HAL
open science

Évaluation de l'utilité de la mesure échographique de la longueur du col utérin pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale en cas de travail prématuré

Marion Chesnais

To cite this version:

Marion Chesnais. Évaluation de l'utilité de la mesure échographique de la longueur du col utérin pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale en cas de travail prématuré. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02179203

HAL Id: dumas-02179203

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02179203v1

Submitted on 10 Jul 2019

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018 N° 103

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de l'utilité de la mesure échographique de la longueur du col utérin pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale en cas de travail prématuré

Présentée et soutenue publiquement
le 15 juin 2018

Par

Marion CHESNAIS
Née le 27 mai 1987 au Mans (72)

Dirigée par M. Le Professeur Patrick Rozenberg, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur David Orlikowski, PU-PH …… Président

M. Le Professeur Marc Sirol, PU-PH

M. Le Professeur François Vialard, PU-PH

Mme Le Docteur Claire Thuillier, PH

BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Patrick Rozenberg. Tu me fais l'honneur de diriger ce travail. Ton expérience et ton charisme ont guidé mon internat depuis le 2ème semestre jusqu'à aujourd'hui...et ce n'est pas terminé !

A Madame le Docteur Claire Thuillier, Merci de ta bienveillance et de tes conseils toujours avisés ! J'ai hâte de travailler avec toi.

A Monsieur le Professeur David Orlikowski, Monsieur le Professeur François Vialard et Monsieur Le Professeur Marc Sirol, Merci d'accorder votre temps et votre expertise à l'évaluation de mon travail.

A Monsieur le Professeur Arnaud Fauconnier, Vous me faites l'honneur de m'accueillir dans votre service en novembre prochain. Merci de m'accorder votre confiance.

A Monsieur le Professeur Cyrille Huchon, Merci pour ta disponibilité, ton aide si précieuse pour mes premiers pas sur Stata, et ta gentillesse pendant une année mouvementée.

Aux chefs qui m'ont donné envie de me lever le matin,
Thibaud Quibel-Mitchell, soutien, et pas des moindres, de la première heure. Révise tes Classiques Eddy !
Myriam et Marine, vos rires ont illuminé mes journées !

A Édouard et Émile, les amours de ma vie !

A Alice, Gabi, Alice, Manoue et Marine, les meilleures depuis le début, merci d'être toujours présentes et de supporter ma folie depuis tant d'années... **Harold et Kiki,** vous n'étiez jamais bien loin non plus !

A Laura, Perrin, Clémence et Hélène, après un semestre de rêve (et de migraines) vous êtes devenues indispensables,

A mes parents, si peu de lignes pour tant à dire…merci de votre soutien inconditionnel et pour votre amour.

A mon frère, merci d'être présent, et drôle, en toutes circonstances (et vice et versaaaa),

A ma sœur, tu es toujours là, même le matin vers 16h, quelle chance de t'avoir,

A Marius, Pénélope, Leonard, Colette et les twins, petits soleils de ma vie... et de celle d'Émile !

Et enfin Merci au Dr Grégoire Ciais, à Anaïs, Serge et Patrice, qui m'ont permis de taper cette thèse des deux mains !

TABLE DES MATIERES

I) INTRODUCTION.....5

II) DEFINITIONS.....6

1) Prématurité.....6

a) Définition.....6

b) Épidémiologie.....6

2) Menace d'Accouchement Prématuré.....8

a) Définition.....8

b) Diagnostic de la menace d'accouchement prématuré.....8

c) Mesure échographique du col utérin : standard.....10

d) Col normal et pathologique.....11

3) La corticothérapie anténatale.....13

a) Principes généraux.....13

b) Physiopathologie.....14

c) Limites.....14

III) OBJECTIF.....17

IV) MATERIELS ET METHODES.....18

1) Schéma de l'étude.....18

a) Type d'étude.....18

b) Population.....18

2) Protocoles de prise en charge.....19

3) Critères de Jugement.....19

4) Analyses statistiques.....20

V) RESULTATS.....22

1) Population de l'étude.....22

2) Échographie du col utérin et délai corticoïdes-accouchement.....26

a) Délai corticoïdes-accouchement.....26

b) Courbe ROC.....26

c) Valeurs diagnostiques.....27

d) Étude du seuil optimal.....28

3) Étude du seuil en fonction de l'âge gestationnel.....29

4) Calcul du nombre de sujets à traiter.....31

5) Projections au seuil de 15 mm.....31

6) Critères secondaires.....32

VI) DISCUSSION.....33

1) Résultats principaux.....33

2) Validité interne.....34

a) Forces de l'étude.....34

b) Limites de l'étude.....34

3) Validité externe.....35

4) Perspectives.....36

VII) CONCLUSION.....38

VIII) REFERENCES.....39

IX) ANNEXE.....44

I) INTRODUCTION

La menace d'accouchement prématuré (MAP) est le premier motif d'hospitalisation au cours de la grossesse. La prise en charge des patientes vise à la fois à retarder l'accouchement avec l'administration de tocolytiques ; et à diminuer la morbimortalité néonatale en cas d'accouchement prématuré avec l'administration d'une cure de corticoïdes. Cette cure est recommandée à toutes les patientes à risque d'accouchement prématuré avant 34 semaines d'aménorrhée (SA) depuis près de 50 ans. Elle permet d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale et a considérablement amélioré le pronostic des enfants prématurés.

L'effet bénéfique des corticoïdes est majeur entre la 24e heure et le 7e jour suivant la première injection et il n'est pas recommandé de répéter cette cure, en raison du risque neurologique pédiatrique notamment. Il semble donc primordial de savoir identifier les patientes en véritable menace d'accouchement prématuré, afin de réaliser la cure de corticoïdes anténatale au moment adéquat. L'évaluation du risque d'accouchement prématuré repose principalement sur l'échographie transvaginale avec la mesure de la longueur du col utérin.

Les recommandations françaises définissent un col raccourci comme inférieur à 25 mm. Mais il n'existe pas de seuil clairement établi en dessous duquel les patientes devront bénéficier d'une cure de corticoïdes.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'utilité de la mesure échographique de la longueur du col utérin pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale en cas de menace d'accouchement prématuré.

II) DEFINITIONS

1) Prématurité

a) Définition

La prématurité est définie comme une naissance entre 22 et 37 SA. Le risque néonatal est d'autant plus important que le terme d'accouchement est précoce. On parle de :

- Prématurité tardive entre 34 et 36 SA + 6j,
- Prématurité modérée entre 32 et 33 SA + 6j,
- Grande prématurité entre 28 SA et 31 SA + 6j,
- Prématurité extrême avant 28 SA.

On distingue deux types :

- la prématurité spontanée qui concerne les naissances avant terme non liées à une intervention médicale, représentant près de 60% des naissances prématurées.

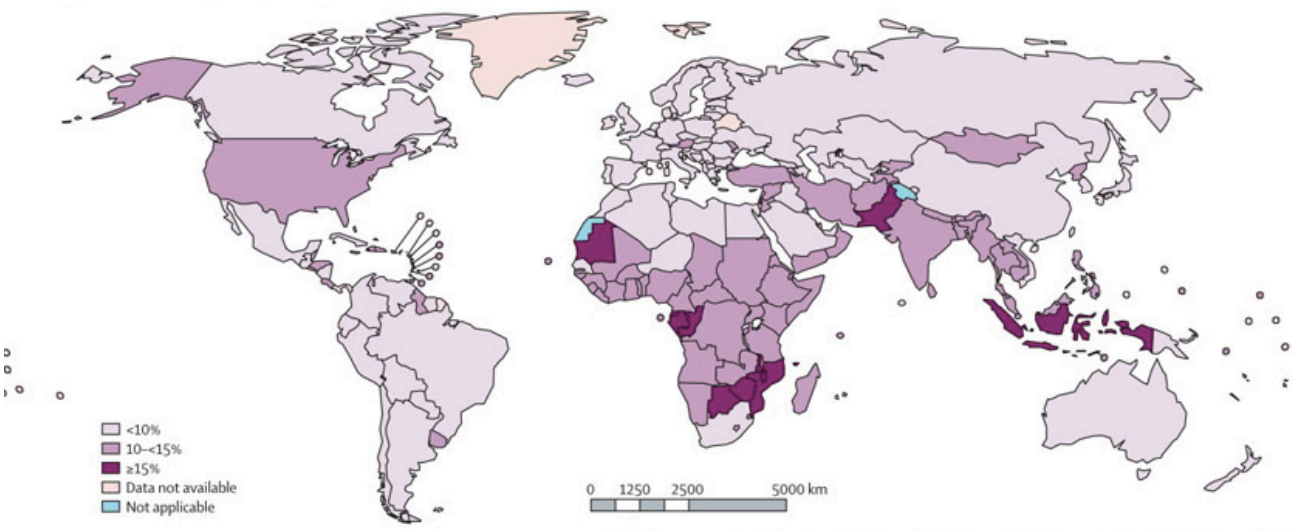
- la prématurité induite, découlant de pathologies gravidiques maternelles ou fœtales pour lesquelles une indication médicale d'extraction avant terme est posée, représentant 40% des naissances prématurées.

b) Épidémiologie

On estime à 15 millions le nombre d'enfants prématurés nés chaque année dans le monde, soit plus d'une naissance sur 10. Depuis 30 ans, le taux des naissances prématurées a augmenté dans la plupart des pays industrialisés, atteignant 12% des grossesses aux États-Unis et 5 à 9% des grossesses en Europe (1,2,3). Chaque année en France, la prématurité représente 7,4 % des

naissances et la grande prématurité 2% (4). Cette tendance s'explique en partie par l'augmentation de l'incidence des grossesses multiples (en rapport avec le développement des techniques de procréation médicalement assistée et l'âge maternel vieillissant) et par l'augmentation des accouchements prématurés médicalement induits en lien avec les progrès des soins néonataux.

Figure 1. Cartographie des naissances prématurées dans le monde en 2010.



Blencowe et al, The Lancet, Vol 379, Issue 9832, Pages 2162-2172, June 2012

Avec près d'un million de décès chaque année, la prématurité est la première cause de mortalité infantile dans le premier mois de vie et chez les enfants de moins de 5 ans (5,6).

Chez le nouveau-né prématuré, trois complications majeures peuvent mettre en jeu le pronostic vital : la maladie des membranes hyalines entrainant une détresse respiratoire, l'hémorragie intraventriculaire (HIV) et l'entérocolite ulcéro-nécrosante. La fréquence de ces complications diminue avec l'avancée de l'âge gestationnel.

A long terme, la prématurité est également associée à une augmentation du risque de handicap neurologique et de difficultés d'apprentissage (7). Selon l'étude Epipage 2, elle est le principal facteur de risque d'infirmité motrice cérébrale (8).

2) Menace d'Accouchement Prématuré

a) Définition

Le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF) définit la menace d'accouchement prématuré (MAP) par l'association de modifications cervicales et de contractions utérines (CU) régulières et douloureuses survenant entre 22 et 36SA + 6 jours et qui, en l'absence d'intervention médicale, conduiront à l'accouchement prématuré (9, 10). La MAP est aujourd'hui la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse.

b) Diagnostic de la menace d'accouchement prématuré

Dans une démarche de réduction de l'incidence de la prématurité, l'identification de femmes à risque est primordiale. Plusieurs outils diagnostiques ont été évalués :

- *Le toucher vaginal*

  La valeur diagnostique du toucher vaginal systématique en consultation prénatale n'est satisfaisante que dans les cas extrêmes (col très modifié associé à des contractions utérines régulières ou à l'inverse col très peu modifié avec des contractions rares). Dans les situations intermédiaires la prédiction de l'accouchement prématuré par l'examen clinique est médiocre : il ne permet pas de diminuer l'incidence de la prématurité et entraîne un excès d'hospitalisations inutiles (11). Par ailleurs, la valeur prédictive positive du toucher

vaginal chez les patientes présentant une MAP reste faible. Enfin, cet examen est soumis à une grande variabilité inter-observateur.

- *La tocométrie externe :*

La tocométrie externe permet de repérer une hypercontractilité utérine, mais ne permet pas d'améliorer le pronostic de la MAP (12).

- *Les scores :*

De nombreux modèles de score prédictifs ont été établis afin de cibler les patientes à risque d'accouchement prématuré et d'optimiser leur prise en charge mais ils sont peu utilisés en pratique courante en raison de performances diagnostiques insuffisantes (13,14,15).

- *L'échographie transvaginale :*

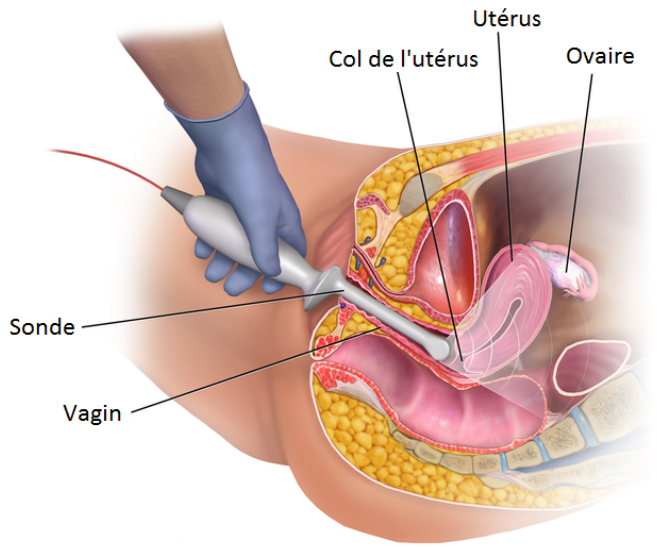
Le CNGOF privilégie l'évaluation de la menace d'accouchement prématuré par la mesure de la longueur du col utérin par échographie transvaginale (9, 10). En effet, la diminution de la longueur échographique du col utérin parmi les femmes présentant des contractions utérines régulières avant 37 SA permet d'identifier un groupe à haut risque d'accouchement prématuré (16,17,18).

Il s'agit d'une méthode simple, précise et reproductible, qui permet chez les patientes symptomatiques de diminuer le nombre d'hospitalisations et de traitements inutiles grâce à sa bonne valeur prédictive négative (19). Sa valeur prédictive positive, supérieure à celle du toucher vaginal, permet une meilleure identification des patientes à risque.

c) Mesure échographique du col utérin : standard.

La mesure échographique du col utérin par voie endovaginale est standardisée. Elle doit être réalisée chez une patiente en position gynécologique, vessie vide, à l'aide de la sonde à haute fréquence intra-vaginale. La sonde est amenée dans l'axe du vagin et rencontre la lèvre antérieure du col, perpendiculairement à l'axe du canal cervical. En coupe sagittale, on distingue l'orifice interne et l'orifice externe, reliés par une ligne hyperéchogène ou anéchogène : le canal cervical. La longueur du col utérin correspond à la distance (en millimètres) mesurée entre l'orifice interne et l'orifice externe. Dans certains cas, des modifications dynamiques du col dues à des contractions utérines sont observées : la mesure la plus courte sera alors retenue (9, 10).

Figure 2. Technique de mesure du col utérin par échographie transvaginale

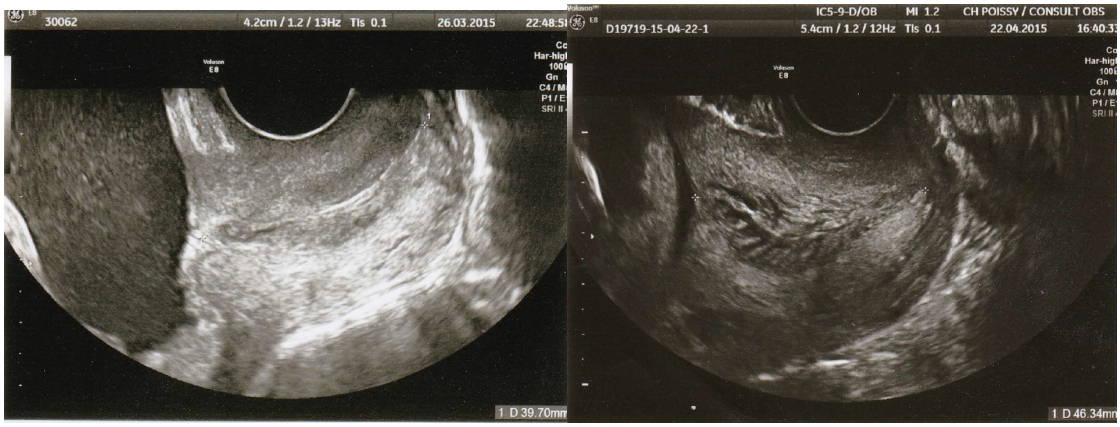


d) Col normal et pathologique

- *Col Normal*

Un canal cervical normal est fermé, ou du moins inférieur à 5 mm de largeur, et il n'existe pas de protrusion des membranes. On constate une diminution physiologique de la longueur du col au cours de la grossesse (20,21,22). Dans une étude de 2009, Salomon et coll. rapportent une médiane de la longueur cervicale progressivement décroissante au cours de la grossesse (42 mm (Q_{25}-Q_{75},38-48) à 20 SA, contre 31 mm (Q_{25}-Q_{75}, 22-36) à 36 SA) (22).

Figure 3. Mesure échographique du col utérin par voie transvaginale : col normal.



- *Col Pathologique :*

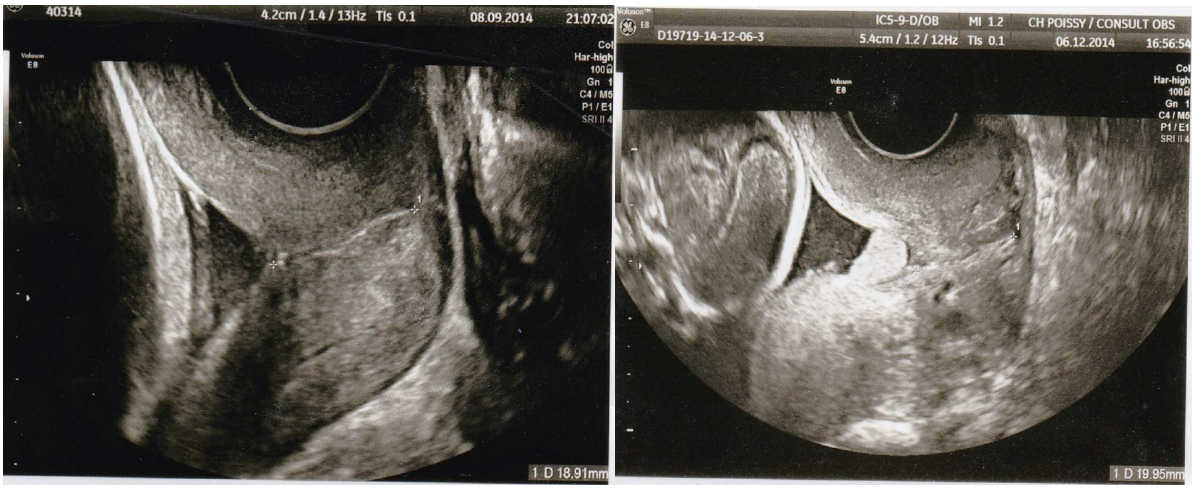
Chez les patientes présentant une suspicion de travail prématuré, l'enjeu est de différencier les femmes présentant un vrai travail prématuré, nécessitant une prise en charge médicamenteuse ; de celles présentant un épisode de « faux » travail prématuré, pathologie bénigne et spontanément résolutive. Dans une étude de Tsoi et coll évaluant 510 patientes présentant une suspicion de travail prématuré, seules 4.1% des femmes avaient accouché dans les 48 heures et 8.4% dans les 7 jours (23).

La question du seuil de longueur cervicale en dessous duquel la menace d'accouchement prématuré est « réelle » est donc primordiale ; et plus le seuil retenu est bas, plus le risque d'accouchement prématuré est élevé.

Les données de la littérature ont montré qu'un seuil de 30 mm permettait d'identifier entre 70 et 100% des femmes qui accoucheront prématurément parmi les femmes symptomatiques (16,17,18,19,24). Le seuil de 15 mm semble avoir la plus forte valeur prédictive positive pour prédire le risque d'accouchement prématuré spontané à 48 heures et à 7 jours (23).

En raison d'une bonne valeur prédictive négative, le seuil de 25 mm est le plus souvent utilisé en pratique courante afin d'identifier les patientes à haut risque d'accouchement prématuré et nécessitant une prise en charge hospitalière (10,25).

Figure 4. Mesure échographique du col utérin par voie transvaginale : col raccourci.



Il est néanmoins difficile d'établir un seuil universel. En effet, le choix du seuil doit être pondéré par le clinicien en intégrant l'ensemble des données du dossier médical : risques individuels (antécédents d'accouchement prématuré, grossesses multiples notamment), âge gestationnel ainsi que le niveau de la maternité. Ainsi une maternité de type I en zone rurale, pourra choisir

d'initier une prise en charge pour MAP à partir d'une longueur du col < 30 mm, tandis qu'une maternité de type III pourra choisir des critères plus stricts avant de commencer le traitement.

3) La corticothérapie anténatale

a) Principes généraux

Les recommandations actuelles pour la prise en charge d'une patiente présentant une MAP avant 34 SA s'articulent selon deux axes :

- La tocolyse d'une part, dont l'objectif est de faire diminuer voire disparaître les contractions, et permet de prolonger la grossesse en minimisant le pourcentage d'accouchement à 24 h, 48 h et au 7e jour.
- la corticothérapie anténatale d'autre part, en prévention des complications néonatales de la prématurité (2 injections intramusculaires de 12 mg à 24 heures d'intervalle de bétaméthasone, ou 4 injections intramusculaires de 6 mg à 12 heures d'intervalle de dexaméthasone).

L'effet bénéfique pour le poumon fœtal de l'administration anténatale de corticoïdes chez l'être humain a été prouvé la première fois par Liggins en 1972 (26). Plus de vingt ans plus tard, au regard des résultats d'essais randomisés, l'ensemble des sociétés savantes recommandent un traitement par corticothérapie anténatale aux patientes à risque d'accouchement prématuré. En effet, l'administration d'une cure unique de corticoïdes avant 34 SA est associée à une réduction significative des syndromes de détresse respiratoire, des hémorragies intra-ventriculaires (HIV), des entérocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN) et des décès néonataux (8, 27-30). Il existe également des bénéfices à long terme avec une réduction des paralysies cérébrales, et une augmentation des scores de développement psychomoteur et de la survie sans séquelle (30). La corticothérapie anténatale est donc indiscutablement un progrès majeur dans la prise en charge anténatale des complications de la prématurité des 50 dernières années.

Après 34 SA, il n'existe pas d'arguments pour recommander l'administration systématique d'une cure anténatale de corticoïdes ni d'une tocolyse, mais là encore le clinicien devra évaluer le risque inhérent à chaque situation.

b) Physiopathologie

La maturité pulmonaire fœtale est le résultat d'une synthèse suffisante de surfactant et de changements structurels du parenchyme pulmonaire. La Bétaméthasone et la Dexaméthasone, sont des glucocorticoïdes fluorés qui passent la barrière placentaire. Leur injection permet de mimer le pic physiologique de synthèse endogène de cortisol de fin de grossesse, indispensable à la préparation du fœtus à la vie extra-utérine. Ce pic de cortisol permettrait l'accélération de la synthèse du surfactant dans les alvéoles fœtales ainsi qu'une modification structurelle de ces dernières (31).

La réduction des HIV associées à la corticothérapie anténatale est en rapport avec la vasoconstriction des vaisseaux cérébraux induite par les corticoïdes (32). Enfin, des mécanismes vasoconstricteurs comparables au niveau mésentérique seraient responsables de la réduction des ECUN.

c) Limites

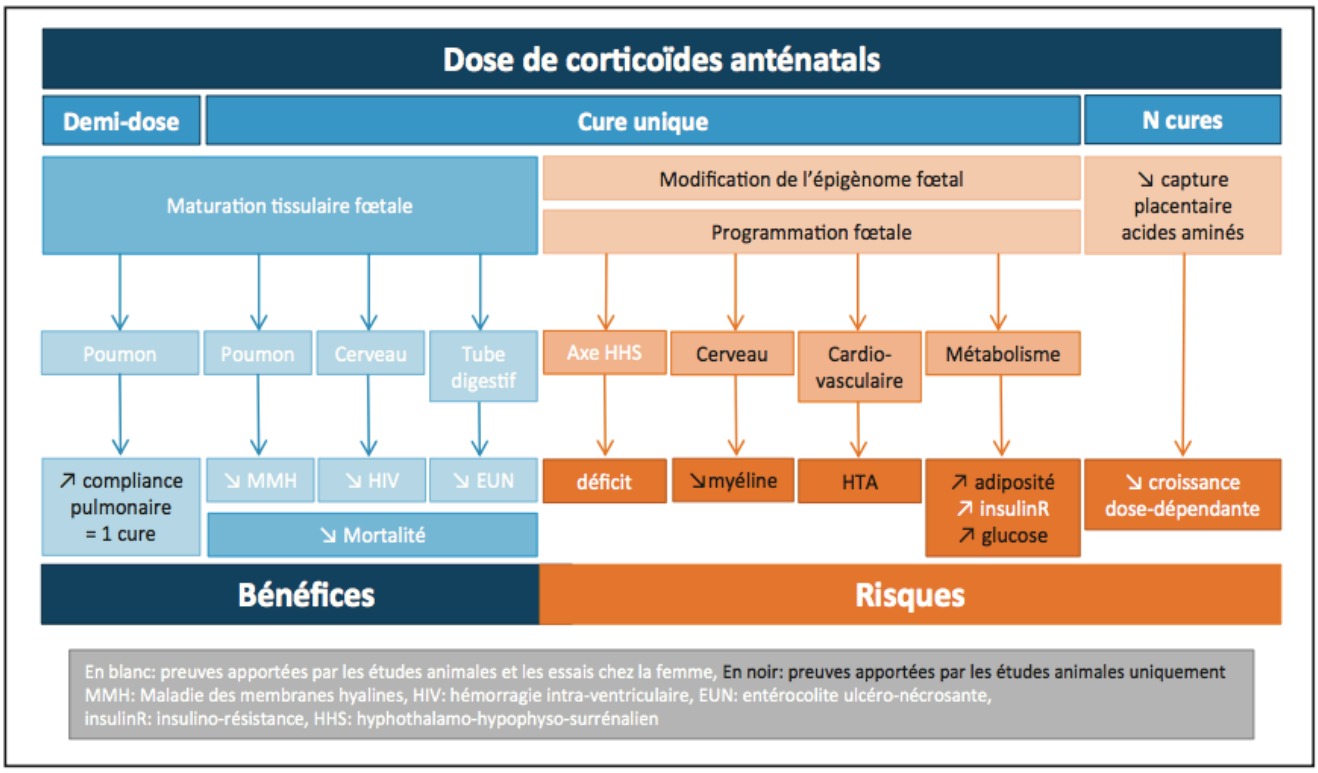
Dans une méta-analyse, Crowley et coll. ont montré que l'efficacité des corticoïdes était maximale entre la 24e heure et le 7e jour suivant la première injection (33). Bien que des données plus récentes suggèrent qu'il existe des effets encore cliniquement significatifs jusqu'à 14 jours (34, 35), aucune étude n'a pu n'ont pas montrer de bénéfice sur la mortalité et la morbidité à plus de 7 jours de la première dose (36, 37,38).

Plusieurs essais randomisés ont par conséquent étudié l'effet de cures répétées. Ces derniers ont montré une réduction significative du poids de naissance et du périmètre crânien chez les nouveau-nés exposés à plusieurs cures de corticoïdes, faisant craindre des anomalies du développement neurologique futur, contre indiquant ainsi cette pratique (39).

Garite et coll. ont étudié l'administration d'une cure de « sauvetage », dans un essai randomisé contre placebo. Cette cure n'était réalisée qu'en cas de risque d'accouchement prématuré majeur, avant 32SA et 6 jours, et à plus de 14 jours de la première cure. Un bénéfice sur le plan respiratoire était observé dans le groupe traité (40). Malgré ce résultat, il existe très peu de données concordantes dans la littérature et une seule étude a évalué les bénéfices et les risques à long terme liés à cette cure de sauvetage (41). En raison du manque de preuve et des craintes soulevées par la répétition des cures quant au développement neurologique de l'enfant, la cure de sauvetage n'est donc pas recommandée à l'heure actuelle.

L'administration d'une cure de corticothérapie anténatale unique peut également être source de complications. Premièrement, au décours de l'injection de corticoïdes, on observe une réduction de la variabilité à court et long terme du rythme cardiaque fœtal et des mouvements actifs fœtaux (42,43). Par ailleurs, les études animales ont soulevé la question de troubles métaboliques à court et à long terme (44-46). L'extrapolation chez l'être humain est difficile en raison d'un manque de littérature à ce sujet, mais elle révèle toutefois des effets préoccupants. Il existe notamment une suppression de la synthèse de corticoïdes endogènes secondaire au traitement, entrainant une réponse au stress anormale chez les nouveau-nés exposés par comparaison aux non exposés (47). De plus, une cure unique semble être associée à une insulino-résistance à l'âge adulte (48).

Figure 5. Corticothérapie anténatale : effet de la dose.



Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration. T. Schmitz et al, 2017

III) OBJECTIF

Il est primordial de savoir identifier les patientes en véritable menace d'accouchement prématuré, afin de réaliser la cure de corticoïdes anténatale au moment adéquat. Cette évaluation repose actuellement sur l'échographie endovaginale avec la mesure de la longueur du col utérin.

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'utilité de la mesure échographique de la longueur du col utérin pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale en cas de menace d'accouchement prématuré.

IV) MATERIELS ET METHODES

1) Schéma de l'étude

a) Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique au Centre hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain en Laye.

b) Population

Grâce au logiciel SILLAGE nous avons répertorié toutes les patientes hospitalisées pour MAP à l'hôpital de Poissy entre le 31 mai 2013 et le 31 mars 2017. Les données ont ensuite été collectées rétrospectivement grâce aux dossiers informatiques des patientes et de leurs nouveaux nés. Il s'agit de données démographiques, cliniques (antécédents personnels médicaux, chirurgicaux et obstétricaux, issues obstétricales et issues néonatales), biologiques (pH artériel) et échographiques (données de l'échographie obstétricale et longueur du col utérin).

Nous avons inclus l'ensemble des patientes hospitalisées entre la 24e et la fin de la 34ème SA pour une menace d'accouchement prématurée à membranes intactes.

Ont été exclues :

- Les grossesses multiples,
- Les patientes présentant une rupture prématurée des membranes associée,
- Les patientes dont la longueur échographique du col utérin était supérieure à 25mm,

- Les patientes n'ayant pas bénéficié d'une cure de corticoïdes en raison d'un terme dépassant 34 SA et 6 jours.

2) Protocoles de prise en charge

L'évaluation initiale était réalisée aux urgences de la maternité par l'équipe de garde. Celle-ci comportait un toucher vaginal, un monitoring avec tocométrie, et une échographie, avec une estimation du poids fœtal et une mesure du col utérin. La longueur cervicale était mesurée par voie endovaginale, selon la technique de mesure standardisée. La MAP était définie par l'association de contractions utérines régulières et douloureuses objectivées cliniquement et/ou par tocométrie externe à un raccourcissement du col utérin mesuré à moins de 25 mm à l'échographie (inférieur ou égal à 25mm).

Selon le protocole en vigueur une tocolyse était débutée par inhibiteur calcique : un comprimé de 10 milligrammes de Nifedipine (Adalate®), renouvelé toutes les 15 minutes, jusqu'à 5 comprimés maximum au total. Cette tocolyse était associée à une corticothérapie anténatale : deux injections de 12mg de Bétaméthasone en intra musculaire à 24 h d'intervalle.

Les patientes étaient hospitalisées dans le service des grossesses à haut risque. Une sortie était envisagée après 48h d'hospitalisation sans contraction.

3) Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était le taux d'accouchement dans les 7 jours suivant l'administration de la cure de corticoïdes. Le délai corticoïdes-accouchement (CA) était défini

par le nombre de jours entre la première injection de la cure de corticothérapie anténatale et la naissance.

Les critères secondaires concernaient l'état néonatal :

- Le poids de naissance,
- Le pH artériel,
- Le score d'Apgar à 1 min et 5 min (*cf. annexes*),
- Le taux d'admission en soins intensifs,
- Le taux de décès néonatal.

4) Analyses statistiques

Les patientes ont été classées en deux groupes :

- Celles dont le délai corticoïdes-accouchement était supérieur à 7 jours d'une part,
- Celles dont le délai corticoïdes-accouchement était inférieur ou égal à 7 jours d'autre part.

La capacité de la mesure échographique du col utérin à sélectionner les patientes dont le délai CA est inférieur ou égal à 7 jours a été étudiée à l'aide de l'aire sous la courbe (AUC) de la courbe ROC (Receiver Operating Curve) et de son intervalle de confiance à 95%.

Pour pouvoir déterminer la validité d'un test diagnostique quantitatif, il est nécessaire de calculer la surface située sous la courbe ROC. Celle-ci informe sur la probabilité que le résultat d'un test, face à deux personnes (une malade et une saine), permette de poser le diagnostic correct. Ainsi, quand un test est parfaitement discriminant, l'AUC vaut 1.

Grâce à la courbe ROC, nous avons déterminé les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative et rapports de vraisemblance positif et négatif pour chaque mesure du col utérin comprise entre 0 et 25 mm. Après avoir recherché le meilleur point de coupe de la courbe ROC, nous avons défini un seuil optimal pour la prédiction d'un délai corticoïdes-accouchement inférieur ou égal à 7 jours.

Nous avons ensuite étudié les performances des seuils de 15, 20 et 25 mm pour la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours suivant la corticothérapie dans trois populations différentes :

- Les patientes hospitalisées entre 24 SA et 27 SA+6 jours
- Les patientes hospitalisées entre 28 SA et 31 SA+6 jours
- Les patientes hospitalisées entre 32 SA et 34 SA+6 jours

Enfin, nous avons calculé le nombre de sujets à traiter, ou *Number needed to treat (NNT)*, pour les seuils de 15 et 20 mm. Le NNT défini le nombre de patients qui sont atteints d'une certaine maladie et qui doivent suivre un schéma thérapeutique au cours d'une période de temps spécifique pour qu'un seul d'entre eux atteigne le but visé.

Les données ont été recueillies grâce au logiciel Excel et les calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel STATA version 13.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

V) RESULTATS

1) Population

Au total, 631 patientes ont été prises en charge à l'hôpital de Poissy entre 2013 et 2017 pour une menace d'accouchement prématuré.

Parmi ces patientes, 230 (36.5%) ont été exclues dont :

- 173 grossesses multiples
- 18 ruptures prématurées des membranes associées,
- 33 patientes dont la mesure du col utérin était supérieure à 25 mm à l'échographie,
- Et 6 patientes n'ayant pas bénéficié d'une corticothérapie anténatale en raison d'un terme supérieur à 34 SA.

Les données concernant la mesure échographique du col et/ou l'accouchement n'étaient pas disponibles pour 142 patientes (22.5%) (Figure 5).

Finalement 259 patientes constituaient la population de l'étude. Les caractéristiques des patientes sont présentées dans le tableau 1.

Figure 5. Diagramme de flux de la population d'étude.

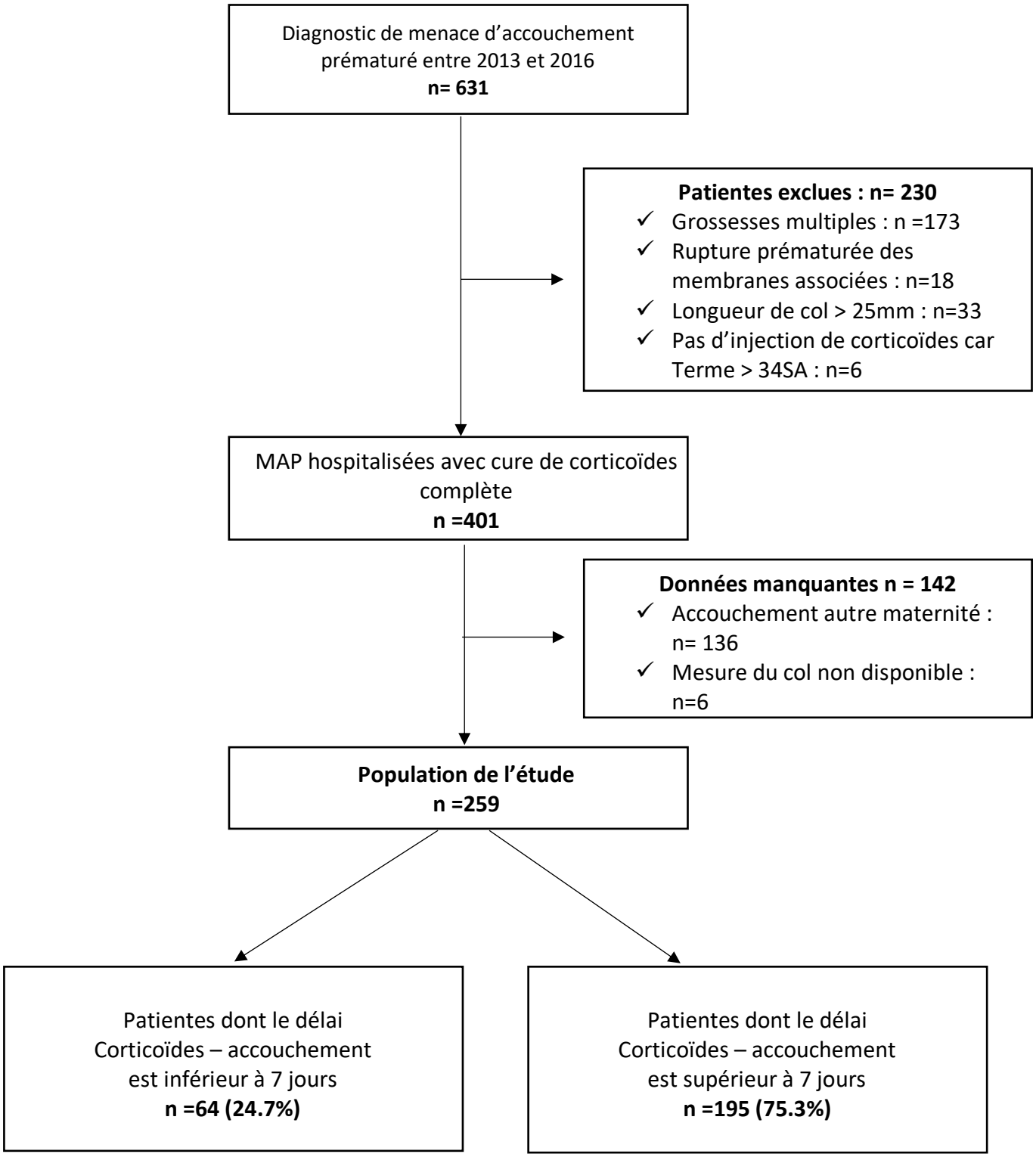


Tableau 1. Caractéristiques des patientes.

Variables	n=259
Age (années) *médiane (Q_{25}-Q_{75})*	29 (25-33)
Statut Marital *n/N (%)*	
o En couple	144/241 (59.7)
o Célibataire	98/241 (40.7)
Origine géographique *n/N (%)*	
o Europe	148/259 (57.1)
o Afrique du nord	59/259 (22.8)
o Afrique subsaharienne	43/259 (16.6)
o Asie	9/259 (3.5)
Antécédents médico-chirurgicaux	
IMC, *médiane (Q_{25}-Q_{75})*	22.9 (20.5-25.8)
HTA, *n/N (%)*	5/259 (1.9)
Diabète, *n/N (%)*	3/259 (1.2)
Chirurgie du col utérin, *n/N (%)*	3/259 (1.2)
Antécédents obstétricaux	
Gestité, *moyenne ± DS*	2.2 ± 1.7 (1-9)
Parité, *moyenne ± DS*	0.6 ± 1.1 (0-8)
Antécédent d'accouchement prématuré, *n/N (%)*	30/259 (11.6)
Antécédent de fausse couche tardive, *n/N (%)*	13/259 (5.0)
Grossesse actuelle *n/N (%)*	
HTA gravidique, *n/N (%)*	7/259 (2.7)
Diabète insuliné, *n/N (%)*	13/259 (5.0)
Tabagisme actif, *n/N (%)*	26/259 (10.0)
Menace d'accouchement prématuré	
1ère hospitalisation :	
o **Terme** (SA + j), *moyenne ± DS*	29+3 SA ± 3
o **EPF** (g), *moyenne ± DS (n=280)*	1437.8 ± 546
o **Longueur du col** (mm), *médiane (Q_{25}-Q_{75})*	15 (7-20)
o **Cure de corticoïdes incomplète**, *n/N (%)*	28/259 (10.8)
2ème hospitalisation, *n/N (%)* :	33/259 (12.7)
o **Terme** (SA + j), *moyenne ± DS*	30+3 ± 3
o **EPF** (g), *moyenne ± DS*	1741.5 ± 509
o **Longueur du col** (mm), *médiane (Q_{25}-Q_{75})*	5 (0-11)
o **2e cure de Corticoïdes**, *n/N (%)*	16/259 (6.2)

Accouchement	
Terme (SA +j), *moyenne ± DS*	35+3 ± 4
Prématurité (< 37SA), *n/N (%)*	129/259 (49.8)
Accouchement < 35 SA, *n/N (%)*	101/259 (39.0)
Mise en travail, *n/N (%)*	
o Spontané	220/259 (84.9)
o Induite	39/259 (15.1)
Voie d'accouchement, *n/N (%)*	
o Voie basse	177/259 (68.3)
o Voie basse instrumentale	15/259 (5.8)
o Césarienne programmée	12/259 (4.6)
o Césarienne en urgence	55/259 (21.2)
Nouveau-né	
Poids de naissance, *moyenne ± DS (n=288)*	2426 ± 958
pH artériel < 7.20, *n/N (%)*	3/76 (3.9)
Score d'Apgar à 1 min < 7, *n/N (%)*	58/252 (23.0)
Score d'Apgar à 5 min < 7, *n/N (%)*	18/252 (7.1)
Admission en soins intensifs, *n/N (%)*	86/259 (33.2)
Décès néonatal, *n/N (%)*	3/259 (1.2)
Délais	
Délai Corticoïdes – Accouchement (j), *Médiane (Q_{25}-Q_{75})*	35 (8-57)
Délai > 7 jours, *n/N (%)*	195/259 (75.3)
o **Dont accouchement > 37 SA,** *n/N (%)*	130/195 (66.7)
o **Dont accouchement > 34 SA,** *n/N (%)*	158/195 (81.0)

Le terme moyen lors de l'hospitalisation pour MAP était de 29 SA + 3 j, avec une longueur médiane du col utérin de 15 mm (Q_{25}-Q_{75} ; 7-20).

Près d'une patiente sur 10 n'a pas pu bénéficier d'une cure complète de corticoïdes en raison d'un accouchement trop rapide. Parmi ces dernières la longueur médiane du col était de 7 mm (Q_{25}-Q_{75} ; 0-15).

Une seconde hospitalisation a été réalisée parmi 33 patientes (12.7% ; IC95%, 9-17), dont près de la moitié ont bénéficié d'une deuxième cure de corticothérapie anténatale. Le terme moyen

lors de cette seconde hospitalisation était de 30SA + 3 jours et la longueur médiane du col utérin de 5 mm (Q_{25}-Q_{75} ; 0-11).

Le terme moyen d'accouchement était de 35 SA et 3 jours. Près de la moitié des naissances étaient prématurées (49.8% ; IC95%, 43.8-5.9), et 35.5% (IC95%, 30-42) avaient lieu avant 35 SA.

2) Échographie du col utérin et Délai corticoïdes – accouchement

a) Délais corticoïdes- accouchement.

Le délai médian entre la réalisation de la cure de corticoïdes et l'accouchement était de 35 jours (Q_{25}-Q_{75} ; 8-57). Le taux de naissance dans les 7 jours suivant la corticothérapie anténatale était de 24.7% (IC95%, 19.9-30.3).

Plus de trois-quarts des naissances avaient donc lieu plus de 7 jours après la réalisation de la corticothérapie anténatale (75.3% ; IC95%, 70-80) dont :

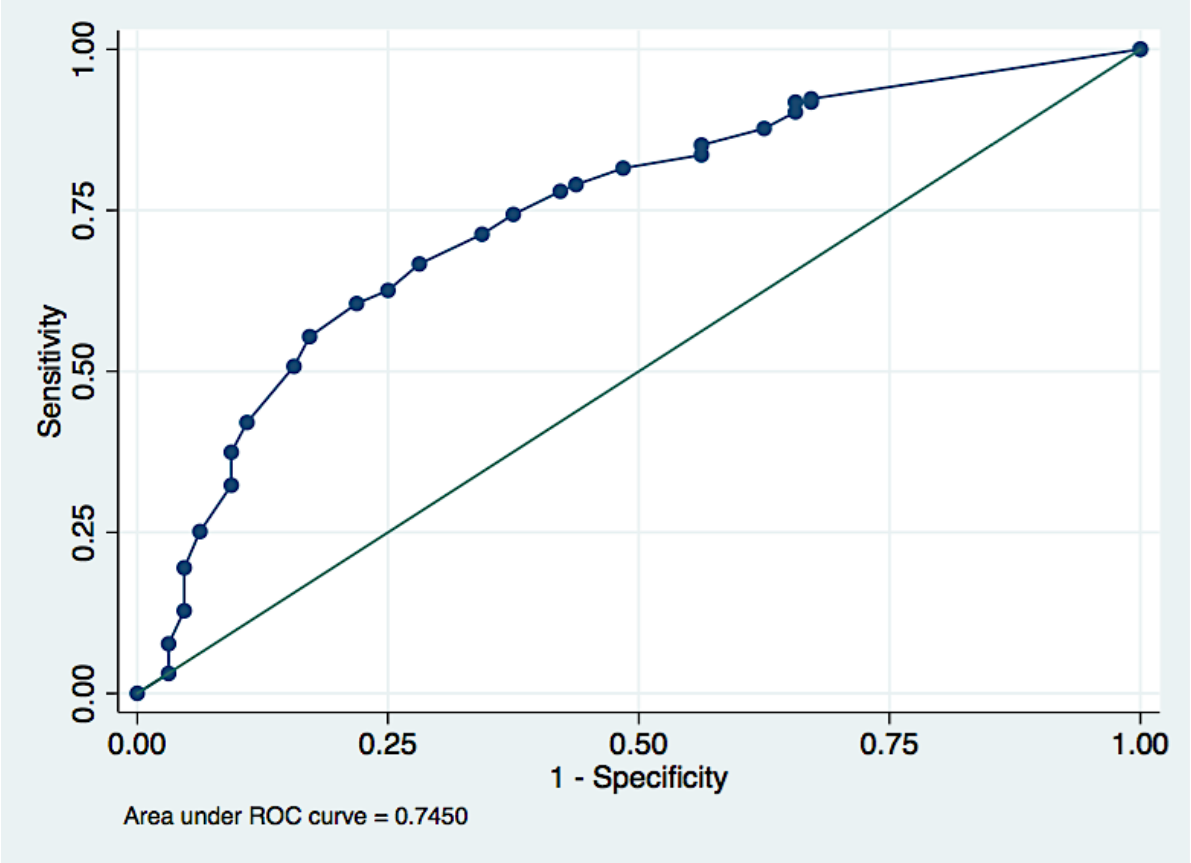
- 81.0 % avaient lieu après la 34e semaine d'aménorrhée (IC95%, 74.9-85.9),
- 66.7% après la 37e semaine d'aménorrhée (IC95%, 59.8-72.9).

Toutes les patientes pour lesquelles le délai corticoïdes accouchement était inférieur ou égal à 7 jours accouchaient avant la fin de la 34e semaine d'aménorrhée.

b) Courbe ROC.

La courbe ROC évaluant la capacité de la mesure échographique du col à discriminer les patientes dont le délai corticoïdes-accouchement est inférieur ou égal à 7 jours est présentée figure 2. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,75 (IC 95% 0.68-0.81).

Figure 6. Courbe ROC évaluant la mesure échographique du col utérin pour prédire le taux d'accouchement dans les 7 jours suivant l'administration de la corticothérapie anténatale.



c) Valeurs diagnostiques

Le tableau 2 présente les performances diagnostiques de l'échographie du col utérin, pour chacune des longueurs du col comprises entre 0 et 25 mm, pour la prédiction d'un délai corticoïdes- accouchement inférieur ou égal à 7 jours.

Plus la valeur du seuil échographique choisi augmente, plus la valeur prédictive positive de la mesure échographique du col diminue ; tandis que sa valeur prédictive négative augmente.

Tableau 2. Performances Diagnostiques de l'échographie du col utérin de 0 à 25mm.

Mesure échographique du col Utérin (mm)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)	Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif
< 1	32.8	92.3	58.3	80.7	4.27	0.73
< 2	32.8	91.8	56.8	80.6	4.00	0.73
< 3	34.4	91.8	57.9	81.0	4.19	0.71
< 4	34.4	90.3	53.6	80.7	3.53	0.73
< 5	37.5	87.7	50.0	81.0	3.05	0.71
< 6	43.8	85.1	49.1	82.2	2.94	0.66
< 7	43.8	83.6	46.7	81.9	2.67	0.67
< 8	51.6	81.5	47.8	83.7	2.79	0.59
< 9	56.3	79.0	46.8	84.6	2.68	0.55
< 10	57.8	78.0	46.3	84.9	2.62	0.54
< 11	62.5	74.4	44.4	85.8	2.44	0.50
< 12	65.6	71.3	42.9	86.3	2.29	0.48
< 13	71.9	66.7	41.4	87.8	2.16	0.42
< 14	75.0	62.6	39.7	88.4	2.00	0.40
< 15	78.1	60.5	39.4	89.4	1.98	0.36
< 16	82.8	55.4	37.9	90.8	1.86	0.31
< 17	84.4	50.8	36.0	90.8	1.71	0.31
< 18	89.1	42.1	33.5	92.1	1.54	0.26
< 19	90.6	37.4	32.2	92.4	1.45	0.25
< 20	90.6	32.3	30.5	91.3	1.34	0.29
< 21	93.8	25.1	29.1	92.5	1.25	0.25
< 22	95.3	19.5	28.0	92.7	1.18	0.24
< 23	95.3	12.8	26.4	89.3	1.09	0.37
< 24	96.9	7.7	25.6	88.2	1.05	0.41
< 25	96.9	3.1	24.7	75	0.99	1.01
25	100	0	Na	Na	1.00	Na

d) Étude du seuil optimal

L'étude de la courbe ROC nous a permis de définir le point de coupe optimal pour la prédiction d'un délai corticoïdes-accouchement ≤ 7 jours, correspondant à une mesure du col utérin à 15mm. Les performances diagnostiques au seuil de 15mm sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Performances diagnostiques du seuil échographique de 15mm.

	Valeur (IC 95%)
Sensibilité (%)	82.8 (71.8 – 90.1)
Spécificité (%)	55.4 (48.4-62.2)
Valeur prédictive positive (%)	37.9 (30.3-46.1)
Valeur prédictive négative (%)	90.8 (84.2-94.8)
Rapport de vraisemblance +	1.86 (1.53-2.25)
Rapport de vraisemblance -	0.31 (0.18-0.54)

3) Étude du seuil en fonction du terme d'hospitalisation

Nous avons choisi de comparer les capacités diagnostiques des seuils échographiques de 15, 20 et 25 mm pour la prédiction d'un délai corticoïdes-accouchement ≤ 7 jours dans 3 sous-groupes d'âges gestationnels différents :

- De 24 à 27+6 SA : 90 patientes étaient hospitalisées pour MAP entre 24 SA et 27 SA + 6 j, avec une longueur médiane du col utérin de 11 mm (Q_{25}-Q_{75} ; 0-17).
- De 28 SA à 31+6 SA : 93 patientes étaient hospitalisées pour MAP entre 28 SA et 31 SA +6 j, avec une longueur médiane du col utérin de 16 mm (Q_{25}-Q_{75} ; 8-21).
- De 32 SA à 34+6 SA : 76 patientes étaient hospitalisées pour MAP entre 32 SA et 34 SA +6 j, avec une longueur médiane du col utérin de 16 mm (Q_{25}-Q_{75} ;11-20).

Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.

Tableau 4. Performances diagnostiques des seuils de 15, 20 et 25 mm en fonction de l'âge gestationnel.

- De 24 à 27+6 SA

	Col ≤ 15 mm	**Col ≤ 20mm**	**Col ≤ 25mm**
Sensibilité	82.1	96.4	100
Spécificité	41.9	19.4	0
Valeur prédictive positive	39.0	35.1	31.1
Valeur prédictive négative	83.9	92.3	Na
LR+	1.42	1.20	1
LR-	0.43	0.19	Na

- De 28 SA à 31+6 SA

	Col ≤ 15 mm	**Col ≤ 20mm**	**Col ≤ 25mm**
Sensibilité	91.3	95.7	100
Spécificité	67.1	32.9	0
Valeur prédictive positive	47.7	31.9	24.7
Valeur prédictive négative	95.9	95.8	Na
LR+	2.78	1.43	1
LR-	0.13	0.13	Na

- De 32 SA à 34+6 SA

	Col ≤ 15 mm	**Col ≤ 20mm**	**Col ≤ 25mm**
Sensibilité	69.2	84.6	100
Spécificité	55.6	22.2	0
Valeur prédictive positive	24.3	18.3	16.1
Valeur prédictive négative	89.7	87.5	Na
LR+	1.56	1.09	1
LR-	0.55	0.69	Na

On remarque que les performances diagnostiques de l'échographie varient en fonction du seuil choisi mais également du terme de la grossesse. Dans les trois populations, le seuil de 15 mm semble être le plus pertinent pour sélectionner les patientes qui accoucheront dans les 7 jours suivant la cure de corticoïdes.

4) Calcul du nombre de sujets à traiter

Le *NNT* a été calculé pour évaluer le nombre de patientes devant recevoir des corticoïdes pour qu'une cure soit faite au moment optimal (délai Corticoïdes-accouchement <= 7j).

- Au seuil de 15 mm

Il faut traiter 3.5 personnes pour qu'une cure de corticothérapie anténatale soit donnée au moment optimal.

- Au seuil de 20 mm

Au seuil de 20 mm le nombre de sujets à traiter augmente : 4.6 personnes devront recevoir une corticothérapie anténatale pour qu'une cure soit donnée au moment optimal.

5) Projections au seuil de 15 mm

En réalisant une projection dans notre population, si la cure de corticoïdes n'était réalisée qu'en cas de col inférieur ou égal à 15 mm :

- Le taux de faux-négatifs, c'est à dire de patientes n'ayant pas reçu de cure de corticothérapie anténatale alors qu'elles auraient dû, s'élève à 4.3% (IC95% ; 2.4-7.4) (contre 0% avec le seuil à 25 mm) ;
- Le taux de faux-positifs, c'est à dire de patientes ayant reçu une cure de corticothérapie anténatale en excès s'élève lui à 33.6% (IC95% ; 28.1-39.6) (contre 75% avec un seuil à 25 mm).

On retrouve des résultats similaires dans chacune des trois catégories d'âge gestationnel précédemment décrites (tableau 5).

Tableau 5. Taux de faux négatifs et de faux positifs au seuil de 15mm en fonction de l'âge gestationnel.

Age gestationnel	Faux négatifs (%)	Faux-Positifs (%)
24-27^{+6} SA	5.6	40
28 SA-31^{+6} SA	2.2	24.7
32 SA-34^{+6} SA	5.3	36.8

6) Critères secondaires

Le poids moyen de naissance était de 2426g. Le pH artériel à la naissance était inférieur à 7.20 dans 3.9% des cas (IC95%, 1.4-11). 23.0% (IC95% ,18.3-28.6) des enfants présentaient un score d'Apgar inférieur à 7 à une minute de vie contre 7.1% (IC95% ,4.6 -11.0) à 5 minutes. Près de 33% (IC95%, 28-39) des enfants étaient admis en unité de soins intensifs, et trois décès sont survenus durant les premiers jours de vie (1.2%, IC95%,0.4-3.4).

VI) DISCUSSION

1) Résultats principaux

Nous avons cherché à évaluer l'utilité de la mesure échographique du col utérin pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale au sein d'une population de 259 patientes hospitalisées pour MAP, au terme moyen de 29 SA + 3 j, et avec une longueur médiane du col utérin de 15 mm. Au sein de notre population, une naissance sur deux était prématurée.

Le délai médian entre la réalisation de la cure de corticoïdes et l'accouchement était de 35 jours. Plus de 75% des naissances avaient lieu plus de 7 jours après la réalisation de la corticothérapie anténatale, dont près de deux-tiers n'étaient pas prématurées.

L'étude de la courbe ROC a montré que la mesure échographique du col permettait de sélectionner les patientes qui accoucheront dans les 7 jours suivant la corticothérapie avec une AUC à 0.75. Nous avons ensuite défini le seuil optimal à 15 mm : 37.9% des patientes dont le col est inférieur ou égal à 15 mm accoucheront dans les 7 jours ; et plus de 90% des patientes présentant un col supérieur à 15 mm accoucheront au-delà des 7 jours.

Le seuil de 15 mm semble également être le plus pertinent lors de l'étude des sous-groupes d'âge gestationnel différents.

Au sein de notre population, si la cure de corticothérapie anténatale n'avait été réalisée qu'en cas de col inférieur à 15 mm, le taux de faux négatifs serait de 4.6%, contre zéro avec le seuil de 25 mm (patientes qui n'ont pas bénéficié d'une cure de corticothérapie anténatale alors qu'elles auraient dû). Le taux de faux-positifs ; c'est à dire de patientes ayant reçu une cure de corticothérapie en excès serait plus de deux fois inférieur au taux observé au seuil de 25 mm (33% contre 75%). Au seuil de 15mm, il faudra traiter 3.5 personnes pour qu'une cure de corticothérapie anténatale soit donnée au moment optimal.

2) Validité interne

a) Forces de l'étude

Notre étude a été menée sur une population représentative. Il s'agit d'une population à haut risque : le taux d'accouchement prématuré est de 49% dans notre étude, contre 42% dans l'étude EVAPRIMA sur 735 patientes prises en charge pour MAP (49).

La MAP était objectivée par un col significativement raccourci à l'échographie selon une mesure standardisée. Le seuil de 25 mm permettant de sélectionner les patientes est le plus utilisé en pratique courante.

Les protocoles de prise en charge étaient en accord avec les recommandations pour la pratique clinique actuelles : les patientes étaient toutes admises avant 34 SA, la majorité d'entre elles n'ont reçu qu'une cure de corticoïdes, selon les modalités recommandées.

Enfin, le rôle de l'échographie transvaginale pour optimiser le moment de la corticothérapie n'a pas été fréquemment évalué dans la littérature à notre connaissance ; il s'agit donc d'une étude originale.

b) Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective : on peut donc évoquer un biais de collecte inhérent au design de l'étude. Cependant nous avons limité ce biais en excluant l'ensemble des patientes n'ayant pas accouché dans notre structure, nous permettant de ne pas avoir de données manquantes concernant la mesure du col utérin et l'accouchement.

Nous sommes également exposés à un biais de classement en raison d'une variabilité interindividuelle dans la mesure échographique du col utérin. Néanmoins la technique de mesure est standardisée, et elle était effectuée par des examinateurs expérimentés.

Enfin, nous n'avons pas réalisé d'ajustement sur les potentiels facteurs confondants (antécédents d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive, facteurs socio-économiques).

3) Validité externe

Dans notre étude, le délai médian corticoïdes-accouchement était de 35 jours. Plus de trois-quarts des patientes accouchaient plus de 7 jours après la cure de corticothérapie, dont plus de la moitié après 37 SA. Or, l'efficacité des corticoïdes diminue progressivement à mesure que l'intervalle entre le traitement et la naissance augmente, avec un bénéfice sur la morbimortalité non prouvé au-delà de 7 jours de la première dose et après 34 SA (38). La majorité des patientes ont donc reçu une corticothérapie anténatale n'entrainant aucun bénéfice néonatal.
Ces résultats sont en accord avec les données récentes de la littérature : en 2016, dans la cohorte de Makhija et coll. seules 2.8% des patientes avec un col raccourci avaient reçu des corticoïdes au moment optimal (dans les 7 jours suivant la première injection) (50). Dans une étude rétrospective d'Adams et coll. sur 345 patientes hospitalisées pour MAP, 80% des patientes avaient accouché plus de 7 jours après la première injection (51).

La question du seuil échographique indiquant une corticothérapie anténatale est donc centrale, le seuil de 25 mm semblant entrainer de nombreux faux-positifs avec des patientes recevant une cure de corticoïdes inutilement. Dans une étude rétrospective de 2017 portant sur le dépistage universel d'un col court (identification d'une population asymptomatique à risque), sur 69 patientes accouchant prématurément et dont le col est inférieur à 25 mm, Sahasrabudhe et coll. concluent qu'un col court n'est pas associé à une administration optimale de corticoïdes (52).

Nos résultats indiquent qu'un seuil de 15 mm serait plus pertinent pour sélectionner les patientes. Cette nouvelle définition d'un col court est retrouvée dans la littérature : Tsoi et coll. ont mesuré la longueur du col parmi 510 femmes ayant une grossesse unique présentant une suspicion de travail prématuré. Aucune des femmes ayant une longueur cervicale ≥15 mm n'a accouché dans les 48 heures, et seulement 0.7% dans les 7 jours (23). En 2007, Alfirevic et coll. concluaient qu'aucune femme avec un col supérieur à 15 mm ne devrait recevoir de tocolyse (53). Enfin une méta-analyse plus récente de 2010 retrouve une faible spécificité du seuil de 25 mm (59%) pour évaluer la probabilité d'un accouchement dans les 48h, contre 87% si le col mesure moins de 15mm et 90% pour évaluer la probabilité d'un accouchement dans les 7 jours (54).

La diminution du seuil échographique, permettant de mieux cibler l'indication des corticoïdes, pourrait permettre une diminution des hospitalisations dont les bénéfices sont multiples :

- Diminution des coûts liés à l'hospitalisation,
- Diminution du stress induit par celle-ci,
- Diminution des complications liées à l'alitement : amyotrophie, évènements thromboemboliques...etc.

4) Perspectives

L'enjeu est donc de trouver un équilibre dans la balance bénéfices/risques prenant en compte le risque d'administration trop précoce de corticostéroïdes et le risque de les administrer trop tard.

L'objectif est en effet de trouver une valeur seuil permettant de limiter les faux positifs - patientes ayant eu des corticoïdes inutilement- tout en préservant un taux de faux négatif

raisonnable. La valeur de 25 mm permet de limiter ces faux négatifs : dans notre étude, la sensibilité de l'échographie était de 100% pour ce dernier. En revanche, dans ce cas, plus de trois quarts des patientes recevaient des corticoïdes sans accoucher dans les 7 jours suivant l'injection. En acceptant un taux de faux négatif autour de 5%, le seuil de 15 mm permet de diminuer considérablement le taux de faux-positifs, passant de 75% à 33%.

La réduction du seuil permettant de contrôler cette « épidémie » de corticoïdes est donc un choix de santé publique puisqu'elle entraine inévitablement une augmentation du nombre d'enfants nés prématurément sans avoir reçu une cure anténatale de corticoïdes.

L'objectif est de permettre :

- De traiter les patientes dont la menace d'accouchement prématurée est majeure, qui accoucheront dans les 7 jours suivant la cure de corticoïdes et avant 34 SA.
- De ne pas traiter les patientes dont la menace d'accouchement prématurée n'est pas majeure, qui n'accoucheront pas dans les 7 jours suivant la cure de corticoïdes et/ ou non prématurément.

VII) CONCLUSION

En cas de menace d'accouchement prématuré, il semble primordial de sélectionner les patientes dont le risque d'accouchement est imminent, dans le but d'administrer une tocolyse et une corticothérapie anténatale au moment adéquat. La mesure échographique du col est alors un des piliers de l'orientation thérapeutique.

Actuellement en France, le seuil échographique de 25 mm est le plus fréquemment utilisé. Notre étude suggère que les performances diagnostiques de cette mesure du col utérin sont cependant limitées.

Il existe un nombre important de patientes traitées en excès, qui n'accoucheront ni dans les 7 jours suivant l'administration de la corticothérapie ni prématurément. Pour ces dernières, l'effet iatrogène de la corticothérapie n'est pas négligeable, avec des conséquences métaboliques, psychologiques et financières liées au traitement. Une diminution du seuil échographique posant l'indication de la cure de corticothérapie anténatale pourrait permettre d'éviter ce nombre important de fœtus traités en excès. Notre étude suggère que le seuil de 15 mm permettrait une meilleure sélection des patientes.

L'équilibre dans la balance bénéfices-risques, considérant le risque de ne pas traiter des patientes qui accoucheront prématurément et celui de traiter un grand nombre de patientes en excès, est à ce titre une véritable question de santé publique.

VIII) REFERENCES

1. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep 2011; 59:1-30.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371:75-84.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et coll. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. The Lancet, June 2012. 9;379(9832):2162-72. Estimates from 2010.
4. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F; National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2012;41:e1-e15.
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et coll. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet 2012; 379:2151-61.
6. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et coll. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016 ;388(10063):3027-35.
7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et coll. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371:75-84.
8. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et coll. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):230.
9. Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. “Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, La menace accouchement prématuré à membranes intactes. Recommandations pour la pratique Clinique. 2002.
10. Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. Recommandations pour la pratique Clinique. Prévention de la prématurité spontanée et de ses consequences (hors rupture des membranes). Recommandations pour la pratique Clinique. 2016.
11. Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M, and European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. Lancet 1994; 334: 841

12. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO, et coll. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1995; 162: 748-54.
13. Shiono PH, Klebanoff MA. A review of risk scoring for preterm birth. Clin Perinatol 1993; 20: 107-25.
14. Honest H, Bachmann LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth-a systematic review. J Obstet Gynaecol 2004;24:343
15. Tekesin I, Eberhart LHJ, Schaefer V, "Evaluation and validation of a new risk score (CLEOPATRA score) to predict the probability of premature delivery for patients with threatened preterm labor," Ultrasound Obstet. Gynecol., vol. 26, no. 7, pp. 699–706, 2005.
16. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. Obstet Gynecol 1993;82:829-832.
17. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ;24:554-557.
18. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ;27:368-372.
19. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length : a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29: 47-50.
20. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et coll. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567–572.
21. Brieger GM, Ning XH, Dawkins RR, Ying KQ, Weng C, Chang AM, et coll. Transvaginal sonographic assessment of cervical dynamics during the third trimester of normal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 118–122.
22. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33:459-64.

23. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:353-356.
24. Vendittelli F, Mamelle N, Munoz F, Janky E. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. Int J Gynecol Obstet 2001; 72:117-125.
25. Larma JD, Iams JD, Is Sonographic Assessment of the Cervix Necessary and Helpful?, Clin. Obstet. Gynecol., vol. 55, no. 1, pp. 324–335, 2012.
26. Liggins GC, Higgins RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972;50:515
27. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B, "The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight," Obstet. Gynecol., vol. 102, no. 3, pp. 488–492, 2003.
28. Dekker GA, Lee SY, North R, "Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women," PLoS One, vol. 7, no. 7, pp. 1–9, 2012.
29. Yoneyama K,Kimura A, Kogo M, Clinical predictive factors for preterm birth in women with threatened preterm labour or preterm premature ruptured membranes?,Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol., vol. 49, no. 1, pp. 16–21, 2009.
30. Schmitz T. Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016 Dec;45(10):1399-1417.
31. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. Am J Obstet Gynecol 1995;173:254—62.
32. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Müller T, Schubert H, Buchwalder LF, et coll. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. J Physiol 2000;528:619—32
33. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995;173:322—35.
34. Ring AM, Garland JS, Stafeil BR, Carr MH, Peckman GS, Pircon RA. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. Am J Obstet Gynecol 2007;196, 457.e1—6.
35. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, Kuin RA, Stam MC, Reuvers JM, et coll. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. Am J Obstet Gynecol 2011;205, 49.e1—7.

36. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3.
37. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, Fisher L, Marchiano DA, Gerdes JS, et coll. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to deliver on neonatal out- come of very low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1409—13.
38. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? Obstet Gynecol 2001;97:491—3.
39. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeated doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD003935.
40. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R, Obstetric Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2009;200, 248.e1—9.
41. Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, et coll. Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F402—6.
42. Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities: a prospective randomized trial. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:493—500.
43. Subtil D, Tiberghien P, Devos P, Therby D, Leclerc G, Vaast P, et coll. Immediate and delayed effects of antenatal corticosteroids on fetal heart rate: a randomized trial that compares betamethasone acetate and phosphate, betamethasone phosphate, and dexamethasone. Am J Obstet Gynecol 2003;188:524—31.
44. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. Neuroendocrinology 1996;64:412—8.
45. Jensen EC, Gallaher BW, Breier BH, Harding JE. The effect of a chronic maternal cortisol infusion on the late gestation fetal sheep. J Endocrinol 2002;174:27—36.
46. Long NM, Shasa DR, Ford SP, Nathanielsz PW. Growth and insulin dynamics in two generations of female offspring of mothers receiving a single course of synthetic glucocorticoids. Am J Obstet Gynecol 2012;207, 203.e1—8.
47. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. Am J Obstet Gynecol 2012;207:446—54.

48. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, et coll. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2005;365:1856—62.
49. Parant O, Maillard F, Tsatsaris V, Management of threatened preterm delivery in France: A national practice survey (the EVAPRIMA study), BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol., vol. 115, no. 12, pp. 1538–1546, 2008.
50. Makhija NK, Tronnes AA, Dunlap BS, Schulkin J, Lannon SM. Antenatal corticosteroid timing: accuracy after the introduction of a rescue course protocol. Am J Obstet Gynecol 2016;214: 120.e1–6.
51. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Fazzari MJ, Vintzileos AM. Practice patterns in the timing of antenatal corticosteroids for fetal lung maturity. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28: 1598–601.
52. Sahasrabudhe N, Igel C, Echevarria GC, Dar P, Wolfe D, Bernstein PS, et coll. Universal Cervical Length Screening and Antenatal Corticosteroid Timing. Obstet Gynecol. 2017 Jun;129(6):1104-1108.
53. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Jan;29(1):47-50.
54. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor : a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35(1):54-64.

IX) ANNEXE

- Le Score d'Apgar

LE SCORE D'APGAR

	VALEUR 0	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR TOTALE (0-10)
Activité cardiaque	De 0 à < 80	FC[2] > 80 et < 100	FC[2] > 100	
Activité respiratoire	Absente ou quasi-nulle	Lente ou irrégulière	Cri vigoureux	
Tonus musculaire[1]	Hypotonie	Légère flexion des extémités	Normal	
Réactivité (stimulation)	Nulle	Grimace	Vive	
Coloration cutanée	Pâleur ou cyanose généralisée	Imparfaite, cyanose des extrémités	Uniformément rose	

Bonne adaptation à la vie aérienne <..... ≥ 7

Situation intermédiaire[3] <..... 6-3

Etat de mort apparente <..... ≤ 3

1. Observation de l'hypotonie globale, de la flexion des jambes... 2. FC = Fréquence cardiaque calculée en battements/minute. 3. Selon le score obtenu, le nourrisson fait l'objet d'une prise en charge spécifique : ventilation, O2, perfusion, intubation, voire réanimation. Source : http://www.urgences-serveur.fr

Évaluation de l'utilité de la mesure échographique de la longueur du col utérin pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale en cas de travail prématuré

Rationnel. Le diagnostic de menace d'accouchement prématuré repose sur la mesure échographique de la longueur du col utérin. Notre étude a pour objectif d'évaluer l'utilité de cette mesure pour optimiser le moment de la corticothérapie anténatale.
Matériels et Méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy entre mai 2013 et mars 2017. Nous avons inclus les patientes hospitalisées entre 24 et 34 semaines d'aménorrhées pour une menace d'accouchement prématurée et dont le col utérin était mesuré à moins de 25mm à l'échographie. Le critère d'évaluation principal était le taux d'accouchement dans les 7 jours suivant l'administration des corticoïdes. Puis nous avons déterminé les performances diagnostiques de l'échographie du col utérin et défini un seuil optimal pour la prédiction d'un délai corticoïdes-accouchement inférieur à 7 jours.
Résultats. Notre population était constituée de 259 patientes. La longueur médiane du col était de 15mm. Le délai médian entre la cure de corticoïdes et l'accouchement était de 35 jours. Plus de 75% des naissances avaient lieu plus de 7 jours après la cure, dont près de deux-tiers n'étaient pas prématurées. Le seuil optimal était de 15mm. En administrant des corticoïdes uniquement en cas de col inférieur à 15mm, le taux de faux-négatifs dans la population était de 4.6%, contre zéro au seuil de 25mm. Le taux de faux-positifs était plus de deux fois inférieur au taux observé au seuil de 25 mm (33% contre 75%).
Conclusion. Une diminution du seuil échographique posant l'indication de la cure de corticothérapie anténatale pourrait permettre d'éviter un nombre important de fœtus traités en excès.

Mots clés : Menace d'accouchement prématuré, Échographie du col utérin, Corticothérapie anténatale.

Cervical Length screening in case of preterm labor and Antenatal Corticosteroid timing

Objective. Diagnosis of preterm labor is based on the ultrasound measurement of cervical length. Our study aims to evaluate the usefulness of this measure to optimize the timing of antenatal corticosteroids.
Methods. We conducted a retrospective study between May 2013 and March 2017. Patients hospitalized for preterm labor between 24 and 34 weeks of gestation and whose cervical length was less than 25mm were included. The primary endpoint was the rate of delivery within 7 days from the first dose of corticosteroids. We determined the diagnostic performance of cervical ultrasound and defined an optimal threshold to predict a corticosteroid-delivery delay within7 days.
Results. Our population consisted of 259 patients. The median cervical length was 15mm. The median time between corticosteroid and delivery was 35 days. More than 75% of births occurred more than 7 days after the cure, of which almost two-thirds were not preterm. The optimal threshold was 15mm. By administering corticosteroids only in cases of cervical length less than 15mm, the rate of false-negative in our population was 4.6%, versus 0 with the threshold of 25mm. The false-positive rate was more than two times lower than the 25mm threshold (33% versus 75%).
Conclusion. A decrease in the ultrasound threshold giving the indication of the course of antenatal corticosteroid could make it possible to avoid a large number of fetuses treated in excess.

Keywords: Threatened preterm labor, Uterine Cervical Ultrasound, Antenatal Corticotherapy.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06