48heures suivant le transfert	159 (26,99 %)
Accouchement dans les 7 jours suivant le transfert	287 (48,73 %)
Accouchement < 32SA	335 (56,88 %)
Retransfert	127 (21,56 %)
Chorio-amniotite	225 (38,20 %)

Tableau 1 *- Caractéristiques de la population*

A. PRÉDICTION DE LA PROBABILITÉ D'ACCOUCHEMENT DANS LES 48H SUIVANT LE TRANSFERT *IN UTERO*

Sur les 589 patientes incluses, 159 (26,99 %)ont accouché dans les 48 heures suivant le transfert.

La régression logistique inclut les patientes sans données manquantes. Pour cette analyse, 436 patientes ont été incluses. 134 (30,73 %)patientes de l'analyse ont accouché dans les 48heures suivant le transfert.

Le modèle de prédiction retrouve une aire sous la courbe de 0,795 (IC 95 % = 0,752-0,839)représentée dans la Figure 2.

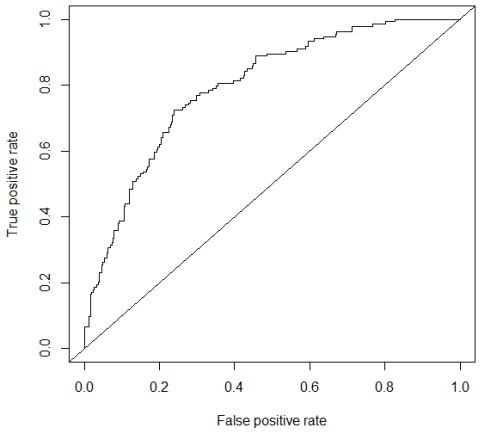


Figure 2*-Courbe ROC Accouchement dans les 48heures suivant le transfert- AUC = 0,795 (IC 95 % = 0,752- 0,839)*

IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

La courbe de calibration est représentée dans la Figure 3

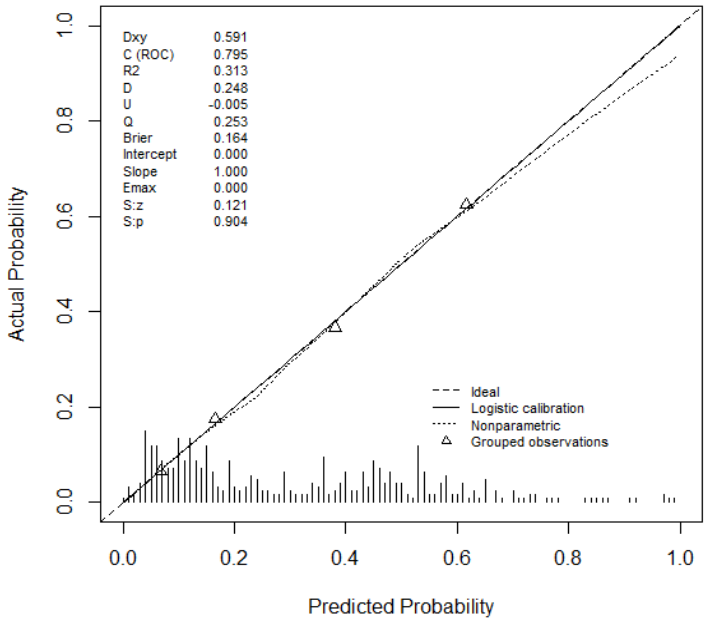


Figure 3 *- Courbe de calibration du modèle de prédiction d'accouchement dans les 48heures suivant le transfert*

La ligne avec des tirets représente le modèle parfait de calibration pour les prédictions ; la courbe observée des calibrations est représentée par une ligne en pointillés, les sous-groupes sont représentés par des triangles.

La validation interne est représentée dans la Figure 4. L'AUC corrigée après validation interne est de 0,779.

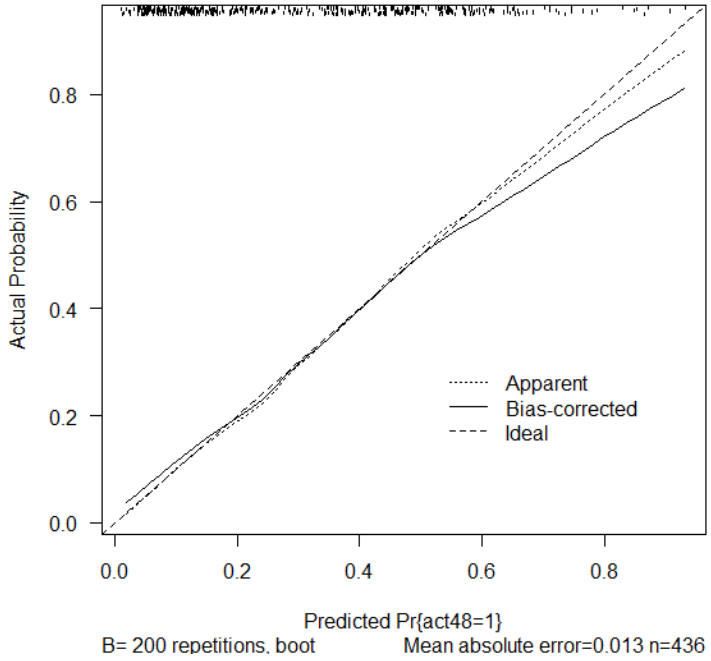


Figure 4*- Courbe de calibration après validation internedu modèle de prédiction d'accouchement dans les 48heures suivant le transfert*

Après analyse multivariée et régression logistique,9 variables ressortent comme étant les facteurs les plus fortement associés à un accouchement dans les 48heures :

- L'antécédent d'utérus cicatriciel
- La présence d'un hématome marginal
- La présence de contractions utérines nécessitant une tocolyse
- L'âge gestationnel (AG) du transfert
- Le dosage de la CRP
- La grossesse gémellaire/ singleton
- Le nombre de Globules Blancs (GB)
- L'hyperthermie
- La longueur cervicale ≤25 mm

	Accouchement dans les 48heuressuivant le transfert		
	OR	**IC 95 %**	**p**
Utérus cicatriciel	0,27	0,08-0,85	0,02
Présence d'un hématome marginal	5,14	1,56-16,90	0,007
Contractions utérines nécessitant une tocolyse	1,71	1,04-2,82	0,03
Âge Gestationnel du transfert	1,20	1,09-1,34	0,0005
CRP	1,02	1,004-1,03	0,01
Grossesse gémellaire/ singleton	2,02	1,12-3,62	0,02
GB	1,00004	0,9999837-1,0001	0,15
Hyperthermie	23,36	2,11-258,69	0,01
Longueur cervicale ≤25 mm	3,52	2,08-5,95	<0,0001

Tableau 2 -*Facteurs associés à un accouchement dans les 48heures suivant le transfert - Régression logistique après Analyse multivariée*

OR= Odds Ratio, IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

Cette analyse a permis la réalisation d'un nomogramme. Les caractéristiques de la patiente sont indiquées par un point sur chacun des axes horizontaux du nomogramme, représentant chacune des variables prédictives. Chaque point sur ces axes correspond à un nombre de points, ayant une valeur pronostique, sur l'échelle horizontale supérieure. Les points correspondant à chacune des variables sont additionnés et la probabilité de survenue du critère de jugement est estimée sur l'échelle inférieure.

Le nomogramme permettant de prédire le risque d'accoucher dans les 48 heures suivant le transfert est visualisé dans la Figure 5.

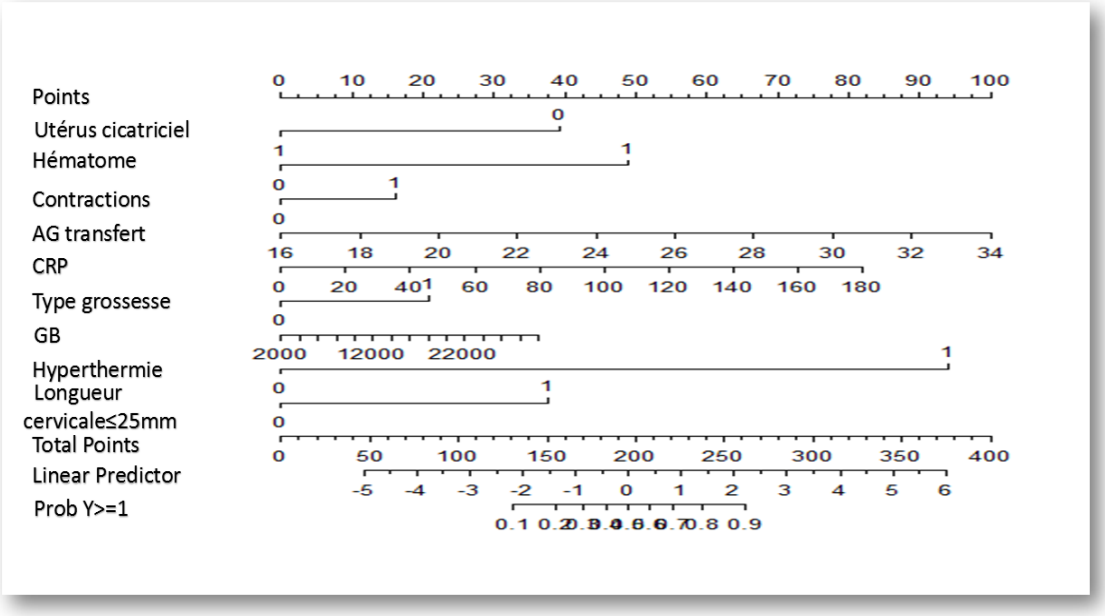


Figure 5 *- Nomogramme permettant l'estimation du risque d'accouchement dans les 48heures suivant le transfert*

Afin d'identifier une population à bas risque, nous avons recherché un seuil de risque associé à une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 100 %. Ainsi en cas de risque estimé inférieur à 6,3 %, probabilité établie grâce au nomogramme, la VPN est de 100 %. Au-dessous de ce seuil, il n'existe pas de Faux Négatifs (FN), 52 patientes à bas risque auraient été bien identifiées.

Plusieurs seuils pouvant être utilisés pour identifier une population à bas risque sont présentés dans le Tableau 3.

Seuils	6,3 %	7,1 %	8,08 %	10,86 %	17,52 %	48,11%
Se	100 %	99,25 %	98,50 %	96,26 %	88,81 %	50,74 %
Sp	17,21 %	19,86 %	23,17 %	32,78 %	54,30 %	87,09 %
VPP	34,89 %	35,46 %	36,26 %	38,85 %	46,30 %	63,55 %
VPN	100 %	98 %	97 %	95,19 %	91,62 %	79,94 %
FP	250	242	232	203	138	39
FN	0	1	2	5	15	66
VP	134	133	132	129	119	68
VN	52	60	70	99	164	263

Tableau 3 *- Prédiction d'accouchement dans les 48heures après transfert selon la probabilité obtenue à l'aide du nomogramme- Population à bas risque*

Se= Sensibilité, Sp= Spécificité, VPP= Valeur Prédictive Positive, VPN= Valeur Prédictive Négative, FP= Faux Positifs, FN= Faux Négatifs, VP=Vrais Positifs, VN= Vrais Négatifs

Pour déterminer la population à haut risque, on utilise la Valeur Prédictive Positive (VPP).

Pour une patiente avec un risque d'accoucher dans les 48heures supérieur à 85,11 %, la VPP est de 100 %. Au-dessus de ce seuil, il n'existe pas de Faux Positifs(FP), 9 patientes à haut risque sont bien identifiées.

Seuils	85,11 %
Se	6,71 %
Sp	100 %
VPP	100 %
VPN	70,72 %
FP	0
FN	125
VP	9
VN	302

Tableau 4 *-Prédiction d'accouchement dans les 48heures après transfert selon la probabilité obtenue à l'aide du nomogramme- Population à haut risque*

Se= Sensibilité, Sp= Spécificité, VPP= Valeur Prédictive Positive, VPN= Valeur Prédictive Négative, FP= Faux Positifs, FN= Faux Négatifs, VP=Vrais Positifs, VN= Vrais Négatifs

B. PRÉDICTION DE LA PROBABILITÉ D'ACCOUCHEMENT DANS LES 7 JOURSSUIVANT LE TRANSFERT *IN UTERO*

Sur les 589 patientes incluses, 287 (48,73 %) ont accouché dans les 7 jourssuivant le transfert.

Pour cette analyse, 433 patientes ont été incluses. 247 (57,04 %) patientes de l'analyse ont accouché dans les 7 jours suivant le transfert.

Le modèle de prédiction retrouve une aire sous la courbe de 0,769 (IC 95 % = 0,725-0,813) représentée dans la Figure 6.

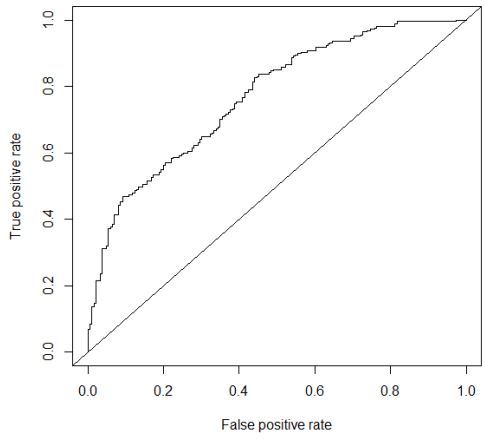


Figure 6 *- Courbe ROC Accouchement dans les 7 jours suivant le transfert- AUC =0,769 (IC 95 % = 0,725-0,813)*

IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

La courbe de calibration est représentée dans la Figure 7.

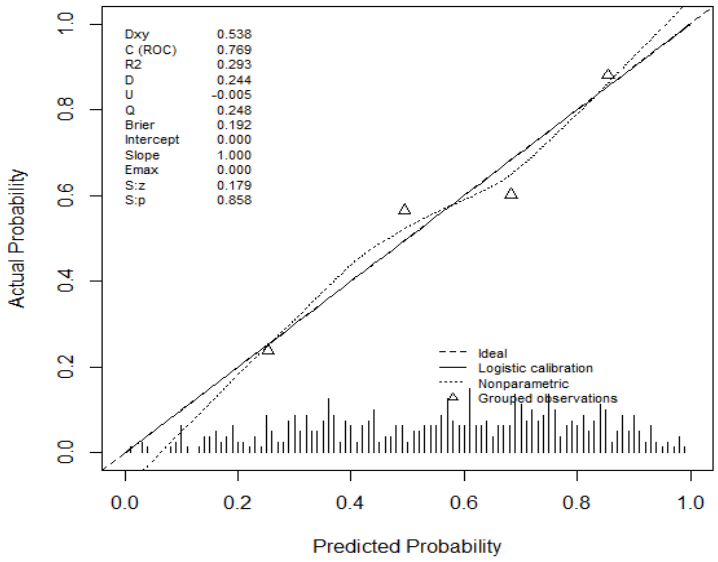


Figure 7 *- Courbe de calibration du modèle de prédiction d'accouchement dans les 7 jours suivant le transfert*

La ligne avec des tirets représente le modèle parfait de calibration pour les prédictions ; la courbe observée des calibrations est représentée par une ligne en pointillés, les sous-groupes sont représentés par des triangles.

La validation interne est représentée dans la Figure 8. L'AUC corrigée après validation interne est de 0,754.

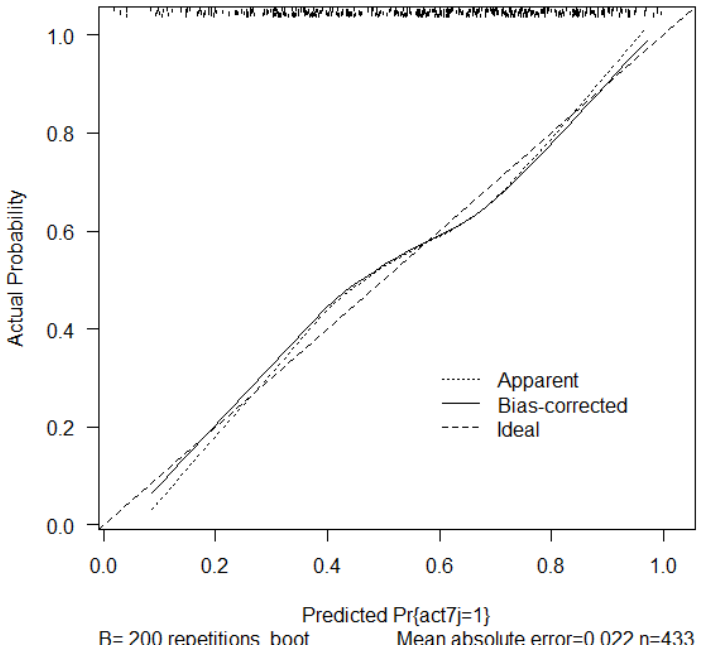


Figure 8 *-Courbe de calibration après validation internedu modèle de prédiction d'accouchement dans les 7 jours suivant le transfert*

Après analyse multivariée et régression logistique, 8 variables ressortent comme étantles facteurs les plus fortement associés à un accouchement dans les 7 jours :

- La parité
- L'antécédent de RPM sur une grossesse antérieure
- Le recours à la Procréation Médicalement Assistée (PMA) pour l'obtention de cette grossesse
- La réalisation de cerclage pour cette grossesse
- Le nombre de GB
- Le dosage de la CRP
- L'âge gestationnel de la RPM
- La longueur cervicale ≤25 mm

	Accouchement dans les 7 jours suivant le transfert		
	OR	**IC 95 %**	**p**
Parité	0,83	0,69-1,1	0,06
ATCD RPM	0,30	0,05-1,69	0,17
PMA	2,52	0,87-7,27	0,09
Cerclage	6,32	1,11-35,7	0,04
GB	1,00007	1,000009-1,0001	0,02
CRP	1,03	1,01-1,04	0,0009
Âge Gestationnel de la RPM	1,21	1,12-1,30	<0,0001
Longueur cervicale ≤25 mm	2,14	1,37-3,35	0,0008

Tableau 5 *- Facteurs associés à un accouchement dans les 7 jours suivant le transfert - Régression logistique après Analyse multivariée*

OR= Odds Ratio, IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

Le nomogramme permettant de prédire le risque d'accoucher dans les 7 jours suivant le transfert est représenté dans la Figure 9.

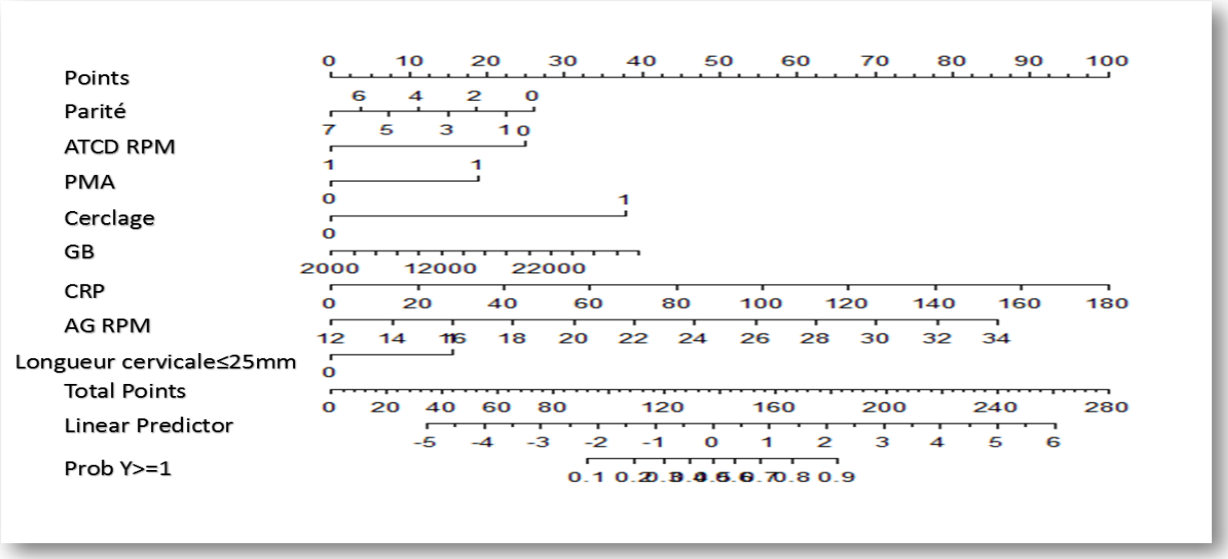


Figure 9 *- Nomogramme permettant l'estimation du risque d'accouchement dans les 7 jours suivant le transfert*

Pour une patiente avec un risque d'accoucher dans les 7 jours inférieur à 20,54 %, la VPN est de plus de 97%. Au-dessous de ce seuil, il existe 1 seulFN, 34 patientes à bas risque sont bien identifiées. Plusieurs seuils pouvant être utilisés pour identifier une population à bas risque sont présentés dans le Tableau 6.

Seuils	9,69 %	20,54 %
Se	100 %	99,60 %
Sp	2,69 %	18,28 %
VPP	57,71 %	61,80 %
VPN	100 %	97,14 %
FP	181	152
FN	0	1
VP	247	246
VN	5	34

Tableau 6 *- Prédiction d'accouchement dans les 7 jours après transfert selon la probabilité obtenue à l'aide du nomogramme- Population à bas risque*

Se= Sensibilité, Sp= Spécificité, VPP= Valeur Prédictive Positive, VPN= Valeur Prédictive Négative, FP= Faux Positifs, FN= Faux Négatifs, VP=Vrais Positifs, VN= Vrais Négatifs

Pour une patiente avec un risque d'accoucher dans les 7 jours supérieur à 92,65 %, la VPP est de 100 %. Au-dessus de ce seuil, il n'existe pas de FP, 17 patientes à haut risque sont bien identifiées. Plusieurs seuils pouvant être utilisés pour identifier une population à haut risque sont présentés dans le Tableau 7.

Seuils	92,65 %	90,87 %	76,31 %
Se	6,89 %	8,50 %	37,25 %
Sp	100 %	99,46 %	94,62 %
VPP	100 %	95,45 %	90,20 %
VPN	44,71 %	45,01 %	53,17 %
FP	0	1	10
FN	230	226	155
VP	17	21	92
VN	186	185	176

Tableau 7*- Prédiction d'accouchement dans les 7 jours après transfert selon la probabilité obtenue à l'aide du nomogramme- Population à haut risque*

Se= Sensibilité, Sp= Spécificité, VPP= Valeur Prédictive Positive, VPN= Valeur Prédictive Négative, FP= Faux Positifs, FN= Faux Négatifs, VP=Vrais Positifs, VN= Vrais Négatifs

C. PRÉDICTION DE LA PROBABILITÉ D'ACCOUCHEMENT AVANT 32 SA

Sur les 589 patientes incluses, 516ont été transférées avant 32 SA. Elles constituent la base d'analyse pour ce modèle prédictif. Parmi elles, 335 (64,92 %)ont accouché avant 32 SA.

Pour cette analyse, après suppression des patientes avec des données manquantes, 250 patientes ont été incluses. 158 (63,20%) patientes de l'analyse ont accouché avant 32 SA.

Le modèle de prédiction retrouve une aire sous la courbe de 0,847 (IC 95 % = 0,797-0,896)représentée dans la Figure 10.

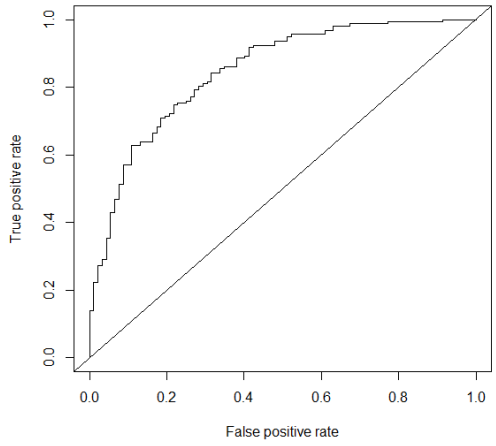


Figure 10 *- Courbe ROC Accouchement avant 32 SA- AUC = 0,847 (IC 95 % = 0,797-0,896)*

IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

La courbe de calibration est représentée dans la Figure 11.

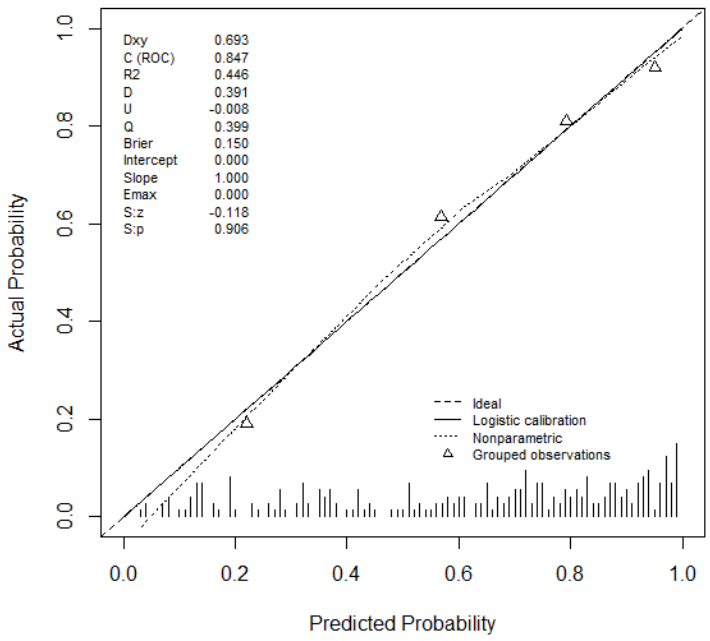


Figure 11 *-Courbe de calibration du modèle de prédiction d'accouchement avant 32 SA*

La ligne avec des tirets représente le modèle parfait de calibration pour les prédictions ; la courbe observée des calibrations est représentée par une ligne en pointillés, les sous-groupes sont représentés par des triangles.

La validation interne est représentée dans la Figure 12. L'AUC corrigée après validation interne est de 0,827.

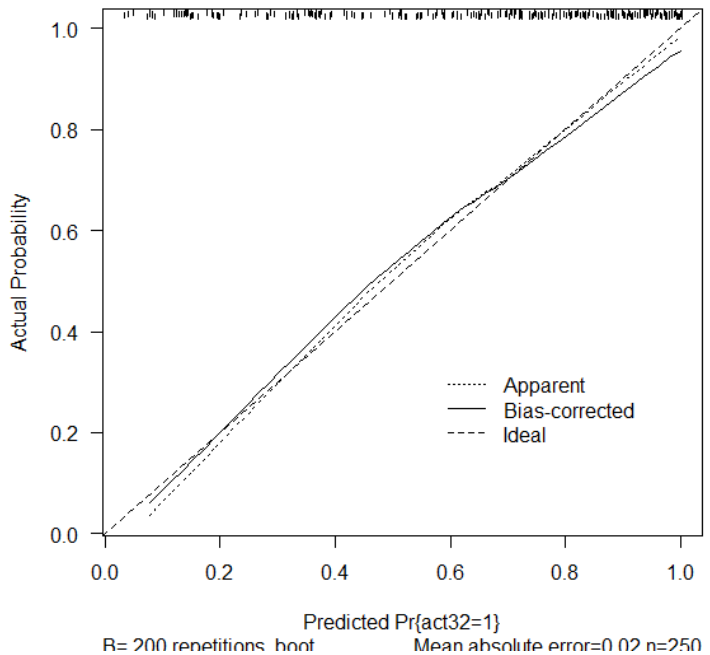


Figure 12 *- Courbe de calibration après validation internedu modèle de prédiction d'accouchement avant 32 SA*

Après analyse multivariée et régression logistique, 7 variables ressortent comme étant les facteurs les plus fortement associés à un accouchement avant 32 SA :

- L'âge gestationnel du transfert
- La présence d'hématome marginal
- Le nombre de GB
- La présence de contractions utérines nécessitant une tocolyse
- Le dosage de la CRP
- La longueur cervicale en mm
- L'ILA en mm

	Accouchement avant 32 SA		
	OR	**IC 95 %**	**p**
Âge Gestationnel du transfert	0,60	0,51-0,72	<0,0001
Présence d'un hématome marginal	5,88	0,63-54,30	0,12
GB	1,00008	0,99998-1,000180	0,11
Contractions utérines nécessitant une tocolyse	3,01	1,53-5,93	0,001
CRP	1,05	1,01-1,08	0,01
Longueur cervicale en mm	0,95	0,92-0,97	<0,0001
ILA en mm	0,99	0,98-0,99558	0,001

Tableau 8 *- Facteurs associés à un accouchement avant 32 SA - Régression logistique après Analyse multivariée*

OR= Odds Ratio, IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

Le nomogramme permettant de prédire le risque d'accoucher avant 32 SA est visualisé dans la Figure 13.

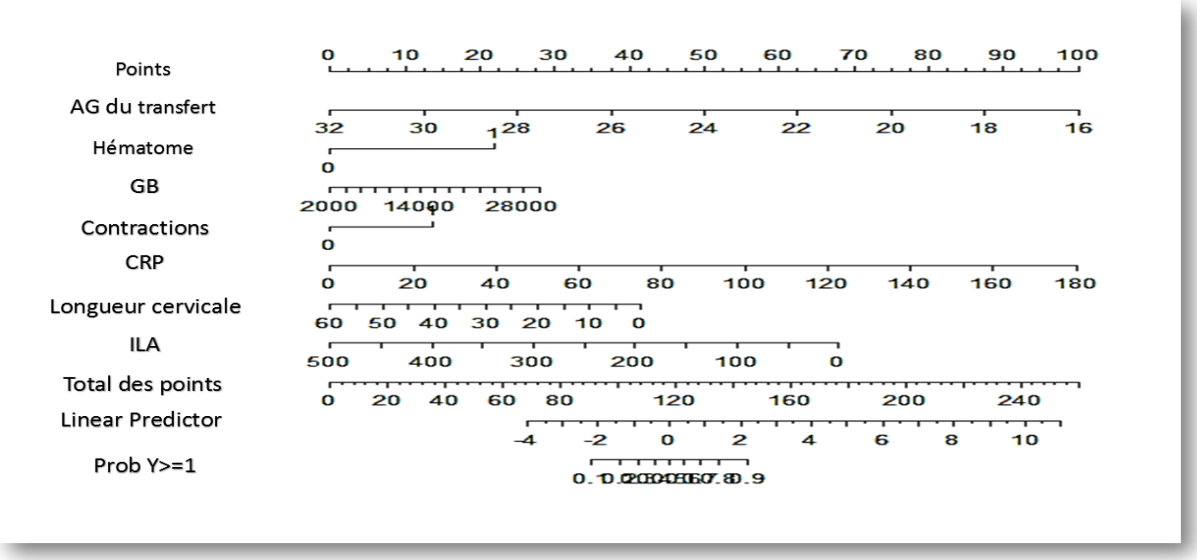


Figure 13- *Nomogramme permettant l'estimation du risque d'accouchement avant 32 SA*

Pour une patiente avec un risque d'accoucher avant 32 SA inférieur à 10,11 %, la VPN est de 100 %. Au-dessous de ce seuil, il n'existe pas de FN, 8 patientes à bas risque sont bien identifiées. Plusieurs seuils pouvant être utilisés pour la population à bas risque sont présentés dans le Tableau 9.

Seuils	10,11 %	14,68 %	26,72 %	38,26 %
Se	100 %	99,37 %	98,10 %	92,40 %
Sp	87,00 %	22,82 %	36,96 %	57,61 %
VPP	65,29 %	68,85 %	72,77 %	78,92 %
VPN	100 %	95,45 %	91,89 %	81,54 %
FP	84	71	58	39
FN	0	1	3	12
VP	158	157	155	146
VN	8	21	34	53

Tableau 9 *- Prédiction d'accouchement avant 32 SA selon la probabilité obtenue à l'aide du nomogramme- Population à bas risque*

Se= Sensibilité, Sp= Spécificité, VPP= Valeur Prédictive Positive, VPN= Valeur Prédictive Négative, FP= Faux Positifs, FN= Faux Négatifs, VP=Vrais Positifs, VN= Vrais Négatifs

Pour une patiente avec un risque d'accoucher avant 32 SA supérieur à 97,32 %, la VPP est de 100 %. Au-dessus de ce seuil, il n'existe pas de FP, 22 patientes à haut risque sont bien

identifiées. Plusieurs seuils pouvant être utilisés pour la population à haut risque sont présentés dans le Tableau 10.

Seuils	97,32 %	92,81 %	74,46 %
Se	13,92 %	27,22 %	62,66 %
Sp	100 %	97,83 %	89,13 %
VPP	100 %	95,56 %	90,82 %
VPN	40,35 %	43,90 %	58,16 %
FP	0	2	10
FN	136	115	59
VP	22	43	99
VN	92	90	82

Tableau 10 *-Prédiction d'accouchement avant 32 SA selon la probabilité obtenue à l'aide du nomogramme- Population à haut risque*

Se= Sensibilité, Sp= Spécificité, VPP= Valeur Prédictive Positive, VPN= Valeur Prédictive Négative, FP= Faux Positifs, FN= Faux Négatifs, VP=Vrais Positifs, VN= Vrais Négatifs

D. VALIDATION EN EXTERNE DU NOMOGRAMME DE PARK *ET AL*

Cette analyse a été réalisée sur 307 patientes. 78 (25,41 %) patientes ont accouché dans les 48 heures après transfert.

L'AUC de la validation externe du nomogramme de Park *et al*est de 0,724 (IC 95 % = 0,659-0,788). La courbe ROC de la validation externe est représentée dans la Figure 14.

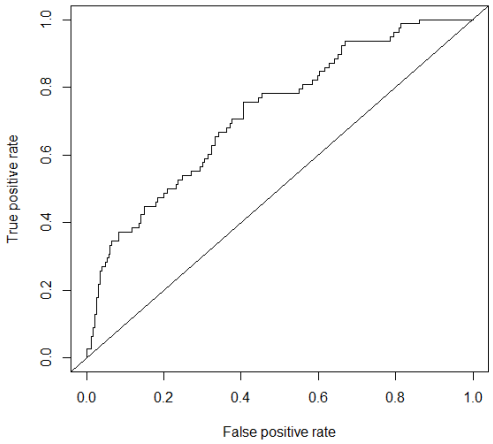


Figure 14 *- Courbe ROC de la validation en externe du nomogramme de Park et al.- AUC = 0,724(IC 95 % 0,659-0,788)*

IC 95 %= Intervalle de Confiance 95 %

La courbe de calibration est représentée dans la Figure 15. L'Erreur maximale (Emax) du modèle est de 20 %. Il s'agit de l'intervalle de confiance de la probabilité individuelle le plus étendu observé après application du modèle

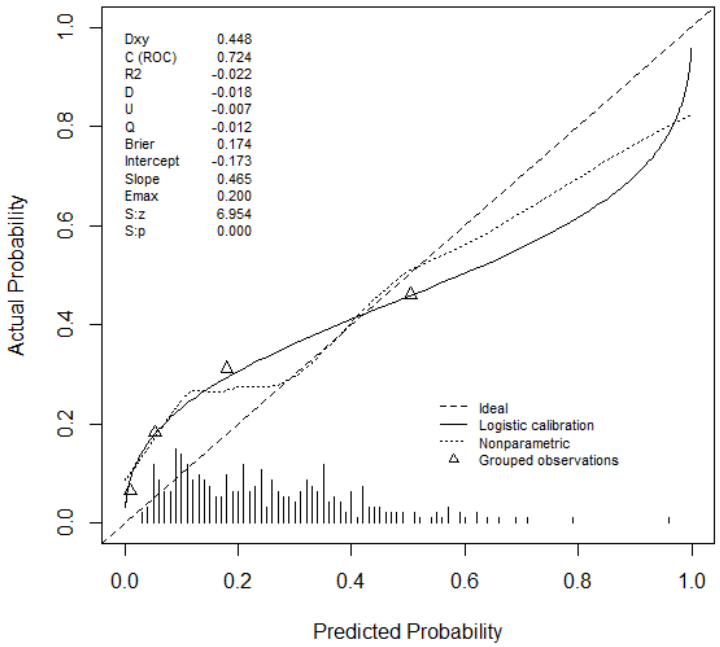


Figure 15 *- Courbe de calibration de la validation externe du nomogramme de Park et al.*

La ligne avec des tirets représente le modèle parfait de calibration pour les prédictions ; la courbe observée des calibrations est représentée par une ligne en pointillés, les sous-groupes sont représentés par des triangles.

Avec un seuil fixé à 43,42 %, 78,50 % des patientes sont bien classées.

Seuil	**43,42 %**
Se	34,61 %
Sp	93,44 %
VPP	64,28 %
VPN	80,75 %
FP	15
FN	51
VP	27
VN	214

Tableau 11*- Prédiction d'accouchement dans les 48 heures - Validation externe du nomogramme de Park et al.*

Se= Sensibilité, Sp= Spécificité, VPP= Valeur Prédictive Positive, VPN= Valeur Prédictive Négative, FP= Faux Positifs, FN= Faux Négatifs, VP=Vrais Positifs, VN= Vrais Négatifs

IV. DISCUSSION

Dans cette étude nous avons démontré que des paramètres cliniques, biologiques et échographiques peuvent être combinés dans un nomogramme afin de prédire un risque individuel d'accouchement avant 32 SA ainsi que dans les 48 heures et les 7 jours qui suivent un transfert pour RPM dans une maternité de type III.

Nous sommes parvenus à valider en externe le nomogramme de Park *et al*(7) avec une AUC supérieure à 0,7.

Dans cette étude coréenne, deux modèles prédictifs sont comparés. L'un appelé « non-invasif » intégrant l'AG à l'admission, le dosage de la CRP et la longueur cervicale et l'autre appelé « invasif » avec dosage de l'InterLeukine-6 (IL-6) dans le liquide amniotique, mise en culture du liquide amniotique, l'AG lors de l'amniocentèse et la longueur cervicale. Les deux modèles ont été testés pour 2 issues, accouchement dans les 48 heures et dans les 7 jours après admission. Les taux d'accouchement avant 48 heures et dans les 7 jours respectivement 23,5 % et 56 % étaient comparables à ceux de notre série. La comparaison entre les 2 modèles ne retrouvait pas de différence significative pour prédire les 2 issues testées, mettant en avant l'intérêt des paramètres non invasifs. Ces résultats sont similaires aux nôtres même si dans cette série, la numération leucocytaire n'a pas été retenue comme un facteur prédictif. Une tendance en ce sens semblait se dégager reflétant peut-être un manque de puissance statistique en lien avec le faible effectif de cette étude (102 patientes). Nous retrouvons aussi l'AG de la RPM comme facteur prédictif pour l'issue « accouchement dans les 7 jours suivant le transfert ». Dans les deux autres nomogrammes, l'AG du transfert est un facteur prédictif. Par extrapolation, cette donnée est proche de l'AG de la RPM, le transfert se faisant de

manière immédiate dans plus de 86 % des cas. L'augmentation de l'AG lors de la RPM ou du transfert est un facteur de risque d'accouchement dans les 48 heures et 7 jours suivant le transfert alors que cette relation s'inverse dans le modèle prédictif de l'accouchement avant 32 SA (7).

Le modèle de Park *et al.*semble offrir un excès d'optimisme lorsqu'il est appliqué à notre population. Les prédictions sont trop extrêmes avec une sous-estimation du risque dans la zone à bas risque et inversement une surestimation de la probabilité pour les patientes à haut risque. Cette validation externe permet néanmoins de généraliser l'usage de ce nomogramme à la population générale des patientes présentant une RPM avant terme.

Les différentes études sur la prédiction d'accouchement après RPM retrouvent la longueur cervicale comme facteur prédictif. Rizzo*et al* ainsi que l'étude française de Gire *et al* ont démontré qu'une longueur fonctionnelle inférieure à 2 cm était associée à une période de latence plus courte (16,17). Dans notre travail, une longueur cervicale inférieure à 25 mm a été associée de manière significative à chacune des issues.

Une étude américaine de 2015, portant sur 106 patientes, retrouve comme facteurs prédictifs : l'antécédent de RPM, l'AG lors de l'admission, la présence de contractions utérines, la longueur cervicale et l'ILA(6). Les mêmes facteurs ont été retrouvés dans notre étude.

L'antécédent d'utérus cicatriciel ressort comme un facteur protecteur quant au risque d'accoucher dans les 48 heures, élément difficile à expliquer dans la pratique clinique.

Certaines études retrouvent d'autres marqueurs comme facteurs prédictifs. Une étude de 2014 constate que l'association des taux IL-8 et d'Annexin-A2 dans le liquide amniotique peut permettre la prédiction d'un accouchement prématuré dans les 2 semaines après la

réalisation du test. Cet examen aurait une sensibilité de 81,25 %, une spécificité de 88,89 % et une VPPde 92,86 %. Ces résultats sont bons mais réalisés sur une population de soixante patientes. Il serait nécessaire de les valider sur une population plus importante (18). Il est malgré tout nécessaire de garder à l'esprit qu'il existe un risque iatrogène lors de la réalisation d'examens invasifs avec un risque de 0,5 à 1 % d'accouchement après amniocentèse(19). Ces tests ne sont pas facilement accessibles, ils sont longs et coûteux à effectuer même s'ils pourraient permettre d'améliorer le modèle prédictif.

Les pratiques professionnelles se sont améliorées avec les années. Le taux d'antibiothérapie est passé de 40 % en 2004 à 75,9 % en 2013.

Le taux de chorio-amniotite augmente avec la période de latence. Le taux passe de 34 % à 43 % lorsque la période de latence est supérieure à 72 heures. (61/176 ≤72 h →169 /393 > 72h)

La performance d'un modèle s'apprécie par sa discrimination, déterminée par l'AUC des courbes ROC, encore appelé index de concordance. Si un modèle est discriminant mais mal équilibré, il aura peu d'utilité en pratique clinique. La calibration d'un modèle doit être comparée à la droite idéale représentée par $y=x$. L'E max donne une idée de l'intervalle de confiance lors de la prédiction du risque individuel (20). Dans les 3 nomogrammes créés, l'Emax est proche de 0 % montrant que la calibration est bonne. Les droites diffèrent peu de la droite idéale.

Après validation interne, nos 3 modèles conservent un très haut indice de concordance avec une très bonne calibration, témoignant de leur force prédictive.

Au-delà de sa performance, un modèle prédictif doit avoir une utilité dans la pratique clinique. Le délai de 48 heures a été choisi parce qu'il correspond au délai nécessaire à

l'administration d'une corticothérapie pour maturation fœtale. Ce traitement permet de diminuer la mortalité et morbidité néonatales (21).De plus,le transfert*in utero*en maternité de type III avant 32 SApermet auxnouveau-nés « inborn » d'avoir un meilleur pronostique que les « outborn » en étant pris en charged'emblée dans un service adapté(22).

Le concept d'utilité et d'efficacité clinique repose sur la Spécificité, Sensibilité, Valeurs Prédictives Positive et Négative. Afin d'identifier une population à bas risque, un test doit offrir une forte VPN, et peu de FN. À l'inverse, la détermination d'une population à haut risque repose sur une forte VPP du test, et peu de FP. Nous avons, pour chacun de nos modèles, déterminé des seuils permettant d'identifier une population à bas risque. Concernant l'issue avant 32 SA, au-dessous du seuilde 14,68 %, 21 patientes sont bien identifiées, comme patientes n'accouchant pas avant 32 SA, pour 1 mal classée, patiente qui accouche alors qu'elle était en dessous du seuil. Cette patiente mal classée avait un risque d'accoucher avant 32 SA de 10,106 % selon le nomogramme. Elle a accouché à 30 SA et 3 jours. Cet exemple démontre bien l'utilité clinique de notre modèle ainsi que sa capacité à identifier une population à bas risque.

En s'intéressant au bas risque, il s'agit d'ouvrir une réflexion sur la pertinence de nos prises en charge et de tenter de les adapter à une évaluation du risque plutôt qu'elles ne reposent que sur un diagnostic. Cette réflexion pourrait alimenter les travaux actuels qui tentent de définir les critères de séjour des femmes enceintes en hôtels hospitaliers.

On pourrait imaginer un suivi en hospitalisation conventionnelle pour les patientes à haut risque d'accouchement dans les 7 jours ou avant 32 SA et un suivi en hôtel-hôpital pour la population à bas risque. L'hôtel-hôpital est une structure d'hébergement proche de la

maternité de type III, permettant une surveillance à moindre coût. En cas de mise en travail, l'adressage vers le service d'obstétrique adapté est rapide. L'enjeu économique de cette évolution des prises en charge est non négligeable.

Une des forces de notre analyse est qu'elle a été menée sur une large cohorte de patientes. À notre connaissance, aucune étude sur la prédiction du risque d'accouchement prématuré en cas de RPM n'a inclus un nombre aussi important de patientes.

Néanmoins avant d'envisager des études interventionnelles ou médico-économiques, il faut juger de la validité externe de nos modèles sur une population différente.

Cette étude est actuellement en cours à partir d'une base de données lyonnaise.

V. CONCLUSION

Trois nomogrammes ont été élaborés à l'aide de paramètres cliniques, biologiques et échographiques. Ils permettent de prédire une probabilité individuelle d'accouchement chez les patientes avec RPM.

Nous sommes parvenus à valider en externe le modèle prédictif de Park *et al*.

Afin de pouvoir vérifier l'exportabilité de notre étude, il est nécessaire de réaliser une validation externe de nos modèles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Audra P, Le Garrec M. Rupture prématurée des membranes à terme et avant terme. EMC - Obstétrique. janv 2010;5(4):1‑19.

2. Pasquier J-C, Rabilloud M, Picaud J-C, Ecochard R, Claris O, Gaucherand P, et al. A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 août 2005;121(2):164‑70.

3. Garabedian C, Bocquet C, Duhamel A, Rousselle B, Balagny S, Clouqueur E, et al. Rupture prématurée des membranes : peut-on proposer une prise en charge à domicile ? J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod [Internet]. [cité 4 oct 2015]; Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0368231515000794

4. Allouche M, Huissoud C, Guyard-Boileau B, Rouzier R, Parant O. Development and validation of nomograms for predicting preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. mars 2011;204(3):242.e1‑8.

5. Mailath-Pokorny M, Polterauer S, Kohl M, Kueronyai V, Worda K, Heinze G, et al. Individualized assessment of preterm birth risk using two modified prediction models. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mars 2015;186:42‑8.

6. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol. mars 2015;212(3):400.e1‑400.e9.

7. Park KH, Lee SY, Kim SN, Jeong EH, Oh KJ, Ryu A. Prediction of imminent preterm delivery in women with preterm premature rupture of membranes. J Perinat Med. févr 2012;40(2):151‑7.

8. Décret no 98-899 du 9 octobre 1998 modifiant le titre Ier du livre VII du code de la santé publique et relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant l'obstétrique, la néonatologie ou la réanimation néonatale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 98-899 oct 9, 1998.

9. Décret no 98-900 du 9 octobre 1998 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour être autorisés à pratiquer les activités d'obstétrique, de néonatologie ou de réanimation néonatale et modifiant le code de la santé publique (troisième partie : Décrets). 98-900 oct 9, 1998.

10. Haute Autorité de Santé Recommandations Femmes enceintes ayant une complication au cours de leur grossesse : transferts en urgence entre les établissements de santé novembre 2012 [cité 19 juin 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/09r26_reco_transfert_en_urgence.pdf

11. Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, Kawakami K, Ahn MO. Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intraobserver variation. J Reprod Med. août 1987;32(8):587‑9.

12. Transvaginal Ultrasound of the Cervix: Hope in the Fight against Premature Delivery. /data/revues/02210363/AN_00800005/421/ [Internet]. 5 juin 2008 [cité 4 oct 2015]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/159150

13. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 19 sept 2015]. Disponible sur: https://www.r-project.org/

14. Akaike H. A new look at the Statistical Model Identification. IEEE Transactions on Automatic Control. Vol AC-19, N°6, December 1974. Akaike_1974.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2015]. Disponible sur: http://www.unt.edu/rss/class/Jon/MiscDocs/Akaike_1974.pdf

15. Grunkemeier GL, Jin R. Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. Ann Thorac Surg. 1 août 2001;72(2):323‑6.

16. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Vlachopoulou A, Grassi C, Romanini C. The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes. Ultrasound Obstet Gynecol. 1 janv 1998;11(1):23‑9.

17. Gire C, Faggianelli P, Nicaise C, Shojai R, Fiori A, Chau C, et al. Ultrasonographic evaluation of cervical length in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. juin 2002;19(6):565‑9.

18. Jia X. Value of amniotic fluid IL-8 and Annexin A2 in prediction of preterm delivery in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. J Reprod Med. avr 2014;59(3-4):154‑60.

19. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. janv 2015;45(1):16‑26.

20. Coutant C, Ballester M, Daraï E, Uzan S,Rouzier R. Intérêt des prédicteurs clinicopathologiques dans les cancers du sein. Trente-troisièmes Journées Nationales du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Dec 2009, 24p[Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2009_GM_411_coutant.pdf

21. Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH, et al. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes: Nih consensus development panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA. février 1995;273(5):413‑8.

22. Chien LY, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee SK, et al. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. Obstet Gynecol. août 2001;98(2):247‑52.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRENOM : HENRY Olivia

SUJET DE LA THÈSE : Développement de nomogrammes permettant de prédire l'issue obstétricale des patientes transférées pour rupture prématurée des membranes en maternité de type III

THÈSE : MÉDECINE : Qualification : Docteur en Gynécologie Obstétrique

N° D'IDENTIFICATION : 2015AGUY0881

MOTS CLEFS : Rupture prématurée des membranes, Modèles de prédiction, Nomogrammes

RÉSUMÉ

Introduction Le but de cette étude de développer un outil prédictif de l'issue obstétricale des patientes transférées pour rupture prématurée des membranes en maternité de type III

Matériel et Méthodes C'est une étude observationnelle menée chez les patientes transférées pour RPM en maternité de type III au CHU de Toulouse entre 2004 et 2013. 855 patientes ont été transférées pour RPM entre 17 et 33 SA, 589 ont été incluses dans l'étude. Les données cliniques, biologiques et échographiques recueillies ont permis de réaliser un modèle de prédiction. Afin d'évaluer l'exportabilité du modèle de Park *et al*, nous l'avons appliqué à notre population afin de tester sa validité externe.

Résultats A l'aide d'analyses multivariées, 3 nomogrammes ont été construits, deux pour la prédiction d'accouchement dans les 48 heures et dans les 7 jours suivant le transfert, et un pour la prédiction d'accouchement avant 32 SA. L'AUC de la validation en externe du nomogramme de Park *et al*. est de 0,724.

Conclusion Les nomogrammes élaborés ont permis de prédire une probabilité individuelle d'accouchement chez les patientes avec RPM. Nous sommes parvenus à valider en externe le modèle prédictif de Park *et al*.

JURY :

- Président : ProfesseurEustaseJanky
- Juges : Professeur Olivier Parant

  Professeur Philippe Kadhel
- Directeur de thèse : Docteur Mickaël Allouche,