



**HAL**  
open science

# Mesure systématique de la longueur cervicale dans les grossesses gémellaires asymptomatiques : est-ce utile pour entreprendre une corticothérapie anténatale au moment opportun ?

Anne Leostic

## ► To cite this version:

Anne Leostic. Mesure systématique de la longueur cervicale dans les grossesses gémellaires asymptomatiques : est-ce utile pour entreprendre une corticothérapie anténatale au moment opportun?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03820423

**HAL Id: dumas-03820423**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03820423>**

Submitted on 19 Oct 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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
UFR SANTE**

Année 2022

N° 2022LARE057M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Mesure systématique de la longueur cervicale dans les grossesses  
gémellaires asymptomatiques : est-ce utile pour entreprendre une  
corticothérapie anténatale au moment opportun ?**

Présentée et soutenue publiquement le 14.09.2022 à 13h00  
à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines  
**Par Anne Leostic**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Patrick Rozenberg**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Arnaud Winer**

**Monsieur le Docteur Alexandre Vivanti**

**Madame le Docteur Emmanuelle Motte-Signoret**

**Directeurs de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Paul Berveiller**

**Madame Anne Rousseau**

# TABLE DES MATIERES

---

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
<i>GENERALITES</i> .....	5
<i>DEPISTAGE DE LA PREMATURE SPONTANEE</i> .....	8
<i>PREVENTION DE LA PREMATURE SPONTANEE</i> .....	11
<i>PREVENTION DES CONSEQUENCES DE LA PREMATURE</i> .....	13
<i>L'ECHOGRAPHIE DU COL : BOUSCULER LE DOGME ?</i> .....	20
<b>ARTICLE</b> .....	<b>23</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>46</b>
<i>RÉSULTATS PRINCIPAUX</i> .....	46
<i>FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE</i> .....	47
<b>Forces</b> .....	47
<b>Limites</b> .....	49
<i>IMPLICATIONS CLINIQUES DES RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE</i> .....	51
<b>Généralités</b> .....	51
<b>La précocité de l'âge gestationnel à l'accouchement est-elle associée à la précocité de l'âge gestationnel au diagnostic du col court ?</b> .....	53
<b>Faut-il adapter notre conduite à tenir en fonction de la sévérité du raccourcissement cervical ?</b> .....	53
<b>Quels autres outils pour optimiser la prédiction du risque d'accouchement prématuré dans les grossesses gémellaires asymptomatiques ?</b> .....	58
<b>Lorsque les examens d'imagerie nous mettent en défaut : s'en retourner à la clinique ?</b> .....	61
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>67</b>
<b>BILBIOGRAPHIE</b> .....	<b>68</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>76</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>77</b>

**TABLE DES ILLUSTRATIONS**

---

**Figure 1. Flow chart of patients between 2007 and 2017..... 39**

**Figure 2. Rate of delivery after 34 or 37 weeks depending on use of ACS therapy. .... 39**

**Figure 3. Gestational age at delivery function of gestational age at diagnosis of short CL.  
..... 40**

**Table 1. Demographic and obstetric characteristics of overall asymptomatic twin pregnancies with short CL < 25 mm and for specific subgroup of spontaneous twin PB.  
..... 41**

**Table 2. Primary and secondary outcomes for overall population of asymptomatic twin pregnancies with short CL < 25 mm, CL < 20 mm, CL < 15 mm, and CL < 10 mm. .... 42**

**Appendix 1. Results depending on history of premature delivery. .... 42**

## GLOSSAIRE

---

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
ENP	Enquête Nationale Périnatale
IC	Intervalle de Confiance
JAMA	Journal of the American Medical Association
NIH	National Institute of Health
OR	Odds Ratio
RR	Relative Ratio
SA	Semaines d'aménorrhées
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

# INTRODUCTION

---

## GENERALITES

---

Les grossesses gémellaires ne représentent en pratique clinique obstétricale qu'une faible proportion des naissances (1,8 % en France métropolitaine, et 1,5 % en Outre-Mer selon la dernière Enquête Nationale Périnatale (ENP) française de 2016 (1)). Cependant, l'augmentation significative des risques maternels, fœtaux et néonataux qui leur est propre en comparaison des grossesses singletons incitent à une connaissance et une maîtrise parfaite de leurs spécificités, afin de réduire les risques pour les mères et leurs enfants.

Par ailleurs, le taux d'accouchements gémellaires a fortement augmenté ces 50 dernières années (environ 80 % d'augmentation depuis les années 1970), en grande partie du fait de l'augmentation de l'âge maternel ainsi que de la plus fréquente prise en charge des couples dans des parcours d'infertilité <sup>1</sup> (2). Cette augmentation récente, consécutive de l'évolution de nos modes de vie et des progrès de la médecine, renforce ce postulat d'une nécessité de réalisation d'études dédiées aux grossesses gémellaires, afin d'améliorer leur prise en charge.

Le principal surrisque inhérent aux grossesses gémellaires est celui de la prématurité, qui est définie comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhées (SA), et qui représente la première cause de morbidité néonatale dans la plupart des pays du monde (3).

En France, la prématurité globale représente 7,4 % des naissances, avec une grande majorité de prématurité dite « modérée » ou « tardive » (85 % entre 32 – 36 SA), une plus faible proportion survenant en « grande » prématurité (10 % entre 28 – 31 SA), et enfin une minorité en situation de « très grande » prématurité (5 % avant 28 SA) (4). La moitié de cette prématurité est dite spontanée (mise en travail spontanée ou rupture prématurée des membranes), et l'autre moitié est la conséquence de prématurité induite (4).

---

<sup>1</sup> On estime qu'un quart à un tiers de l'augmentation des accouchements gémellaires en France est attribuable à l'augmentation de l'âge maternel et au développement des traitements de l'infertilité (RPC CNGOF 2009).

La gémellité fait partie des facteurs de risques de prématurité en France et dans le monde (5).

En France, l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2016 retrouve un risque de prématurité huit fois supérieur pour les jumeaux par rapport aux singletons, et même dix fois supérieur dans les cas de grande prématurité. En effet, 47,5 % des accouchements gémellaires surviennent avant 37 SA (contre 6,0 % pour les singletons), et 9,9 % avant 32 SA (contre 0,9 % pour les singletons) (1). En France, le taux de prématurité pour les jumeaux est globalement stable dans le temps, et cohérent avec les taux retrouvés dans les précédentes enquêtes nationales périnatales (47,9 % en 1998 ; 44,8 % en 2003 ; 42,7 % en 2010) (2), témoignant d'un surrisque de prématurité proprement inhérent à la gémellité, et non à l'évolution de nos pratiques médicales, de nos conditions de vie, ou de notre environnement.

Aux États-Unis, les grossesses gémellaires représentent également une faible proportion des naissances (3,3 %), mais comptent pour 20 % des naissances prématurés. Le taux de prématurité global y est plus important qu'en France, avec 59,4 % des accouchements gémellaires qui surviennent avant 37 SA, et 9,45 % avant 32 SA (contre 8,13 % et 2,12 % avant 37 SA et 32 SA respectivement pour les singletons) (6).

Les conséquences potentielles de la prématurité sont nombreuses et leurs gravité et fréquence de survenue sont clairement corrélées à la sévérité de cette prématurité.

Aux États-Unis, 75 % de la mortalité néonatale est liée à la prématurité (3).

En France en 2011, l'étude de cohorte EPIPAGE-2 avait montré que la survie sans morbidité sévère<sup>2</sup> était de 0 % en cas de naissance à 23 SA, 11,6 % à 24 SA, 30,0 % à 25 SA, 47,5 % à 26 SA, 81,3 % entre 27 et 31 SA, et 96,8 % entre 32 et 34 SA (7). Cette même étude avait retrouvé une amélioration significative de la survie des enfants nés prématurément entre 25 et 31 SA par rapport aux résultats obtenus sur la cohorte EPIPAGE-1 en 1997, ainsi qu'une importante réduction de la morbidité sévère (7), témoignant des progrès constants de la médecine néonatale.

---

<sup>2</sup> La morbidité sévère était définie par la survenue d'au moins l'une des complications suivantes : hémorragie intraventriculaire  $\geq$  grade III-IV, leucomalacie périventriculaire, dysplasie bronchopulmonaire sévère, rétinopathie  $\geq$  stade III, ou entérocolite ulcéronécrosante  $\geq$  stade II-III.

Cependant, les conséquences de la prématurité ne se limitent pas à la période néonatale, et des conséquences importantes, notamment neurodéveloppementales, sont également observées à long terme, et cela y compris dans les cas de prématurité tardive. La littérature française et internationale des conséquences médicales et sociales de la prématurité retrouve en effet un surrisque de difficultés cognitives et scolaires, ainsi que de troubles psychologiques, émotionnels ou comportementaux pour les enfants et les adultes en devenir, même dans les cas de prématurité tardive entre 32 et 37 SA, que l'on aurait peut-être tendance, à tort, à « banaliser » de nos jours (8–10).

La synthèse de ces données épidémiologiques et observationnelles sur les risques de la prématurité permet de comprendre qu'elle représente une réelle problématique de santé publique.

Une politique préventive de la prématurité et de ses conséquences doit donc s'appuyer sur trois axes principaux :

- D'une part, la mise au point d'outils prédictifs de la prématurité,
- D'autre part, le développement de thérapies préventives de la prématurité spontanée pour les cas où un risque aurait été identifié,
- Et enfin le développement de thérapies préventives des principales conséquences de la prématurité lorsque celle-ci ne peut être évitée.



Depuis de très nombreuses années, les efforts de la recherche en obstétrique ont été majeurs pour tenter de trouver un test diagnostique permettant d'identifier les femmes à risque d'accouchement prématuré.

En 1965, Wood et son équipe publient le premier article mettant en évidence l'intérêt de l'évaluation clinique de la dilatation et de l'effacement du col de l'utérus pour prédire l'accouchement prématuré (11)<sup>3</sup>. En 1986, une cohorte prospective française de 8303 femmes vient confirmer que la mise en évidence de modifications cervicales précoces par l'examen digital pouvait être un signe prédictif d'accouchement prématuré (12). Dans le cas des grossesses gémellaires, on retrouve également des publications concernant l'intérêt de ce « scoring » clinique du col pour la prédiction du risque d'accouchement prématuré (13–15).

Si l'utilisation de l'échographie dans le milieu de la gynécologie-obstétrique apparaît dès les années 1960, ce n'est qu'en 1990 que sont publiés les premiers articles portant sur l'intérêt de la mesure échographique de la longueur cervicale dans la prédiction du risque d'accouchement prématuré. Celles-ci viennent non seulement confirmer que la mise en évidence d'un raccourcissement cervical par échographie endovaginale est un signe prédictif d'accouchement prématuré, mais vantent également l'aspect plus reproductible et moins « opérateur-dépendant » d'une mesure échographique de la longueur cervicale, en comparaison de l'évaluation clinique par toucher vaginal (16–18). Dès lors, de nombreux travaux sont publiés sur cette thématique et visent à évaluer la pertinence de cet outil pour prédire l'accouchement prématuré dans tous les contextes potentiellement existants de l'obstétrique : grossesses simples ou gémellaires, patientes asymptomatiques ou présentant des symptômes évocateurs de risque d'accouchement prématuré (contractions utérines, rupture prématurée des membranes, métrorragies), etc.

Dans le cas des grossesses gémellaires asymptomatiques, de nombreux articles et méta-analyses confirment l'association entre le diagnostic d'un col court à l'échographie et le risque d'accouchement prématuré (19–26).

---

<sup>3</sup> Cette étude avait retrouvé, après évaluation clinique de la dilatation et de l'effacement du col toutes les 2 semaines de 24 à 34 SA chez 259 patientes, que 12 % d'entre elles présentaient des modifications du col avant 34 SA. Un accouchement prématuré survenait chez 28 % de ces patientes avec modification cervicale, contre 0,4 % des patientes sans modification du col.

Entre les années 1990 et 2010, ces différentes études commencent par questionner le lien entre raccourcissement cervical asymptomatique lors d'un examen de routine réalisé au cours du deuxième trimestre de la grossesse et prédiction de l'accouchement prématuré spontané. Leurs résultats sont cohérents, et quelques exemples de résultats sont détaillés ci-dessous.

En 1996, Robert L. Goldenberg et son équipe (National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network, Etats-Unis) réalisent une étude prospective observationnelle de plus de 50 potentiels facteurs de risque de prématurité spontanée<sup>4</sup> chez 147 grossesses gémellaires, et indiquent qu'à 24 SA, une longueur cervicale  $\leq 25$  mm était le meilleur facteur prédictif d'un accouchement prématuré spontané avant 32 SA, 35 SA et 37 SA (Odds Ratio (OR) respectivement de 6,9 (intervalle de confiance (IC) 95 % [2,0 – 24,2] ; 3,2, IC 95 % [1,3 – 7,9] ; et 2,8, IC 95 % [1,1 – 7,7]) (19). En revanche, les facteurs de risque les plus communément associés à la prématurité chez les singletons n'étaient pas significativement associés à l'accouchement prématuré spontané chez les jumeaux (19).

En 2001, le travail de C. Skentou et son équipe (K. H. Nicolaidis, King's College Hospital Medical School, Londres), après étude de 464 grossesses gémellaires, retrouve que le risque d'accouchement prématuré avant 33 SA augmente exponentiellement avec la diminution de la longueur cervicale mesurée en routine à 23 SA : il passe successivement de 5,2 % lorsque le col est mesuré à 40 mm, à 17 % pour 20 mm, puis à 54,3 % pour 10 mm, et augmente jusqu'à 80 % lorsque le col est mesuré à 8 mm (21).

En 2005, l'équipe française de Christophe Vayssière a réalisé une étude prospective multicentrique pour évaluer la pertinence de quatre paramètres différents<sup>5</sup> d'évaluation du col dans la prédiction de l'accouchement prématuré spontané avant 34 SA chez les grossesses gémellaires. A 22 SA (175 femmes incluses), ces quatre paramètres cliniques et échographiques permettaient de prédire un risque d'accouchement avant 34 SA sans différences significatives, alors que l'étude de ces mêmes paramètres à 27 SA (153 femmes incluses) montrait une supériorité de l'échographie endovaginale par rapport à l'examen clinique (27).

---

<sup>4</sup> Exemples de facteurs de risque d'accouchement prématuré spontané : origine africaine, âge < 18 ans, tabagisme, antécédent d'accouchement prématuré spontané, complications obstétricales, symptômes de travail prématuré, indice de masse corporelle (IMC) < 19,8 kg/m<sup>2</sup>, etc.

<sup>5</sup> Deux paramètres étaient évalués cliniquement par toucher vaginal (Score de Bishop et « score cervical »), et deux paramètres étaient évalués échographiquement (longueur cervicale et « index cervical »).

Le score cervical était calculé ainsi : longueur cervicale – dilatation cervicale.

L'index cervical était calculé ainsi : 1 + longueur funnel / longueur cervicale.

D'autres études ont tenté de trouver de nouveaux marqueurs prédictifs de l'accouchement prématuré, pouvant être utilisés seuls ou en complément de l'échographie du col. Malheureusement, aucun outil ou élément anamnestique du passé obstétrical de la mère n'a fait la preuve de son efficacité pour permettre d'améliorer la sensibilité de dépistage par rapport à l'échographie du col, malgré la diversité des pistes explorées (19,23,28,29).

En effet, dans l'étude de Goldenberg citée ci-dessus ce sont plus de 50 facteurs de risque potentiels qui sont étudiés (19), et dans l'étude, également américaine, de Agustin Conde-Agudelo, ce sont au total 19 tests biophysiques et biochimiques qui sont évalués (28). La fibronectine fœtale cervico-vaginale a représenté l'un des principaux espoirs d'aide au dépistage, mais une méta-analyse de Conde-Agudelo faisant la synthèse de 15 publications sur le sujet a conclu que sa précision était trop limitée pour aider à prédire la prématurité spontanée dans le contexte des grossesses gémellaires, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques (30).

Ainsi, et bien que l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) et la SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine) ne recommandent pas la réalisation d'une mesure systématique de la longueur cervicale en routine pour les grossesses gémellaires asymptomatiques (31), celle-ci s'est installée dans les mœurs et les pratiques de nombreuses équipes. L'échographie du col devient dans les mentalités des soignants en périnatalité ainsi que dans celles des patientes, un allié indispensable de la prévention primaire ou secondaire du risque d'accouchement prématuré. Dans de nombreuses maternités françaises, une mesure de la longueur cervicale est proposée aux femmes enceintes de jumeaux au cours de leur échographie mensuelle, afin de vérifier que celle-ci ne soit pas raccourcie. Le cas échéant, les patientes sont alors souvent adressées aux urgences obstétricales en vue d'une hospitalisation, alors que celles dont le col est long et fermé sont rassurées et poursuivent leur suivi habituel.

Afin de comprendre notre protocole d'étude, qui vient questionner la pertinence de ces pratiques, il est au préalable indispensable de revenir sur l'état actuel des connaissances concernant les deux autres axes de prévention de la prématurité et de ses conséquences : la prévention de la prématurité spontanée d'une part et la prévention des conséquences de la prématurité d'autre part.

Concernant le développement de traitements préventifs de la prématurité, les efforts de la recherche ont été tout aussi importants. Malgré cela, il n'en existe à ce jour aucun qui ait fait la preuve de son efficacité, y compris pour les femmes identifiées comme étant à plus haut risque (32). Différentes pistes ont été explorées : le cerclage du col (33), le pessaire (34), la tocolyse (35), la progestérone (36,37), et le repos au lit (38). Pour chacune des méthodes précédemment citées, les publications sont nombreuses, parfois discordantes, et de qualités inégales. Les revues de la littérature et méta-analyses permettent de faire la synthèse des travaux réalisés.

En 2021, la méta-analyse de Francesco D'Antonio a fait la synthèse des effets de l'utilisation de la progestérone, du cerclage et du pessaire dans le contexte des grossesses gémellaires. Elle conclut, après analyse de 26 études, que ces interventions ne montrent pas d'effet significatif sur la réduction du taux d'accouchement prématuré ou de morbidité périnatale chez les jumeaux, qu'elles soient appliquées à une population « non sélectionnée » de jumeaux, ou à celle des grossesses gémellaires avec un col raccourci ( $\leq 25$  mm) (39).

En 2022, l'étude française thérapeutique randomisée « PESSARONE » ayant comparé les effets de l'utilisation du pessaire d'Arabin (mis en place entre 16 et 24 SA) dans des grossesses gémellaires présentant un col  $< 35$  mm ( $n = 157$ ) avec une prise en charge habituelle ( $n = 158$ ) a conclu que le pessaire ne permettait pas de réduire de façon significative les issues néonatales défavorables (40).

En 2015, les résultats d'une méta-analyse de la Cochrane incluant cinq études randomisées ont montré que l'administration orale prophylactique de bétamimétiques à partir de 20 SA dans les grossesses gémellaires asymptomatiques ne réduisait ni le nombre d'accouchements avant 37 SA ( $n = 276$ ) (RR : 0,85 ; IC 95 % [0,65 - 1,10]) ni le nombre d'accouchements avant 34 SA ( $n = 144$ ) (RR : 0,47 ; IC 95 % [0,15 - 1,50]), ni le risque de mortalité néonatale ( $n = 452$ ) (RR : 0,80 ; IC 95 % [0,35 - 1,82]) (35). Cette stratégie n'a pas été évaluée, à notre connaissance, avec d'autres tocolytiques.

En 2010, la méta-analyse de la Cochrane rédigée par Caroline Crowther sur l'intérêt de l'hospitalisation et du repos au lit pour les grossesses multiples (sept études, 713 femmes) concluait que ceux-ci ne permettent pas de réduire le risque d'accouchement prématuré ou de mortalité périnatale (38). Au vu des nombreux effets indésirables bien documentés de

l'alitement au cours de la grossesse (physiques, psychologiques, familiaux, sociétaux et financiers) (41), celui-ci ne peut être recommandé.

Le dernier point pouvant mettre en évidence cet échec global des thérapies préventives de la prématurité est que depuis les années 1990, malgré une meilleure identification des femmes à risque grâce à l'échographie du col, nous n'avons pas constaté de recul du taux de prématurité, notamment dans le cas des grossesses gémellaires (2).

En conclusion, bien que d'utilisation fréquente dans les pratiques obstétricales, et variables en fonction des équipes, aucune de ces interventions ne permet de prolonger les grossesses gémellaires, même lorsqu'un surrisque de prématurité a été identifié, et aucune n'est donc recommandée par les dernières recommandations du CNGOF de 2009 concernant les grossesses gémellaires (grade A).

Enfin, il convient d'aborder l'état actuel des connaissances concernant les thérapies préventives des conséquences de la prématurité, qui reposent actuellement sur l'administration anténatale de corticoïdes et de sulfate de magnésium. Nous n'aborderons ici que l'apport des glucocorticoïdes, qui, dans l'histoire de notre discipline, feront sans doute longtemps partie des quelques molécules dont l'apport en termes de santé périnatale aura été majeur.

Historiquement, c'est en 1969 que Liggins, un obstétricien néo-zélandais, publie l'article princeps décrivant l'intérêt de la corticothérapie anténatale sur son modèle animal de recherche préclinique, l'ovin (42) <sup>6</sup>. En 1972, Liggins et Howie montraient déjà les bénéfices de la corticothérapie anténatale sur la prévention des complications de la prématurité chez l'homme (43). Il fallut attendre, en raison de résultats parfois discordants avec cette première étude réalisée chez l'homme, la méta-analyse de Patricia Crowley publiée en 1990 (puis actualisée en 1995), regroupant toutes les études randomisées réalisées sur le sujet, pour venir confirmer ce que les deux obstétriciens avaient mis en évidence (44). C'est finalement en 1994 que la conférence de consensus américaine du NIH (National Institute of Health) rend officielle l'indication de la corticothérapie anténatale pour les femmes à risque d'accouchement prématuré afin de diminuer la morbi-mortalité néonatale (45). Les bénéfices de ce traitement sont alors définitivement acceptés par la communauté scientifique.

Aujourd'hui encore, les découvertes de Liggins et Howie forcent l'admiration, puisqu'ils avaient réussi à trouver d'emblée le type de produit, la posologie et les modalités d'administration des corticoïdes qui sont encore, à peu de choses près, ceux utilisés aujourd'hui.

Classiquement, deux injections de 12 milligrammes (mg) de bétaméthasone (Célestène<sup>®</sup>) sont réalisées par voie intramusculaire, à 24 heures d'intervalle, en cas de risque identifié de prématurité entre 24 SA (terme limite de viabilité fœtale) et 34 SA (terme au-delà duquel le nombre de sujet à traiter pour obtenir un bénéfice respiratoire devient trop important <sup>7</sup> (47)).

---

<sup>6</sup> Liggins, alors qu'il travaillait à la détermination des mécanismes de la parturition, avait découvert que les agneaux prématurés des brebis ayant reçu ce traitement ne décédaient pas immédiatement et leur autopsie révélait une aération partielle de leurs poumons, inexistante chez les agneaux prématurés dont les mères avaient été traitées avec du sérum physiologique. Le modèle ovin est encore un modèle animal utilisé aujourd'hui pour les recherches précliniques sur le système respiratoire et hémodynamique néonatal, pour ses caractéristiques de corpulence et de développement périnatal semblables à celles de l'espèce humaine.

<sup>7</sup> Alors que le taux de maladie des membranes hyalines dans un groupe placebo est de 26 % entre 24 SA et 34 SA, le taux de syndrome de détresse respiratoire n'est plus que de 4,6 % après 34 SA, augmentant ainsi le nombre de sujets à traiter par corticoïdes, de 11 à 63, pour éviter un évènement morbide. (46,47)

Les glucocorticoïdes de type bétaméthasone ou dexaméthasone, qui franchissent la barrière placentaire, agissent principalement en accélérant la différenciation et maturation des pneumocytes fœtaux, et également en augmentant la production de surfactant pulmonaire<sup>8</sup> (48,49). Dans les cas de prématurité, cet apport de glucocorticoïdes exogènes vient compenser l'immaturation des surrénales fœtales, qui ne synthétisent pas encore de cortisol en quantité suffisante pour stimuler la production de surfactant. Par ailleurs, les corticoïdes semblent également exercer des effets sur le cœur, les reins, la thyroïde et le cerveau (46). On a supposé que la diminution des décès et celle des hémorragies intraventriculaires était sans doute très liées à la moindre fréquence des syndromes de détresse respiratoire (50), mais il semble que la réduction des hémorragies intraventriculaires associée à la corticothérapie anténatale soit en rapport avec la vasoconstriction des vaisseaux cérébraux induite par ces molécules (51). Des mécanismes vasoconstricteurs comparables au niveau mésentérique seraient aussi responsables de la réduction des entérocolites ulcéro-nécrosantes.

Avant l'adoption de cette nouvelle thérapie, une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques associés avait été réalisée par la Cochrane collaboration<sup>9</sup>, et celle-ci est encore régulièrement mise à jour.

En 1999, une des premières méta-analyse de la Cochrane portant sur les bénéfices de la corticothérapie anténatale faisait la synthèse de ses bénéfices (52) :

- Diminution de la mortalité néonatale de 37 %
- Diminution de 52 % des syndromes de détresse respiratoire néonataux pour les enfants nés avant 34 SA, permettant ainsi une diminution des besoins en oxygène et en surfactant exogène du nouveau-né
- Diminution de 43 % des hémorragies intraventriculaires du nouveau-né
- Diminution (non significative) des entérocolites ulcéro-nécrosantes

---

<sup>8</sup> Le surfactant pulmonaire est un complexe lipoprotéique sécrété par le pneumocyte II, dont la production en quantité suffisante est indispensable aux échanges gazeux réalisés à la surface de l'alvéole.

<sup>9</sup> La Cochrane (précédemment la Collaboration Cochrane) est une organisation anglaise à but non lucratif indépendante fondée en 1993, qui regroupe plus de 28 000 volontaires dans plus de 100 pays. Cette collaboration s'est formée à la suite d'un besoin d'organiser de manière systématique les informations concernant la recherche médicale. De telles informations consistent en des preuves scientifiques pour la prise de décision médicale, fondées sur des essais cliniques bien menés.

Cette méta-analyse est actualisée en 2006 (53), 2010, 2016 (54) et enfin 2020 (55), où ces bénéfices sont confirmés après inclusion totale de 27 études (11 925 nouveau-nés).

En 2020, Emma McGoldrick et son équipe concluent, avec un haut niveau de preuves, que la corticothérapie anténatale permet de diminuer les risques de :

- Décès périnatal (Relative Ratio (RR) 0,85, IC 95 % [0,77 - 0,93])
- Décès néonatal (RR 0,78, IC 95 % [0,70 - 0,87])
- Syndrome de détresse respiratoire (RR 0,71, IC 95% [0,65 - 0,78])

Ils concluent également, avec un niveau de preuve modéré, que la corticothérapie anténatale entraîne une réduction probable du risque d'hémorragie intraventriculaire (RR 0,58, IC 95 % [0,45 - 0,75]).

L'ensemble de ces résultats s'applique parfaitement aux grossesses mono-fœtales avec des termes de naissance compris entre 24 et 34 SA, pour lesquelles les *risk ratios* sont alors encore plus bas que ceux rapportés pour l'ensemble des nouveau-nés, témoignant d'un effet protecteur du traitement encore plus fort dans leur cas (46).

Concernant les grossesses multiples, il est intéressant de noter que seules deux études ont permis l'analyse de leur cas particulier (n = 320) (55,56). La réduction des risques n'atteint pas la significativité pour la maladie des membranes hyalines (RR 0,85 [0,60 – 1,20]), les hémorragies intraventriculaires (RR 0,39 [0,07 – 2,06]) et la mortalité néonatale (RR 0,79 [0,39 – 1,61]) (47). Néanmoins, la dernière revue de la Cochrane de 2020 réaffirme qu'en l'état actuel des connaissances, il semble judicieux de proposer une cure unique de corticoïdes aux femmes ayant une grossesse multiple et présentant un risque d'accouchement prématuré (55).

Toutes ces découvertes ont révolutionné la médecine périnatale, mais les premières publications appuient également sur le fait que les bénéfices de la corticothérapie anténatale semblent dépendre du respect d'un « timing » d'administration précis par rapport à la naissance.

Le délai optimal entre la première injection et la naissance doit être de 48 heures, bien que des effets positifs (non significatifs) soient visibles dès les premières 24 heures (52).



En revanche, les données de la littérature n'ont jamais permis de mettre en évidence de façon claire que ces bénéfices se prolongeaient au-delà de sept jours après leur administration. En effet, les publications de Liggins et Howie (43), puis celle de Crowley (57), mentionnaient dès le départ que les bénéfices sur l'adaptation respiratoire des nouveau-nés semblaient diminués après sept jours, raison pour laquelle, aux premiers temps de leur utilisation, les cures de corticothérapie anténatale pouvaient être répétées tous les sept à dix jours, du moment où la patiente avait été identifiée à risque d'accouchement prématuré, jusqu'à son accouchement, pratiques qui avaient été préconisées dans la plupart des pays (43,58).

Cette stratégie de répétition des cures est remise en question par la suite, d'une part car les effets indésirables à long terme des corticoïdes préoccupent, notamment en cas de cures répétées (cf. suite), mais aussi car la possibilité d'un effet rémanent des corticoïdes sur les modifications structurelles du poumon fœtal au-delà de sept jours après leur administration est supposée, bien que celle-ci n'ait jamais été prouvée (ou réfutée) formellement (50). Cependant, de plus en plus d'études récentes viennent confirmer ce risque accru de morbidité respiratoire néonatale passé sept jours après l'administration du traitement (47,59–63).

Nous pouvons citer comme exemple une étude américaine publiée en 2021, qui avait pour objectif de répondre à cette question qui continuait de faire débat, en évaluant l'association entre le « timing » de l'administration de la corticothérapie anténatale, et les issues cliniques à court et à long termes chez les prématurés (59). Après inclusion de 2 259 grossesses simples pour lesquelles une cure unique de corticothérapie anténatale avait été réalisée et pour lesquelles l'accouchement était survenu entre 24 et 34 SA, les auteurs concluaient que les nouveau-nés prématurés exposés à la corticothérapie anténatale entre deux à sept jours avant l'accouchement avaient le plus faible risque de syndrome de détresse respiratoire, par rapport aux intervalles plus courts (< 2 jours) et plus longs ( $\geq 7$  jours et  $\geq 14$  jours) entre l'administration de stéroïdes et l'accouchement. Par ailleurs, ils concluent que l'administration d'une corticothérapie anténatale  $\geq 14$  jours avant l'accouchement était associée à une probabilité accrue de morbidité néonatale et infantile sévère<sup>10</sup> (59). Ces résultats soulignent donc bien l'importance de l'optimisation du timing de délivrance de la corticothérapie anténatale par rapport à la naissance, pour améliorer à la fois ses effets à court et à moyen termes.

---

<sup>10</sup> La morbidité néonatale sévère était un critère composite incluant : le décès, les hémorragies intraventriculaires sévères (Grade III ou IV), la leucomalacie périventriculaire, la dysplasie bronchopulmonaire et l'entérococolite ulcéronécrosante.

La morbidité infantile incluait le décès et la paralysie cérébrale modérée ou sévère à l'âge de 2 ans.

Rapidement après les premières études portant sur les bénéfices de la corticothérapie anténatale, de nombreuses études sur ses effets indésirables à court, moyen et long termes sont également menés, chez l'homme et sur modèles animaux.

Probablement par le biais de modifications épigénétiques, les corticoïdes semblent exercer un impact sur la programmation de nombreux tissus et organes fœtaux. Les études sur modèles animaux nous informent que la corticothérapie anténatale pourrait être responsable chez les nouveau-nés exposés de déficit de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, d'anomalies du métabolisme glucidique, d'hypertension artérielle, de retard de myélinisation du système nerveux central, et d'anomalies de la croissance fœtale (46).

Si les effets indésirables sur le plan métabolique, cardiovasculaire et rénaux n'ont jamais été clairement affirmés chez l'homme dans les suites, la question du poids de naissance et des effets cérébraux et neurodéveloppementaux ont fait l'objet d'une littérature plus riche.

Concernant les effets sur la croissance fœtale, la méta-analyse de la Cochrane de 2020 conclut finalement, avec un niveau de preuve élevé, que la corticothérapie anténatale n'a probablement pas ou peu d'effet sur le poids de naissance (différence moyenne de 14 grammes, IC 95 % [33,79 – 5,76]) (55).

Plus récemment, ce sont les preuves concernant les effets neurodéveloppementaux à long terme chez les enfants exposés aux corticoïdes *in utero* qui s'accumulent. Pendant des années, plusieurs travaux réalisés à la fois chez l'animal et chez l'homme ont permis de supposer que les corticoïdes pouvaient avoir des effets délétères sur le cerveau en formation (64–67), mais ces effets restaient incertains.

En 2020, Katri Käikkönen et son équipe publient une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 670 097 nouveau-nés finlandais nés entre 2006 et 2017 <sup>11</sup>, dont l'objectif était d'étudier si la corticothérapie prénatale était associée à des troubles mentaux et comportementaux chez les enfants nés à terme ou prématurément (68). Après une médiane de suivi de ces enfants d'environ 6 ans, les auteurs ont comparé la différence de taux de survenue de ces troubles entre les enfants exposés et non exposés à la corticothérapie anténatale, et les résultats sont très intéressants.

---

<sup>11</sup> Utilisation des registres nationaux Finlandais, et inclusion de toutes les naissances vivantes simples avec survie à un an, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2017.

Tout d'abord, sur les 2,2 % des enfants de la cohorte exposés à la corticothérapie anténatale (n = 14 868 / 670 097), 45 % (n = 6 730) sont nés à terme, et 55 % (n = 8 138) prématurément, résultats qui illustrent la difficulté que nous avons pour prédire avec fiabilité le risque de prématurité.

Par ailleurs, la conclusion principale est que l'exposition à la corticothérapie anténatale est significativement associée à une augmentation des taux de troubles mentaux et comportementaux dans l'enfance, à la fois dans la population entière (12,01% chez les exposés contre 6,45% chez les non exposés ; RR ajusté, 1,33 [IC 95%, 1,26-1,41]) et parmi les enfants nés à terme (8,89 % contre 6,31 % ; RR ajusté, 1,47 [IC 95 %, 1,36 – 1,69]).

L'un des points forts de cette cohorte est qu'elle a permis de conclure, grâce à l'analyse des fratries et des résultats chez les frères et sœurs dont l'exposition aux corticoïdes était discordante, que ceux-ci ne semblaient pas expliqués par un biais de confusion familiale, dont on aurait pu supposer qu'il aurait joué sur le développement de ces troubles. En effet, parmi les paires de frères et sœurs nés à terme et dont l'exposition aux stéroïdes était discordante, le risque était également accru chez le frère ou la sœur exposé(e), par rapport au frère ou à la sœur non exposé(e) (6,56% contre 4,17% ; RR ajusté, 1,38 [IC 95 %, 1,21 – 1,58]).

En juin 2022, une méta-analyse sur les résultats à long terme d'une exposition anténatale aux corticoïdes va dans le sens de ces constatations, et conclut, après analyse de 30 études (total de 1,25 millions d'enfants d'au moins un an), que l'exposition à une seule cure de corticothérapie anténatale était associée à un risque significativement plus faible de troubles du développement neurologique chez les enfants nés extrêmement prématurément (OR ajusté, 0,69 [IC 95 %, 0,57-0,84]), mais à un risque significativement plus élevé de résultats neurocognitifs et/ou psychologiques défavorables chez les enfants nés en prématurité tardive (RR ajusté, 1,12 [IC 95 %, 1,05-1,20]) ou à terme (RR ajusté, 1,47 [IC 95 %, 1,36-1,60]) (ce qui représente environ la moitié des enfants exposés aux corticoïdes) <sup>12</sup> (69).

---

<sup>12</sup> Article complet non disponible avant le 11.04.2023 (PubMed)

Il n'a pas fallu attendre tous ces résultats pour que le corps médical universitaire prenne en considération ces risques, bien qu'ils fussent longtemps hypothétiques et supposés. Dès 1999 en France, les recommandations du CNGOF amorcent les débuts d'une désescalade thérapeutique qui est encore d'actualité aujourd'hui. A ce moment, c'est le renouvellement systématique des cures qui est remis en question, la corticothérapie n'est plus réalisée après 34 SA, et un maximum de 3 ou 4 cures sont préconisées au total chez les patientes à très haut risque (50). La tendance s'est poursuivie progressivement jusqu'à ce jour où d'une part, les recommandations françaises, canadiennes et américaines actuelles concernant les bonnes pratiques d'utilisation des corticoïdes en prévention des complications de la prématurité incitent à ne plus réaliser plus d'une cure de deux injections au cours de la grossesse (4,70,71), et où d'autre part, des recherches sont menées pour évaluer si la dose de corticoïdes injectée pourrait être revue à la baisse sans pour autant en limiter les bénéfices (72,73).

Au total, la prévention anténatale des conséquences de la prématurité est le seul axe de prévention des trois préalablement cités pour lequel les résultats de la recherche ont été à la hauteur des attentes des professionnels et des familles.

Néanmoins, il est important de souligner que les contraintes de « timing » d'utilisation des glucocorticoïdes sont en réalité extrêmement difficiles à respecter et à maîtriser, et contrastent avec la faiblesse des outils à la disposition des obstétriciens pour prédire avec précision la survenue d'un accouchement prématuré spontané, ainsi que toutes les autres complications graves, brutales et imprévisibles de la grossesse qui peuvent impliquer prématurité et césarienne en urgence en dehors du travail.

Par ailleurs, alors que ce sont principalement les bénéfices à court terme des corticoïdes qui ont longtemps été mis en avant, il n'est aujourd'hui plus possible de ne pas prendre en considération les risques à long terme, notamment neurodéveloppementaux, pour les enfants et les adultes en devenir. Ces résultats incitent à mesurer la justesse de nos indications de corticothérapie anténatale, surtout lorsqu'un accouchement dans les sept jours n'est pas réellement probable, et *a fortiori* dans le cas particulier des grossesses multiples pour lesquelles la significativité des bénéfices des corticoïdes n'a pas encore été affirmée par la littérature.

Les titres des publications récentes sur le sujet de la corticothérapie anténatale – « Antenatal Corticosteroids: *Primum non nocere* » (74) ; « Antenatal Corticosteroids – Too Much of a Good Thing ? » (75) – sont à l'image de cette tendance actuelle à la désescalade.

A la lumière de ces connaissances, quelques études commencent à questionner la pertinence de l'échographie du col mensuelle réalisée en routine, notamment dans le cas des grossesses gémellaires. La question de cette pertinence peut être abordée de différentes manières :

- La réalisation d'une échographie mensuelle de routine permet-elle d'augmenter le taux d'administration d'une corticothérapie anténatale aux enfants susceptibles de naître avant 34 SA ?
- La réalisation d'une échographie mensuelle de routine permet-elle de prolonger les grossesses, ou de réduire le taux de prématurité avant 34 ou 37 SA ?
- La réalisation d'une échographie mensuelle de routine permet-elle d'optimiser le timing d'administration de la corticothérapie anténatale ?

Pour répondre à la première question, on peut citer une étude rétrospective française publiée en 2017 ayant inclus 270 grossesses gémellaires pour lesquelles l'échographie du col n'était réalisée qu'en cas de symptômes (maternité Port-Royal) et 296 grossesses gémellaires pour lesquelles elle était réalisée en routine (maternité Antoine Béclère). Les résultats montrent que le taux d'administration d'une corticothérapie anténatale pour les jumeaux nés avant 34 SA ne différait pas entre les deux groupes (85 % dans le groupe échographie ciblée *versus* 90 % dans le groupe échographie de routine,  $p = 0,40$ ) (76). En revanche, le taux de cette administration pour ceux nés après 34 SA était significativement plus faible dans le groupe échographie ciblée (25,7 % *versus* 81,2 %,  $p < 0,01$ ). Les auteurs concluent que l'échographie mensuelle du col ne permet pas d'optimiser l'administration de la corticothérapie anténatale aux jumeaux nés avant 34 SA, mais entraîne un plus fort taux d'administration à ceux qui naissent plus tard (76).

Dans cette même étude, il est intéressant de noter que 82,1 % des femmes du groupe échographie de routine avait reçu au moins une cure de corticothérapie anténatale, contre 34,4 % du groupe échographie ciblée ( $p < 0,01$ ). Le délai moyen entre la dernière cure de corticothérapie et l'accouchement était en moyenne de 50 jours dans le groupe échographie de routine, et de 33,9 jours dans le groupe échographie ciblée ( $p < 0,01$ ). Enfin, l'accouchement avait lieu dans les sept jours après la dernière cure pour 6,7 % des femmes du groupe échographie de routine, contre 10 % des femmes du groupe échographie ciblée ( $p = 0,16$ ) (76).

Au total, l'ensemble de ces résultats semble indiquer que la réalisation d'une échographie mensuelle de routine ne permet pas d'améliorer le timing de délivrance de la corticothérapie

anténatale, mais augmente significativement son administration hors indication. Les nouveaux-nés du groupe échographie de routine sont donc bien plus exposés aux corticoïdes, mais moins susceptibles de bénéficier des effets à courts termes et plus susceptibles d'être exposés à des effets délétères à long terme.

Pour répondre à la deuxième question, nous disposons d'une étude multicentrique contrôlée randomisée publiée en 2016 par Michael C. Gordon, ayant inclus 125 grossesses gémellaires, dont l'objectif était de déterminer si l'utilisation de la mesure de la longueur cervicale en routine permettait de prolonger la grossesse dans le cas des grossesses gémellaires asymptomatiques par rapport à un examen clinique du col seul (77). Les résultats montrent que le terme d'accouchement ne différait pas significativement entre les deux groupes : il était de 35,7 SA dans le groupe échographie du col + examen digital mensuel *versus* 35,5 SA dans le groupe examen digital mensuel (77).

La revue de la Cochrane Library publiée en 2019 sur la prévention de la prématurité par la mesure échographique de la longueur cervicale ne mentionne pas d'autres études permettant de répondre à cette question dans le sous-groupe des gémellaires asymptomatiques, et conclut qu'il n'est pas certain que la mesure de la longueur cervicale puisse permettre de réduire la prématurité avant 34 SA, car la qualité des preuves est très faible (3).

Au total, l'échographie du col est actuellement l'outil disponible le plus performant en termes de valeurs prédictives positive et négative pour prédire ou infirmer un risque d'accouchement prématuré, mais est un outil imparfait pour aider à l'optimisation des soins en pratique courante.

Malgré ces différentes études précédemment citées qui le soulignent, son utilisation en dépistage primaire ou secondaire reste ancrée et un retour en arrière qui consisterait à déconseiller sa réalisation au cours de l'échographie mensuelle semble difficilement envisageable pour un grand nombre d'obstétriciens.

Il nous faut donc apprendre à composer avec la connaissance de la mesure de la longueur cervicale, en mesurant la pertinence des soins qui en découleront du fait de leur iatrogénie potentielle.

Lorsqu'un raccourcissement du col est dépisté, *a fortiori* chez une femme suivie pour une grossesse gémellaire, elle est le plus souvent orientée aux urgences obstétricales afin de réaliser

une cure de corticothérapie anténatale. En France, depuis 2016 (dernières Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF sur la prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences), la stratégie de répétition des cures de corticoïdes n'est plus recommandée (grade A) (4). Entre 24 et 34 SA, les obstétriciens ne disposent donc que d'une unique cure de deux injections pour prévenir les conséquences de la prématurité, avec comme objectif de cibler les femmes qui sont à risque d'accouchement dans les 7 jours pour optimiser les bénéfices néonataux. La question qui se pose est donc de savoir si le diagnostic d'un col raccourci à l'échographie permet de prédire un accouchement dans les sept jours. Il représenterait alors une bonne indication pour réaliser cette unique cure de corticothérapie anténatale.

Un travail préliminaire à celui-ci réalisé par Pauline Cheulot (résultats non publiés) avait pour objectif principal de déterminer le taux d'accouchements avant 34 SA et dans les sept jours après la découverte d'un col court chez des grossesses gémellaires asymptomatiques. Une étude de cohorte rétrospective tricentrique (maternité de l'hôpital de Poissy, centre européen de diagnostic et d'exploration de la femme du Chesnay, et centre médical de la femme et du fœtus de Plaisir) a été réalisée et a inclus 434 grossesses gémellaires sur 10 ans (2007 – 2017). Au total, un raccourcissement de la longueur cervicale < 25 mm a été diagnostiqué chez 156 patientes (35,9 %) au cours du suivi. Parmi ces femmes, 21,2 % (n = 33) ont accouché avant 34 SA, et seules deux patientes (1,3 %) ont accouché dans les sept jours et avant 34 SA après la découverte du col court. Le délai moyen entre l'introduction d'une corticothérapie anténatale et l'accouchement était de 29,8 jours. En conclusion, cette cohorte mettait en évidence qu'une proportion très importante des grossesses gémellaires asymptomatiques était concernée par le diagnostic d'un col court, mais que moins de 2 % d'entre elles avaient reçu une corticothérapie de façon optimale.

Notre étude était le prolongement de ce travail de recherche, et avait pour objectif principal de déterminer si le diagnostic d'un col court à l'échographie endovaginale chez des grossesses gémellaires asymptomatiques était associé à un taux significatif d'accouchement dans les sept jours. Nos objectifs secondaires étaient de déterminer : le taux d'accouchement dans les 7 et 14 jours en fonction des seuils de 25, 20, 15 et 10 mm ; la durée entre le diagnostic de col court et l'accouchement en fonction de l'âge gestationnel au diagnostic et des seuils de 25, 20, 15 et 10 mm ; le taux d'accouchement prématuré avant 34 et 37 SA en fonction des seuils de 25, 20, 15 et 10 mm ; et le taux de patientes ayant reçu une corticothérapie anténatale mais ayant accouché après 34 ou 37 SA.

**Title:** Is a short cervical length in asymptomatic twin pregnancies an appropriate indication to initiate an antenatal corticosteroid therapy: a 10-year retrospective cohort study.

**Authors:** Anne LEOSTIC<sup>1,5</sup>, Anne ROUSSEAU<sup>1,2,3</sup>, Alexandre VIVANTI<sup>4</sup>, Pauline CHEULOT<sup>1</sup>, Alexandra BENACHI<sup>4</sup>, Patrick ROZENBERG<sup>1,4</sup>, Paul BERVEILLER<sup>1,5</sup>.

### **Affiliations**

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Intercommunal Hospital of Poissy Saint-Germain, Poissy, France.

<sup>2</sup> Paris-Saclay University, UVSQ, Maieutic Department, UFR S. Veil Santé, 78180 Montigny le Bretonneux, France.

<sup>3</sup> Paris-Saclay University, CESP, Clinic Epidemiology U1018-Team, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

<sup>4</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Antoine Beclere Hospital, Clamart, France.

<sup>5</sup> Paris-Saclay University, UMR1198, INRAE, BREED, RHuMA - 78180, Montigny-Le-Bretonneux, France.

**Disclosure:** The authors report no conflicts of interest.

**Financial Support:** No external financial support was received for this study.

### **Corresponding author:**

Anne Leostic

Department of Obstetrics and Gynecology

Intercommunal Hospital of Poissy Saint-Germain - 10 rue du champ Gaillard - F78300 Poissy - France

Phone: (+33) 698 526 508 – mail: anne.leostic@gmail.com



## **Word count**

Abstract: 386

Main manuscript: 3361

**Condensation:** diagnosis of an asymptomatic short cervical length by transvaginal ultrasound in twin pregnancies does not seem to represent a sufficient indication to introduce ACS therapy, whatever are the precocity or the severity of this shortening.

**Short Title:** a short cervical length in asymptomatic twin pregnancies is an inappropriate indication to initiate an antenatal corticosteroid therapy

## **AJOG at a Glance:**

### **A. Why was the study conducted?**

To determine if diagnosis of a short cervical length in the routine follow-up of asymptomatic twin pregnancies predict a premature delivery in the next 7 days, in order to initiate timely antenatal corticosteroids.

### **B. What are the key findings?**

Diagnosis of a short cervical length by systematic transvaginal ultrasound performed in the routine follow-up of asymptomatic twin pregnancies does not represent an accurate tool to predict a premature delivery in the next 7 days, and therefore to initiate timely antenatal corticosteroids.

### **C. What does this study add to what is already known?**

This is the first study to challenge in a large cohort the clinical question of systematic antenatal corticosteroids when a short CL is diagnosed in asymptomatic twin pregnancies.

## **ABSTRACT**

Background: identification of an asymptomatic cervical shortening is one of the only tools to identify twin pregnancies at risk of spontaneous preterm delivery, but currently there is no evidence that its routine detection allows the administration of antenatal corticosteroid (ACS) therapy within the optimal timing of seven-day before delivery.

Objective: our main objective was to determine whether the diagnosis of a short cervix by transvaginal ultrasound in asymptomatic twin pregnancies allows the administration of ACS therapy in this optimal timing.

Study design: this retrospective cohort studied all twin pregnancies followed in a French level III maternity hospital over 10 years, from January 1, 2007, to December 31, 2017, in which a diagnosis of asymptomatic short cervix (< 25 mm) was made before 34 weeks. Our primary outcome was the rate of delivery within 7 days after diagnosis of cervical shortening in asymptomatic twin pregnancies.

Results: in this cohort of 1285 asymptomatic twin pregnancies, cervical shortening < 25 mm by transvaginal ultrasound concerned 28.1 % of the patients (n = 361), and was not associated with a significant rate of delivery within 7 days of diagnosis, in both overall population and subgroup of women who spontaneously delivered preterm (2.77% and 2.3% respectively). For all of these women with a diagnosis of cervical shortening < 25 mm, the preterm delivery rate before 34 weeks was 22.4 %, the mean duration between short cervical length diagnosis and delivery was 47 days (+/- 24), and was not influenced by the severity of the shortening nor by the early gestational age at diagnosis. In our cohort, 74.2% of women who received ACS therapy delivered after 34 weeks. Finally, our analyze of the different shortening thresholds

allowed us to conclude that a cervical length  $\geq 20$  mm excluded delivery within 7 days with a Negative Predictive Value (NPV) of 100%, and a cervical length  $< 15$  mm was associated with a significantly higher risk of preterm delivery  $< 34$  weeks ( $p 0.04$ ) although it was not associated with a higher risk of delivery within 7 days.

Conclusion: our study shows that diagnosis of an asymptomatic cervical shortening in twins does not seem to represent a sufficient indication to introduce ACS therapy, whatever are the precocity or the severity of this shortening, and especially if it was estimated between 20 and 25 mm.

**Keywords:** cervical length; asymptomatic; twin pregnancy; premature delivery; antenatal corticosteroid therapy.

## INTRODUCTION

Given the increasing incidence of twin pregnancies since 1970s in most developed countries, and their substantial risk of preterm birth (PB), appropriate management of this risk appears to be essential, in order to reduce neonatal morbimortality.

In the United States, twin pregnancies represent a small proportion of population (33.3 twins for 1,000 births) but account for 20 % of PB. Indeed, 59.4 % and 9.45 % of twins delivered before 37 and 32 weeks, respectively, compared with singleton pregnancies, of whom 8.13 % and 2.12 % delivered before 37 weeks and 32 weeks (1). Similarly, in France, 47.5 % and 9.9 % of twin deliveries occurred before 37 and 32 weeks, respectively, compared with singleton pregnancies, of whom 6.0 % and 0.9 % occurred before 37 and 32 weeks (French Perinatal Study 2016).

Many previous studies and meta-analyses assessed the association between short cervical length (CL) and risk of PB in asymptomatic twins (2–7). Thus, risk of early PB before 33 weeks increases exponentially with decreasing CL routinely measured at 23 weeks of gestation, from 5.2 % at 40 mm, 17 % at 20 mm, and 54.3 % at 10 mm (6). Furthermore, this prediction of spontaneous early PB by measurement of CL cannot be improved by the combination with maternal characteristics and obstetric history (2), neither by other tools such as biochemical tests (8). Routine sonographic monitoring of CL is therefore the only available tool that is commonly used to identify twins at high risk of PB. However, ACOG and SMFM do still not recommend its use in twins, since, to date, no useful strategy or tool was demonstrated to be efficient in prevention of PB in twins (9).

As soon as a risk of PB is identified in asymptomatic twins, the only therapeutic management that may be useful is the administration of antenatal corticosteroids (ACS) to reduce morbimortality among preterm neonates, but its short-term benefits depend on an optimal timing of administration (2 to 7 days before delivery) (10,11). Moreover, some

concerns have been highlighted regarding the long-term effects associated with ACS, particularly for adverse psychological and / or neurocognitive outcomes in children exposed to ACS with late-preterm and full-term birth (increased risk of mental and behavioral disorders) (12–19). ACS therapy is also associated with renal (20), cardiovascular and metabolic abnormalities (21–23), and increase susceptibility to allergic diseases, particularly asthma and allergic rhinitis (24).

We already know that a substantial fraction of newborns are exposed to ACS without any benefit (21,25), because delivery does not happen in the forthcoming 7 days, and may also be exposed to potential long term risks, even more if delivery happen after 34 weeks or at term (it represent up to half of those (12)). These results emphasize the importance for physicians to weigh the benefit-ratio before prescribing ACS.

Thus, role of CL screening should be to determine the risk of spontaneous premature delivery in the forthcoming 7 day, in order to indicate properly this therapy and improve both short and long-term outcomes in neonates. However, in this specific group of twin pregnancies without any symptoms, data are lacking regarding relation between short CL and risk of PB in the forthcoming 7 days.

The aim of our study was therefore to assess if a short CL diagnosed by transvaginal ultrasound in asymptomatic twin pregnancies was associated with a significant rate of deliveries in the forthcoming 7 days (optimal duration for neonatal benefit).

## MATERIALS AND METHODS

### *Study design*

This retrospective cohort study used data collected over 10 years, from January 1, 2007 to December 31, 2017 for twin pregnancies followed in one French tertiary university hospital maternity units: Antoine Bécère Hospital Maternity, Clamart.

All data were collected retrospectively after an individual review of all records of twin pregnancies during that period.

### *Participants*

All twin pregnancies were dated during the first-trimester by crown-rump length measured between 11<sup>+0</sup> and 13<sup>+6</sup> weeks of gestation. Chorionicity was also determined during the first trimester. If the pregnancy resulted from assisted reproductive therapy, Gestational Age (GA) was determined from the date of *in vitro* fertilization.

All asymptomatic twin pregnancies (dichorionic, monochorionic-diamniotic, monochorionic-monoamniotic), with a short CL, defined as CL < 25 mm, were included.

We excluded all symptomatic women (defined as women presenting painful uterine contractions, history of preterm premature rupture of membranes (PPROM) or vaginal bleeding) if no CL was available in routine follow-up before the occurrence of the symptom, and women for which CL was  $\geq$  25 mm during the entire routine follow-up.

Other exclusion criteria were: missing data about CL, fetal reduction from higher-order multiples, elective termination of pregnancy of one fetus, *in utero* fetal death, twin-to-twin transfusion syndrome, implementation of a prophylactic or emergency cervical cerclage or pessary, late miscarriage, polyhydramnios treated or not by amniocentesis, uterine anomaly, or major fetal malformation.

### ***Data collection***

Obstetrical and ultrasound data were collected from electronic individual patient medical files. The following obstetrical information were collected: maternal age, prepregnancy body mass index (BMI), ethnicity, tobacco use, parity, history of late miscarriage or preterm birth, in vitro fertilization (IVF), ACS therapy and GA of administration, chorionicity, GA at delivery, type of prematurity (medically induced or spontaneous), measurement of CL and GA in case of diagnosis of short CL.

### ***Primary and secondary outcomes***

The primary outcome was the rate of asymptomatic twin pregnancies diagnosed with a short CL < 25 mm and having delivered within the next 7 days of the diagnosis.

Secondary outcomes included: rate of delivery in the next 7 and 14 days after diagnosis depending on thresholds of 25, 20, 15 and 10 mm, duration between diagnosis of short CL and delivery depending on GA at diagnosis and thresholds of 25, 20, 15 and 10 mm, rate of premature delivery before 34 weeks and 37 weeks depending on thresholds of 25, 20, 15 and 10 mm, and rate of patients that received ACS therapy but delivered after 34 or 37 weeks.

A primary analysis investigated these outcomes in the overall population of asymptomatic twin pregnancies with short CL < 25 mm. A secondary analysis was restricted to the subgroup of women with spontaneous twin PB, after exclusion of women with medically induced PB by induction of labor or planned caesarean before 37 weeks.

### ***Statistical analysis***

Characteristics were described with means, standard deviation and medians for quantitative variables, and by frequencies and percentages for qualitative variables. Percentages were calculated for available data.

All statistical tests were two-sided, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analysis was conducted with R statistical software, version 3.6.2. (Boston, MA, USA).

### ***Details of ethics approval***

As required by French law and regulations, the study and database were approved by the National Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés-CNIL) (declaration n° n1639425v0). Because the dataset contained no data enabling patient identification and all women received standard care, the study was exempt from informed consent requirements.

## **RESULTS**

### ***Trial population***

A total of 1,833 twin pregnancies were assessed for eligibility during the 10-year study period (Figure 1). Of these, 257 were excluded for exclusion criteria and 291 were excluded for missing data (Fig. 1). Thus, this analysis included 1,285 women in the overall population.

In this population of 1,285 asymptomatic twin pregnancies, we found 361 (28.1 %) women with a short CL ( $< 25$  mm) during the routine follow-up, and 924 (71.9 %) with long CL ( $\geq 25$  mm) (Fig. 1). Among these 1,285 women, 15 % delivered before 34 weeks, and 47 % before 37 weeks. The mean GA at delivery was  $35^{+3}$  weeks of gestation in the “short CL” group vs.  $36^{+4}$  weeks in the “long CL” group.

In the subgroup of women with a short CL, we found 191 (52.91 %) women with a CL measured between 20-24 mm at diagnosis, 170 (47.09 %) with a CL  $< 20$  mm, 64 (17.73 %) with a CL  $< 15$  mm, 20 (5.54 %) with a CL  $< 10$  mm, and 4 (1.11 %) with a CL  $< 5$  mm.



Table 1 summarizes obstetrical characteristics of women presenting a short CL for both overall population with spontaneous and medically induced PB, and subgroup of women with spontaneous PB.

### ***Primary and secondary outcomes***

Among the 361 women with short CL < 25 mm, only 10 women (2.77 %) delivered within the next 7 days of diagnosis (Table 2).

Among these 361 women with short CL < 25 mm, rate of PB before 34 and 37 weeks was 22.4 % and 65.4 % respectively vs. 12.2 % and 40.1 % for women with a CL > 25 mm ( $p < 0.001$ ) (Fig. 1).

Results of all secondary outcomes depending on thresholds of 25, 20, 15 and 10 mm are presented in Table 2.

The mean duration between diagnosis of short CL and delivery was 47 days (+/- 24 days), without any significant difference with the shortening of the CL (mean of 43 days for the CL < 20 mm ( $p = 0.13$ ), mean of 40 days for the CL < 10 mm ( $p = 0.26$ )) (Table 2).

Regarding the different threshold of CL, no woman with a CL measured between 20 and 25 mm ( $n=191$ , 52.91%) delivered in the next 7 days, whereas CL < 20 mm ( $n = 170$ ) allowed to identify all the women who delivered within the next 7 days of the diagnosis ( $n = 10$ ) with a sensibility of 100 %. The negative predictive value (NPV) of a CL  $\geq$  20 mm to exclude a delivery in the forthcoming 7 days was 100 %, whereas the positive predictive value (PPV) of CL < 20 mm was 4.6 % to predict a delivery within 7 days.

Moreover, for women with CL < 15 mm, occurrence of PB < 34 weeks was significantly higher than in CL  $\geq$  15 mm (32.8 % vs. 20.2 %,  $p 0.04$ ) (Table 2).

Rate of patients that received ACS therapy but delivered after 34 or 37 weeks are presented in Figure 2. Among the 314 women (87 %) that received ACS therapy when short

CL < 25 mm was diagnosed, 74 % (n = 233) delivered after 34 weeks and 32 % (n = 99) after 37 weeks (Fig. 2).

Finally, results of the distribution of GA at delivery of the 361 patients followed for cervical shortening < 25 mm according to the GA of its diagnosis are presented in Figure 3. A linear distribution of deliveries between GA at diagnosis of short CL and GA at delivery is highlighted, whatever the term of short CL diagnosis was performed.

In the secondary analysis restricted to the subgroup of asymptomatic twin pregnancies with short CL < 25 mm with spontaneous PB (n = 256) (after exclusion of all medically induced PB (n = 105)), we found similar results with only 6 (2.3 %) deliveries occurring within the next 7 days of diagnosis, 24.6 % of PB before 34 weeks, and 62.5 % of PB before 37 weeks, and a mean duration between diagnosis of short CL and delivery of 47 days (+/- 24 days) (data not shown).

## COMMENT

### *Principal findings*

In this retrospective cohort study of asymptomatic twin pregnancies, diagnosis of a short CL < 25 mm by transvaginal ultrasound was associated with a risk of PB < 34 SA of 22.4 % but with a very low rate of deliveries in the forthcoming 7 days in both overall population and subgroup of women with spontaneous PB (< 3 %). Moreover, mean duration between short CL diagnosis and delivery was estimated at 47 days, and was not influenced nor by severity of CL shortening neither by precocity of GA at diagnosis. Finally, in our study, 74.2 % of women treated by ACS delivered after 34 WG. Therefore, results of our study shows that diagnosis of a short CL may not represent a sufficient indication to introduce ACS, whatever is the precocity or the severity of the CL shortening.

### *Results in the context of what is known*

Our findings seem to confirm results from others studies who found that a policy of systematic transvaginal CL screening may increase the likelihood that ACS are administered less than optimally, in twins or in singletons.

In their retrospective comparative study, Marcellin et al. found that routine monitoring of CL performed every month with transvaginal ultrasound did not affect the rate of administration of ACS to twins born before 34 weeks compared with use of transvaginal ultrasound only targeted to women with suspected preterm labor, but is associated with a higher rate of such administration for those born later (28).

In their recent study, Fillion et al. looked at the proportion of women who actually received ACS therapy within 7 days of delivery, by looking at different potential indications for ACS therapy (29). One of the most interesting findings was that "short cervix" and "threatened preterm labor", which were the two main indications for introducing ACS, were associated with suboptimal timing of exposure in majority of cases, with less than 5% of women

delivering between 48 hours and 7 days and more than 90% delivering more than 14 days after the start of treatment (29). This result of less than 5% of appropriate delivery of ACS in the face of a short CL is perfectly consistent with our study, and underlines once again that this diagnosis does not represent a good indication for introducing ACS therapy.

### ***Clinical implications***

This study highlights the clinical dilemma for physicians caring for asymptomatic women presenting a short CL, trying to balance the risk of administering ACS too early with the risk of administering them too late.

*Does precocity or severity of cervical shortening can help to predict interval between diagnosis and delivery?*

Firstly; by analyzing results from Figure 3, we did not find any association between the precocity of cervical shortening and the precocity of delivery. Secondly, it appears impossible to predict a GA of delivery according to the GA at which cervical shortening was diagnosed. To conclude, cervical shortening in asymptomatic twins does not seem to be the appropriate tool for predicting term of delivery, regardless of the GA of the measurement of cervical length or the diagnosis of a possible shortening.

Moreover, severity of the CL shortness at diagnosis was not found to be predictive of the GA at delivery, neither of a delivery in the next 7 days. Indeed, in our study, no women with  $CL \leq 10$  mm at diagnosis delivered in the next 7 days, whereas all women who delivered within 7 days present a CL shortening between 10 and 20 mm.

To our knowledge, there are no other published studies to answer this question.

*What brings thresholds of 15 and 20 mm in twins?*

If CL screening may be used by physicians, the 20 mm-threshold appears to be more effective than the 25 mm threshold in identifying patients at risk of delivery within 7 days. Indeed, a  $CL \geq 20$  mm showed an excellent NPV (100 % in our study) to exclude a delivery in the forthcoming 7 days. Initiating of ACS therapy should be carefully considered in case of CL shortening between 20 and 25 mm. In our study, almost 53 % patients with short CL were concerned by this condition. Therefore, an important fraction of our overall population of “short CL” has been exposed to ACS while in hindsight, no benefit could have been expected.

On the other hand, the PPV of a  $CL < 20$  mm to predict a delivery in the next 7 days is really poor (4.6 %).

These findings on the 20 mm-threshold appears to confirm previous studies. In 2010, Conde-Agudelo and al. found in their systematic review and metanalysis that among asymptomatic twins, a  $CL \leq 20$  mm at 20-24 weeks' gestation was the most accurate in predicting PB  $< 32$  and  $< 34$  weeks (4). In 2017, Tanaka and al. in their prospective study of 54 asymptomatic twin pregnancies found that  $CL < 20$  mm markedly increased the risk of PB before 34 weeks, with an odds ratio of 10.89 (95% confidence limit, [1.40 – 77.10]) (26).

In our study, the 15 mm-threshold appears to be the most relevant for identifying women who may require ACS therapy, although there is no more delivery in the next 7 days after diagnosis (Table 2), since there is a significant increase in the rate of PB before 34 WG when CL is  $< 15$  mm.

In conclusion for asymptomatic twin pregnancies,  $CL < 15 - 20$  mm allow to identify women most likely to require ACS therapy, since 32.8 % and 27.6 % of these delivered before 34 SA respectively. Nevertheless, this diagnosis may not represent a sufficient indication to introduce ACS, since only 1.6% and 5.9% of them delivered within 7 days of diagnosis respectively. They better should be advised to seek medical advice at first sign of preterm labor.

### *Can obstetrical past history help to predict term of delivery?*

In their retrospective cohort study, Berveiller et al found that spontaneous early-term birth of a previous singleton was significantly associated with a higher risk of PB in the subsequent twin pregnancy, suggesting that GA (even at term) in a previous singleton pregnancy should be carefully considered in the management of twins (27).

In our study, an history of PB was not useful to improve the PPV of short CL to predict a delivery in the next 7 days, since all of women with an history of PB delivered more than 7 days after diagnosis of short CL (Appendix).

### ***Research implications***

Although cervical length represents an important tool for physicians, further studies are needed to determine its precise role, especially in asymptomatic twin pregnancies.

Furthermore, our study did not investigate outcomes based on minimum CL, nor significance of progressive cervical shortening. Further studies of clinical outcomes according to the severity or rapidity of cervical shortening could complement these initial statistical analyses.

### ***Strengths and limitations***

First, based on our search of PubMed for articles published in English until July 2022, using the keywords ‘twin pregnancies’, ‘cervical length’ and ‘preterm delivery’ or ‘preterm birth’, to our knowledge, no study has investigated the clinical question of ACS administration in case of diagnosis of short CL in asymptomatic twin pregnancies, determining duration between diagnosis of various threshold of short CL and delivery.

In our overall population, rate of PB before 37 weeks (47 %) is consistent with previous published data regarding twin populations (47.5 % in the French Perinatal Study published in 2016, 59.4 % in United States in 2017 (1)). Moreover, we also found more PB in the “short

CL” group than in the “long CL” group (22.4 % vs 12.2 % before 34 weeks, and 65.4 % vs 40.1 % before 37 weeks) (Fig. 1), which is also consistent with available literature (2,4,6,7,30).

Besides, our records allowed us to distinguish spontaneous and medically induced PB among twin pregnancies and thus to perform two sets of analyses: the first one in the overall population of 361 twin pregnancies with short CL (spontaneous PB and medically-induced PB) and a second one in the subgroup of 256 women with only occurrence of spontaneous PB. The secondary subset analysis confirmed all results obtained for the overall population.

Moreover, since all pregnancies had determination of the duration of gestation based on the results of the first-trimester ultrasound scan, our GA at delivery were accurate, which may represent a crucial concern in articles assessing PB.

However, our study is limited by its retrospective design. There is a possibility of confounding bias: unmeasured or unobservable factors may exist.

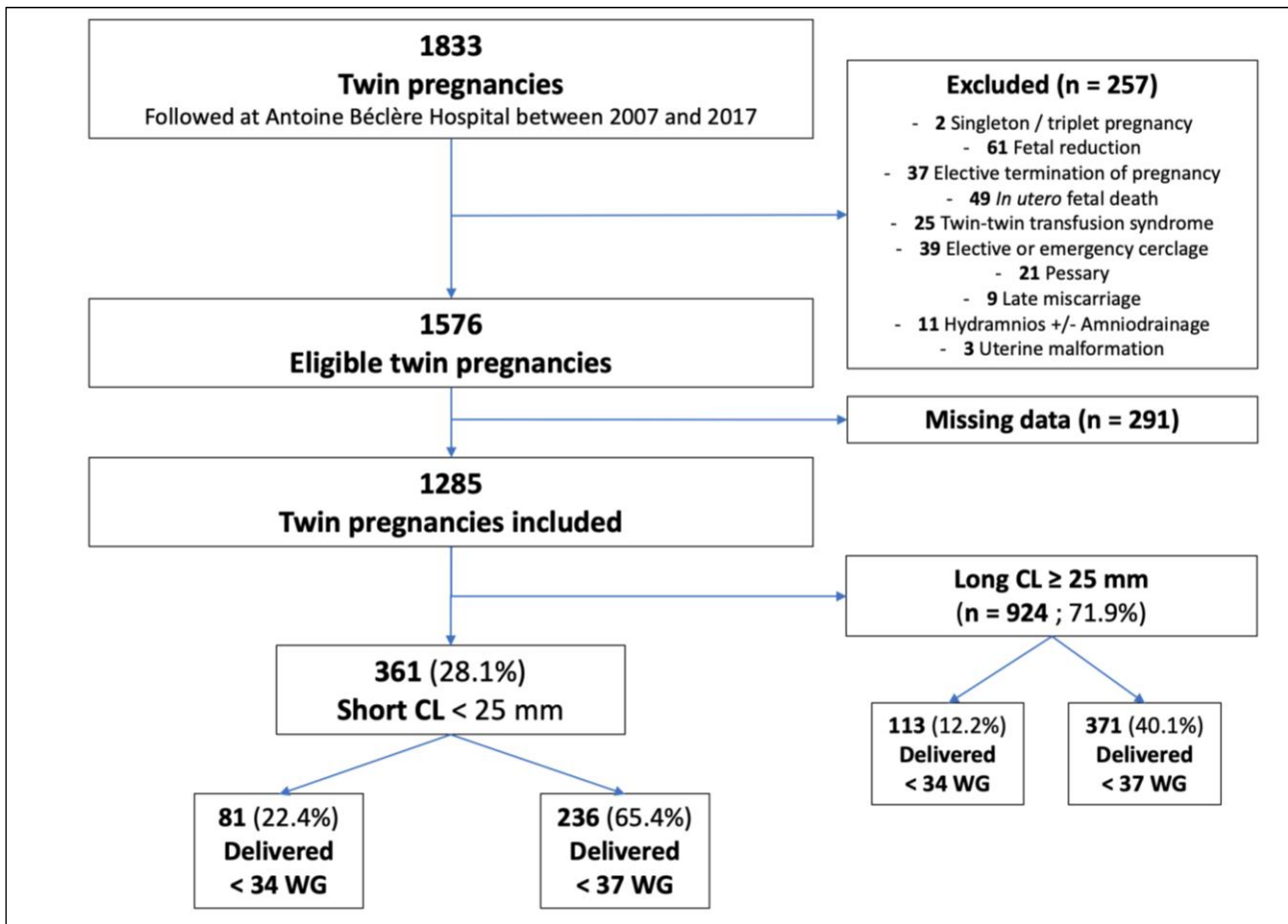
### ***Conclusion***

Some recent studies have highlighted the potential negative long-term impact of a non-optimally timed ACS therapy for neonates, and it appears of almost importance to challenge this clinical question of systematic ACS therapy in front of a short CL in asymptomatic twin pregnancies.

Our study shows that a very low rate of women with asymptomatic short CL in twin pregnancies delivered in the next 7 days of diagnosis.

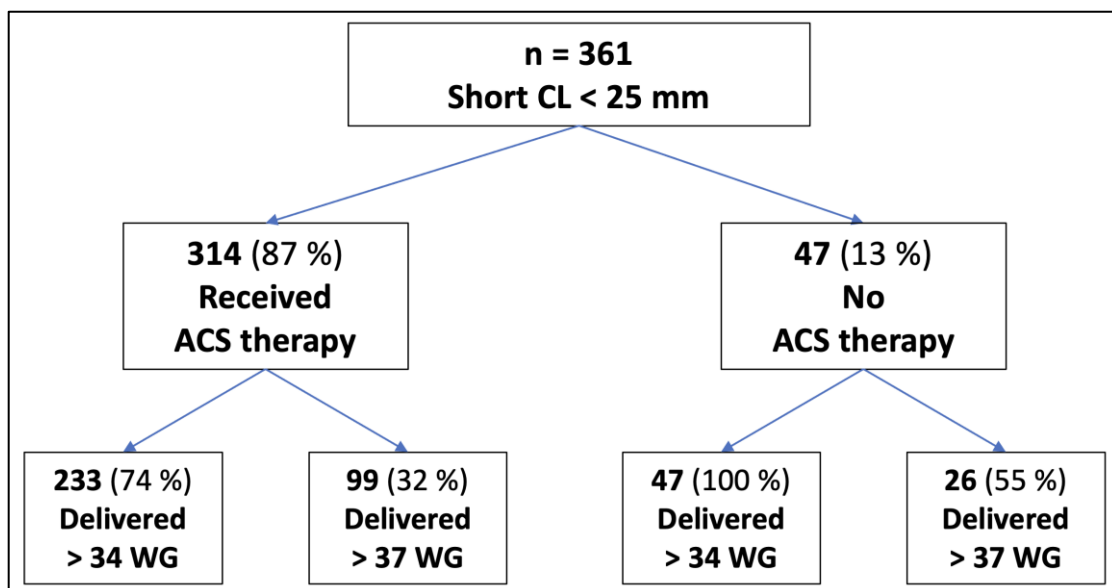
Consequently, systematic administration of ACS in case of an asymptomatic short CL in twins will expose most neonates to the adverse consequences of non-optimally ACS therapy, whereas a small number of them will benefit from them.

**Figure 1.** Flow chart of patients between 2007 and 2017.



**Abbreviations:** CL: cervical length; WG Weeks of Gestation.

**Figure 2.** Rate of delivery after 34 or 37 weeks depending on use of ACS therapy.

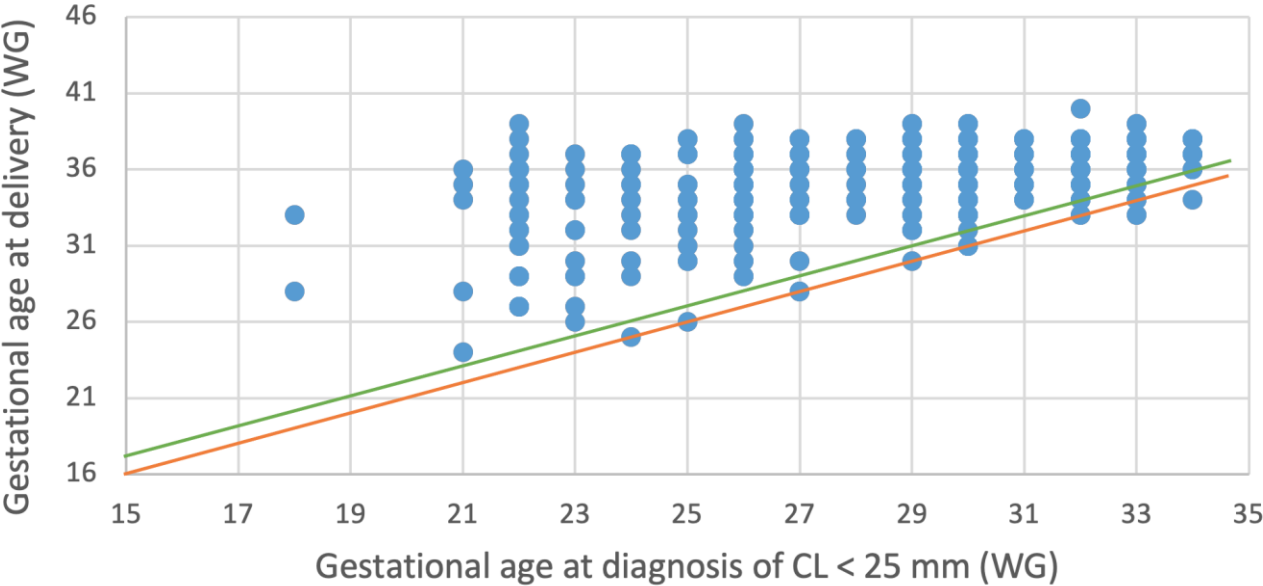


**Abbreviations:** CL: cervical length; WG Weeks of Gestation.



**Figure 3.** Gestational age at delivery function of gestational age at diagnosis of short CL.

*Each point represents one or several patients*



**Abbreviations:** CL: Cervical length; WG: weeks of gestation.

**Table 1.** Demographic and obstetric characteristics of overall asymptomatic twin pregnancies with short CL < 25 mm and for specific subgroup of spontaneous twin PB.

Twin pregnancies with short CL < 25 mm			
		Overall population n = 361	Spontaneous PB n = 256
Age (years)	Mean +/- SD	32.5 +/-5.1	32.7 +/-5.3
	Median	32.0	33.0
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	Mean +/- SD	22.8 +/-4.4	22.7 +/-4.5
	Median	22.0	21.0
Mother country of origin, n (%)	Caucasian, n (%)	261 (72.3)	183 (71.5)
	Sub-Saharan Africa, n (%)	43 (11.9)	34 (13.3)
	Asian, n (%)	18 (5.0)	14 (5.4)
	North Africa, n (%)	39 (10.8)	25 (9.8)
Parity, n (%)	Multiparous, n (%)	116 (32.1)	87 (34)
	Nulliparous, n (%)	245 (67.9)	169 (66)
Preterm birth in previous pregnancy, n (%)	Yes, n (%)	10 (2.8)	10 (3.9)
	No, n (%)	351 (97.2)	246 (96.1)
Gestational age at short CL diagnosis (days/WG)	Mean +/- SD	203 +/- 25    29 <sup>+0</sup> +/- 3 <sup>+4</sup>	201 +/- 25    28 <sup>+5</sup> +/- 3 <sup>+4</sup>
	Median	209    29 <sup>+6</sup>	208    29 <sup>+5</sup>
Measure of short CL at diagnosis (millimeters)	Mean +/- SD	18 +/-5	18 +/- 5
	Median	20	19
Measure of CL (millimeters), n (%)	[15 – 25]	297 (82.3)	203 (79.3)
	[0 – 15]	64 (17.7)	53 (20.7)
Gestational age at delivery (days/WG)	Mean +/- SD	248 +/-19    35 <sup>+3</sup> +/- 2 <sup>+5</sup>	247 +/-20    35 <sup>+2</sup> +/- 2 <sup>+6</sup>
	Median	252    36 <sup>+0</sup>	253    36 <sup>+1</sup>

**Abbreviations:** CL: Cervical length; PB: Preterm Birth; SD: Standard Deviation; WG: weeks of gestation.

**Table 2. Primary and secondary outcomes for overall population of asymptomatic twin pregnancies with short CL < 25 mm, CL < 20 mm, CL < 15 mm, and CL < 10 mm.**

Data in **bold** are statistically significant data ( $p < 0.05$ ).

Twin pregnancies with short CL < 25 mm				
	CL < 25 mm n = 361 (100 %) n (%)	CL < 20 mm n = 170 (47.1 %) n (%)	CL < 15 mm n = 64 (17.7 %) n (%)	CL < 10 mm n = 20 (5.5 %) n (%)
<b>Delivery &lt; 7 days</b>	10 (2.8)	<b>10 (5.9)</b>	1 (1.6)	0 (0)
<b>Delivery &lt; 14 days</b>	29 (8)	18 (10.6)	5 (7.8)	2 (10)
<b>Delivery &lt; 34 WG</b>	81 (22.4)	47 (27.6)	<b>21 (32.8)</b>	
<b>Delivery &lt; 37 WG</b>	236 (65.4)	121 (71.2)	46 (71.9)	
<b>Duration between short CL diagnosis and delivery (days)</b>				
Mean +/- SD	45 +/- 23	43 +/- 24	43 +/- 22	40 +/- 22
Median [1st Q; 3thd Q]	42 [28 ; 60]	40	39 [29 ; 54]	37

**Abbreviations:** CL: Cervical length; PB: Preterm Birth; SD: Standard Deviation; WG: weeks of gestation.

**Appendix 1. Results depending on history of premature delivery.**

	History of premature delivery n = 10 n (%)	No History of premature delivery n = 246 n (%)
<b>Delivery in the next 7 days</b>		
≥ 7 days	10 (100)	240 (97.6)
< 7 days	0	6 (2.4)
<b>Delivery in the next 14 days</b>		
≥ 14 days	9 (90.0)	229 (93.1)
< 14 days	1 (10.0)	17 (6.9)

## REFERENCES

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep.* nov 2018;67(8):1-50.
2. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* mai 2006;194(5):1360-5.
3. Kindinger L, Poon L, Cacciatore S, MacIntyre D, Fox N, Schuit E, et al. The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy.* mai 2016;123(6):877-84.
4. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* août 2010;203(2):128.e1-128.e12.
5. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 't Veld MA, Opmeer BC, Bruinse HW, Mol BWJ. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juill 2011;38(1):10-7.
6. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks: Cervical assessment in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2001;17(1):7-10.
7. Vayssière C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, et al. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: A French prospective multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* déc 2002;187(6):1596-604.
8. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* déc 2014;211(6):583-95.
9. Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology.* oct 2012;120(4):964-73.
10. Battarbee AN, Ros ST, Esplin MS, Bukowski R, Parry S, Zhang H, et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* févr 2020;2(1):100077.
11. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* oct

1972;50(4):515-25.

12. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 6 juin 2022;176(6):e220483.
13. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Effects on cerebral palsy and childhood behavior. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* mars 2004;190(3):588-95.
14. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA.* 19 mai 2020;323(19):1924.
15. Melamed N, Asztalos E, Murphy K, Zaltz A, Redelmeier D, Shah BR, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open.* sept 2019;9(9):e031197.
16. Aviram A, Murphy K, McDonald S, Asztalos E, Zaltz A, Redelmeier D, et al. Antenatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in late preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 29 sept 2021;fetalneonatal-2021-322152.
17. Dunlop SA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. :5.
18. Antonow-Schlorke I, Helgert A, Gey C, Coksaygan T, Schubert H, Nathanielsz PW, et al. Adverse Effects of Antenatal Glucocorticoids on Cerebral Myelination in Sheep. *Obstetrics & Gynecology.* janv 2009;113(1):142-51.
19. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Developmental Brain Research.* mai 1990;53(2):157-67.
20. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Snively BM, et al. Antenatal corticosteroids and the renin-angiotensin-aldosterone system in adolescents born preterm. *Pediatr Res.* janv 2017;81(1):88-93.
21. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* juill 2018;219(1):62-74.
22. de Vries A, Holmes MC, Heijnis A, Seier JV, Heerden J, Louw J, et al. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Invest.* 2 avr 2007;117(4):1058-67.
23. Gwathmey TM, Shaltout HA, Rose JC, Diz DI, Chappell MC. Glucocorticoid-Induced Fetal Programming Alters the Functional Complement of Angiotensin Receptor Subtypes

Within the Kidney. Hypertension. mars 2011;57(3):620-6.

24. Tseng WN, Chen CC, Yu HR, Huang LT, Kuo HC. Antenatal Dexamethasone Exposure in Preterm Infants Is Associated with Allergic Diseases and the Mental Development Index in Children. *IJERPH*. 3 déc 2016;13(12):1206.
25. McKinzie AH, Yang Z, Teal E, Daggy JK, Tepper RS, Quinney SK, et al. Are newborn outcomes different for term babies who were exposed to antenatal corticosteroids? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. nov 2021;225(5):536.e1-536.e7.
26. Tanaka K, Yamada K, Matsushima M, Izawa T, Furukawa S, Kobayashi Y, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in asymptomatic twin pregnancies using cervical length and granulocyte elastase. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. avr 2017;56(2):188-91.
27. Berveiller P, Rousseau A, Rousseau M, Bitumba I, Goffinet F, Rozenberg P. Risk of preterm birth in a twin pregnancy after an early-term birth in the preceding singleton pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. avr 2020;127(5):591-8.
28. Marcellin L, Senat MV, Benachi A, Regis S, Cabrol D, Goffinet F. Impact of routine transvaginal ultrasound monitoring of cervical length in twins on administration of antenatal corticosteroids. *Journal of Perinatal Medicine [Internet]*. 24 janv 2017 [cité 8 avr 2021];45(4). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2016-0102/html>
29. Fillion A, Boutin A, Gareau-Léonard A, Labine L, Gasse C, Gaudreau C, et al. Use of Antenatal Corticosteroid Therapy: A Descriptive Study of Clinical Practice Trends. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. mars 2019;41(3):300-5.
30. Fox NS, Rebarber A, Roman AS, Klauser CK, Saltzman DH. Association Between Second-Trimester Cervical Length and Spontaneous Preterm Birth in Twin Pregnancies. *Journal of Ultrasound in Medicine*. déc 2010;29(12):1733-9.

## DISCUSSION

---

### RÉSULTATS PRINCIPAUX

---

Dans cette étude de cohorte rétrospective de 1 285 grossesses gémellaires asymptomatiques, le diagnostic d'un raccourcissement cervical  $< 25$  mm par échographie endovaginale a concerné environ un tiers des patientes ( $n = 361$ , 28,1 %), et n'a pas été associé à un taux significatif d'accouchement dans les 7 jours suivant le diagnostic, tant dans la population globale que dans le sous-groupe de femmes concernées par une prématurité spontanée (2,77 % et 2,3 % respectivement). Le taux d'accouchement dans les 14 jours était de 8 % ( $n = 29$ ) dans la population générale.

Par ailleurs, pour l'ensemble de ces femmes concernées par un diagnostic de raccourcissement cervical  $< 25$  mm, où le taux d'accouchement prématuré  $< 34$  SA était de 22,4 %, la durée moyenne entre le diagnostic d'un raccourcissement cervical asymptomatique et l'accouchement était bien supérieure à 7 jours (47 jours  $\pm$  24), et celle-ci n'était influencée ni par la sévérité de ce raccourcissement, ni par la précocité de l'âge gestationnel au moment du diagnostic. De plus, dans notre cohorte, 74,2 % des femmes ayant reçu une corticothérapie anténatale ont finalement accouché après 34 SA.

Enfin, notre étude des différents seuils de raccourcissement nous a permis de conclure que, dans notre cohorte de grossesses gémellaires asymptomatiques, une longueur cervicale  $\geq 20$  mm permettait d'exclure un accouchement dans les 7 jours avec une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 100 %, et une longueur cervicale  $< 15$  mm était associée à un risque significativement plus élevé d'accouchement prématuré  $< 34$  SA ( $p 0,04$ ) bien qu'elle ne fût pas associée à un risque plus élevé d'accouchement dans les 7 jours.

Par conséquent, les résultats de notre étude montrent que le diagnostic d'un raccourcissement asymptomatique du col ne semble pas représenter une indication suffisante pour introduire une corticothérapie anténatale, quelle que soit la précocité ou la sévérité de ce raccourcissement, et surtout si celui-ci était estimé entre 20 et 25 mm.

### Forces

---

Sur la base de notre recherche dans PubMed des articles publiés en anglais jusqu'en juillet 2022, en utilisant les mots-clés « twin pregnancies », « cervical length » et « preterm delivery » ou « preterm birth », il semble que cette étude soit la plus grande cohorte à avoir évalué la mesure échographique de la longueur cervicale dans le groupe des grossesses gémellaires asymptomatiques. En effet, nous avons inclus 1 285 grossesses gémellaires pour lesquelles cette donnée était disponible, et parmi celles-ci, 361 femmes ont été suivies pour un raccourcissement du col asymptomatique < 25 mm. La dernière cohorte la plus importante, publiée en 2006 par Meekai S. To et l'équipe de Kypros H. Nicolaides, avait inclus 1 135 grossesses gémellaires avec mesure de la longueur cervicale, et un raccourcissement cervical avait été diagnostiqué chez 189 patientes, soit 16,3 % des femmes de la cohorte (23). En 2010, une méta-analyse a dû combiner les résultats de 16 études pour obtenir des données sur la mesure de la longueur cervicale chez 3 213 grossesses gémellaires asymptomatiques (24).

L'approche scientifique choisie dans cette étude est également originale dans la mesure où, à notre connaissance, il s'agit de la première à questionner le traitement systématique par corticothérapie anténatale devant un raccourcissement cervical dans les grossesses gémellaires asymptomatiques, en considérant les conséquences potentielles à court et à long terme d'un « timing » non optimal de délivrance de ce traitement pour les nouveau-nés. La majorité des études publiées sur la mesure échographique de la longueur cervicale jusqu'à présent ont essentiellement analysé le lien entre raccourcissement cervical et accouchement prématuré avant 28, 32, 34 ou 37 SA, sans questionner les modalités de prise en charge des femmes que cela devait impliquer en pratique au décours. L'aspect récent des publications qui viennent renforcer la véracité des hypothèses concernant non seulement l'importance d'un timing optimal de délivrance de la corticothérapie anténatale pour l'amélioration des bénéfices à court terme, mais aussi ses effets indésirables potentiels à long terme est probablement à l'origine de cette originalité de la question scientifique.

Dans cette étude, c'est le seuil de 25 mm qui a été retenu pour définir un raccourcissement cervical, d'une part car, du fait des preuves qui existent quant à sa fiabilité pour prédire un risque d'accouchement prématuré (19,24), c'est le seuil le plus souvent utilisé dans la littérature



sur cette question (24)<sup>13</sup>, mais également car ce choix nous permettait d'inclure un maximum de patientes tout en étudiant chacun des autres seuils plus courts également intéressants à analyser (20 mm, 15 mm, 10 mm, 5 mm).

Par ailleurs, plusieurs des résultats de cette étude sont cohérents avec les statistiques déjà disponibles dans la littérature, sur des questions simples et amplement étudiées dans le groupe des grossesses gémellaires.

Concernant le taux d'accouchements prématurés, il était, dans notre population globale de 1 285 gémellaires de 47 % avant 37 SA, ce qui est parfaitement cohérent avec le taux de 47,5 % d'accouchement prématuré en France dans les grossesses gémellaires (ENP 2016). Le taux de « grande » prématurité (< 32 SA) était lui de 7,9 % (n = 101 / 1285), ce qui est également cohérent avec le taux de 9,9 % publié dans l'ENP de 2016.

La proportion de femmes pour lesquelles un diagnostic de raccourcissement cervical asymptomatique < 25 mm était réalisé en cours de grossesse était de 28,1 % dans notre étude, ce qui est cohérent avec les 35,9 % de l'étude préliminaire de Pauline Cheulot (n = 156 / 434) qui avait été réalisée dans d'autres maternités mais sur la même durée (10 ans), et selon les mêmes modalités (recueil de toutes les mesures de longueur cervicale disponibles de 16 à 34 SA). Dans l'étude de Meekai S. To, le taux de col court < 25 mm était seulement de 16,3 % sur la population des 1 135 gémellaires (n = 189), mais la longueur cervicale n'était plus mesurée après 24<sup>+6</sup> SA, et ce taux n'est donc pas représentatif de la probabilité d'avoir un tel diagnostic sur l'ensemble de la grossesse.

Par ailleurs, nous avons confirmé que le diagnostic d'un raccourcissement cervical < 25 mm lors d'une grossesse gémellaire asymptomatique était associé à un risque plus élevé d'accouchement prématuré par rapport aux femmes dont le col restait « long » sur l'ensemble de la grossesse, notamment avant 34 et 37 SA. En effet, le taux d'accouchement prématuré avant 34 SA était de 22,4 % dans le groupe des femmes suivies pour un raccourcissement cervical < 25 mm, alors qu'il était de 12,2 % dans le groupe des femmes pour lequel le col est resté long au cours du suivi (p < 0.001), et le taux d'accouchement prématuré avant 37 SA était de 65,4 % contre 40,1 % respectivement (p < 0.001) (Figure 1), ce qui est donc cohérent avec les données de la littérature (2,4,6,7,26).

Cette cohérence entre les résultats de notre étude et les données de la littérature nous permet de penser que notre cohorte présente une bonne validité externe, c'est-à-dire qu'elle est

---

<sup>13</sup> D'après la méta-analyse de Conde-Agudelo (2010), cinq études ont rapporté des résultats en utilisant une valeur seuil de 20 mm, 13 en utilisant 25 mm, 9 en utilisant 30 mm, et 8 en utilisant 35 mm.

représentative d'une population générale de grossesses gémellaires, et que les résultats obtenus sont fiables et extrapolables à l'ensemble de la population.

En outre, l'analyse de nos dossiers nous a permis de distinguer les accouchements prématurés spontanés des accouchements prématurés induits et donc d'effectuer deux séries d'analyses : la première dans la population globale des 361 grossesses gémellaires suivies pour un col court asymptomatique avec prématurité spontanée et induite, et une seconde dans le sous-groupe des 256 femmes avec seulement l'occurrence de prématurité spontanée, après exclusion de toutes les femmes pour lesquelles la prématurité était médicalement induite. L'analyse secondaire de ce sous-groupe a finalement confirmé tous les résultats obtenus pour la population globale.

Enfin, la datation de la grossesse ayant été déterminée pour toutes les grossesses sur les résultats de la mesure de la longueur crano-caudale à l'échographie du premier trimestre, nos termes d'accouchement étaient précis, ce qui représente une donnée cruciale lorsqu'il est question de prématurité.

## Limites

---

Notre étude est limitée par son design rétrospectif. Il existe une possibilité de biais de confusion et de données manquantes. En effet, il n'est pas exclu que des femmes dont le col soit resté long au cours du suivi aient pu en fait présenter un raccourcissement cervical asymptomatique non diagnostiqué.

Par ailleurs, le recueil des données a été réalisé manuellement, ce qui peut être à l'origine d'erreurs, notamment d'interprétation à la lecture des dossiers.

Un point discutable est que les données disponibles sur la mesure de la longueur cervicale n'ont pas été obtenues à un terme précis de la grossesse, ce qui contraste par rapport au « design » habituel des études réalisées sur le sujet, où celle-ci était souvent réalisée à un terme arbitrairement défini (souvent en début ou milieu du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse <sup>14</sup>). Notre

---

<sup>14</sup> La méta-analyse de Conde-Agudelo fait mention, chez les gémellaires asymptomatiques de 3 études sur la longueur cervicale à < 20 SA, 12 études à 20-24 SA et 8 études à > 24 SA.

étude ne permet donc pas d'étudier la pertinence de cet outil à un terme fixe. En revanche, notre étude est peut-être plus représentative des conditions réelles des pratiques actuelles, puisqu'une échographie endovaginale est souvent réalisée mensuellement au cours du suivi, même au-delà de 28 SA.

Par ailleurs, les données présentées sont celles d'une mesure de col au moment du diagnostic, mais ne font pas état de l'aggravation potentielle des raccourcissements. En d'autres termes, notre étude n'a pas étudié les résultats en fonction des longueurs de col minimales, et n'a pas non plus étudié la signification d'un raccourcissement progressif du col. Cela peut apparaître comme une donnée manquante importante, mais ce choix semblait plus cohérent avec les pratiques, où la question de l'introduction de la corticothérapie anténatale se pose au moment du diagnostic premier du raccourcissement du col. Une étude complémentaire des issues cliniques en fonction de la sévérité ou de la rapidité du raccourcissement du col pourrait venir compléter ces premières analyses statistiques de la cohorte, car les données sont disponibles.

Enfin, notre étude n'a pas analysé de données concernant d'éventuelles modifications de l'état néonatal en fonction du délai corticothérapie – naissance, et n'apporte donc pas d'informations sur ce point.

### Généralités

---

Lorsqu'un raccourcissement cervical  $< 25$  mm est diagnostiqué en routine dans le suivi d'une grossesse gémellaire asymptomatique, la patiente est identifiée comme étant à plus haut risque d'accouchement prématuré. En effet, dans notre étude, sur nos 361 femmes concernées par ce diagnostic sur 10 ans, 65,4 % d'entre elles ont accouché avant 37 SA, et 22,4 % d'entre elles ont accouché avant 34 SA (contre 12,2 % et 40,1 % respectivement pour les femmes dont le col est resté long au cours du suivi). En d'autres termes, sur l'ensemble des femmes suivies pour un raccourcissement cervical en cours de grossesse, un peu moins d'un quart d'entre elles (22,4 %) devaient donc bénéficier de l'administration d'une cure de corticothérapie anténatale selon les recommandations françaises, afin de limiter les conséquences morbides de la prématurité chez leur nouveau-né.

Dans notre étude, la corticothérapie anténatale ayant été quasiment systématiquement délivrée au moment du diagnostic du col court, on peut en conclure que moins de 3 % de ces femmes suivies pour un col court ont reçu la corticothérapie avec le timing de délivrance le plus adapté pour prévenir au mieux la morbi-mortalité chez leur enfant, c'est-à-dire dans les 7 jours précédant l'accouchement. Si l'on considère le fait que la corticothérapie anténatale pourrait garder un bénéfice sur la prévention des complications de la prématurité sans augmenter les risques dans les 14 jours suivant son administration (59), ce serait alors 8 % des femmes qui l'aurait reçue de façon appropriée. Par ailleurs, dans notre étude, 74,2 % des femmes ayant reçu une corticothérapie ont finalement accouché après 34 SA, et 31,5 % de ces femmes ont même accouché après 37 SA. Rétrospectivement, ce sont donc les trois quarts des enfants de notre cohorte qui ont donc été exposés aux corticoïdes qui sont susceptibles de développer des effets indésirables à long terme des corticoïdes sans avoir pu bénéficier des effets positifs de la corticothérapie.

Au vu des résultats de cette étude ainsi que des résultats de l'étude préliminaire de Pauline Cheulot, nous pouvons donc conclure que le diagnostic d'un raccourcissement cervical  $< 25$  mm ne permet pas d'introduire une corticothérapie anténatale au moment opportun pour une proportion significative de patientes.

Notre étude illustre néanmoins la difficulté à laquelle les cliniciens sont confrontés : celle de savoir s'il convient d'administrer la corticothérapie anténatale dès le diagnostic d'un col court, au risque de l'administrer trop tôt pour la majorité des patientes, ou s'il convient de ne pas la réaliser, au risque de voir la patiente rentrer en travail prématuré sans l'avoir reçue. Au vu des résultats de notre étude, ainsi que de ceux du travail préliminaire de Pauline Cheulot, nous pouvons affirmer que cette question est susceptible de se poser pour un peu plus d'un quart à un tiers des femmes suivies pour une grossesse gémellaire, ce qui représente donc une proportion conséquente de cette population et souligne l'importance de savoir prendre en charge ces patientes de façon appropriée.

L'échographie du col restant aujourd'hui l'outil le plus pertinent dont nous disposons pour prédire ou infirmer un risque de prématurité, il semble compliqué, voire impossible, de remettre en question son utilisation en pratique courante. Afin de nous permettre d'affiner notre interprétation des résultats de l'échographie du col, dont nous continuerons vraisemblablement de disposer en pratique, nous avons réalisé plusieurs analyses complémentaires visant à apporter un début de réponse aux questions suivantes que nous pourrions nous poser :

- La précocité de l'âge gestationnel au diagnostic du col court est-elle associée à la précocité de l'âge gestationnel à l'accouchement ?
- Faut-il adapter notre conduite à tenir en fonction de la sévérité du raccourcissement cervical ?
- Disposons-nous d'autres outils pour améliorer la prédiction du risque d'accouchement prématuré ?

## **La précocité de l'âge gestationnel à l'accouchement est-elle associée à la précocité de l'âge gestationnel au diagnostic du col court ?**

---

La figure 3 de l'article nous permet d'analyser la répartition des termes d'accouchement des 361 patientes suivies pour un raccourcissement cervical < 25 mm, en fonction des termes de diagnostic de celui-ci.

Ce que nous pouvons observer, c'est que quel que soit le terme de diagnostic de ce raccourcissement, et même pour les termes précoces (< 28 SA par exemple), il existe une répartition linéaire des accouchements entre le terme du diagnostic et le terme de la grossesse (41 SA).

Cette observation nous permet d'affirmer deux choses : tout d'abord, qu'il semble ne pas y avoir d'association entre la précocité du raccourcissement cervical et la précocité du terme d'accouchement, et d'autre part, que cette répartition parfaitement linéaire des points sur la figure nous indique qu'il est absolument impossible de prédire un terme d'accouchement à une patiente en fonction du terme auquel on diagnostique le raccourcissement cervical. Autrement dit, une femme à qui on diagnostique un col court à 22 SA est tout aussi susceptible d'accoucher à 23 SA qu'à 36 SA, mais semble aussi tout aussi susceptible d'accoucher à 36 SA qu'une femme dont on diagnostique un col court à 30 SA.

L'analyse de cette figure nous permet donc de conclure qu'un raccourcissement du col dépisté par échographie endovaginale dans le cas d'une grossesse gémellaire asymptomatique ne semble pas être l'outil approprié pour prédire le terme de l'accouchement, quel que soit le terme de la mesure de la longueur cervicale et du diagnostic d'un éventuel raccourcissement.

## **Faut-il adapter notre conduite à tenir en fonction de la sévérité du raccourcissement cervical ?**

---

Le tableau 2 de l'article permet de faire la synthèse de toutes les analyses qui ont été réalisées pour étudier les délais entre le diagnostic d'un raccourcissement cervical et l'accouchement en fonction des différentes mesures de col au diagnostic et nous détaillons ci-dessous l'ensemble de ces résultats.

## Discussion à propos des seuils de 20 et 25 mm

L'un des résultats principaux révélé par cette étude des seuils est qu'une longueur cervicale  $\geq 20$  mm permettait d'exclure un accouchement dans les 7 jours avec une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 100 %. En effet, aucune femme dont le col était mesuré entre 20 et 25 mm au diagnostic, condition qui concernait près de 53 % des femmes de notre cohorte de col « court », n'a accouché dans les 7 jours. Ainsi, la majorité des femmes semble présenter un raccourcissement cervical modéré au diagnostic, et rétrospectivement, dans notre cohorte, plus de la moitié de ces femmes ont reçu cure de corticothérapie anténatale alors qu'aucun bénéfice n'aurait pu en être attendu.

Si l'on considère le fait que la corticothérapie anténatale pourrait garder un bénéfice sur la prévention des complications de la prématurité sans augmenter les risques dans les 14 jours suivant son administration (59), des bénéfices ont pu être obtenus pour 5,8 % d'entre elles lorsque le col était mesuré entre 20 et 25 mm.

A l'inverse, la Valeur Prédictive Positive (VPP) d'un col  $< 20$  mm pour prédire un accouchement dans les 7 jours était de 4,6 %. En d'autres termes, bien qu'une mesure de col  $\geq 20$  mm permette d'exclure un accouchement dans les 7 jours avec quasi-certitude, une mesure de col  $< 20$  mm ne représente pas à l'inverse une bonne VPP pour prédire un accouchement dans les 7 jours. Par ailleurs, dans notre cohorte, seules 27,6 % ( $n = 47$ ) des femmes présentant un col  $< 20$  mm ont accouché avant 34 SA et étaient donc susceptibles de nécessiter une corticothérapie anténatale.

Au total, dans notre étude, une longueur de col  $> 20$  mm permettait d'exclure un accouchement dans les sept jours à 100 %, et s'abstenir de réaliser une corticothérapie anténatale lorsque le col est mesuré entre 20 et 25 mm semble tout à fait légitime afin d'éviter la réalisation de ce traitement à un « timing » non optimal. L'adaptation de nos pratiques en ce sens pourrait déjà permettre d'optimiser nos résultats pour environ la moitié des femmes concernées par cette problématique de raccourcissement asymptomatique du col.

### **Discussion à propos du seuil 15 mm**

Dans notre étude, une longueur cervicale  $< 15$  mm était associée à un risque significativement plus élevé d'accouchement prématuré  $< 34$  SA par rapport à une longueur cervicale  $> 15$  mm (32.8 % *versus* 20.2 %,  $p 0,04$ ). Dans notre étude, ce seuil de 15 mm semblerait donc plus pertinent que celui de 20 mm pour identifier les femmes les plus susceptibles de nécessiter une corticothérapie anténatale.

Cependant, il ne semblait pas permettre plus que les autres seuils d'instaurer la corticothérapie anténatale au moment le plus opportun pour en optimiser les bénéfices, puisqu'une mesure de col  $< 15$  mm n'était pas associée à un risque plus élevé d'accouchement dans les 7 jours suivant le diagnostic.

### **Discussion à propos des seuils de 10 et 5 mm**

Dans le tableau 2, nous pouvons voir que la sévérité du raccourcissement du col au moment du diagnostic ne s'est pas avérée associée à une plus grande probabilité d'un accouchement dans les sept jours.

En effet, dans notre étude, aucune femme dont le col était  $\leq 10$  mm au moment du diagnostic n'a accouché dans les sept jours suivants, alors que toutes les femmes ayant accouché dans les sept jours présentaient un raccourcissement du col plus modéré, entre 10 et 20 mm. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné le faible effectif disponible dans chaque groupe ( $n = 20$  dans le groupe  $< 10$  mm et  $n = 4$  dans le groupe  $< 5$  mm).

Par ailleurs, le tableau 2 illustre que la durée moyenne entre le diagnostic d'un raccourcissement cervical asymptomatique  $< 25$  mm et l'accouchement n'était pas influencée par la sévérité de ce raccourcissement au diagnostic. En effet, on constate que ce délai était de 47 jours pour l'ensemble des cols  $< 25$  mm, de 43 jours pour les cols  $< 20$  mm et  $< 15$  mm, et enfin de 40 jours pour les cols  $< 10$  mm, sans que ces différences n'aient été statistiquement significatives. A noter que ce délai n'a pas été calculé pour les cols  $< 5$  mm devant le nombre trop peu important de patientes dans ce groupe ( $n = 4$ ).



Ainsi, et contrairement à ce qu'on pourrait intuitivement penser, la sévérité du raccourcissement du col au diagnostic ne permet pas de prédire un accouchement prématuré dans de plus brefs délais.

### **Conclusion des résultats de notre étude concernant les seuils**

Au total, les résultats de notre étude des seuils nous permettent de dresser plusieurs conclusions.

Une mesure de col  $\geq 20$  mm permet d'exclure avec une quasi-certitude un accouchement dans les 7 jours, et un raccourcissement cervical modéré entre 20 et 25 mm ne semble donc pas être une bonne indication pour utiliser la seule cure de corticothérapie anténatale à notre disposition pendant la grossesse.

Une mesure de col  $< 15$  mm permet de mieux dépister les patientes à risque d'accouchement avant 34 SA, mais n'apparaît pas comme une indication suffisante pour introduire la corticothérapie anténatale car ce seuil ne permet pas de mieux dépister les patientes à risque d'accouchement dans les sept jours.

Enfin, la sévérité du raccourcissement du col ( $< 10$  mm) ne doit pas être à l'origine d'une conduite à tenir différente et / ou plus « interventionniste » pour les patientes, car elle n'est pas associée à un risque d'accouchement plus rapide par rapport au terme diagnostique.

## Comparaison avec les données de la littérature

Nos résultats sur l'intérêt potentiel du seuil de 15-20 mm par rapport au seuil de 25 mm semblent aller dans le sens des résultats des études précédemment réalisées sur le sujet.

En 2010, la méta-analyse de Conde-Agudelo réalisée sur 16 études concernant la mesure de la longueur cervicale sur des grossesses gémellaires asymptomatiques conclut qu'une longueur cervicale  $\leq 20$  mm entre 20 et 24 SA était la plus précise pour prédire une naissance prématurée  $< 32$  et  $< 34$  SA (Sensibilités de 39 % et 29 %, Spécificités de 96 % et 97 %, rapports de vraisemblance positifs de 10,1 et 9,0, et rapports de vraisemblance négatifs de 0,64 et 0,74, respectivement) (24). Une longueur cervicale  $\leq 25$  mm entre 20 et 24 SA présentait un rapport de vraisemblance positif poolé de 9,6 pour prédire une naissance prématurée  $< 28$  SA.

En 2017, Tanaka et son équipe dans leur étude prospective de 54 grossesses gémellaires asymptomatiques ont constaté qu'une longueur cervicale  $< 20$  mm augmentait de façon marquée le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA, avec un Odds Ratio de 10,89 (IC à 95 %, [1,40 - 77,10]) (78).

La même année, une autre étude prospective ayant inclus 292 grossesses gémellaires asymptomatiques a également conclu qu'une longueur cervicale  $\leq 20$  mm mesurée à 20-24 SA ou à 28-32 SA était associée à un risque augmenté d'accouchement prématuré avant 34 SA (79).

Au total, si l'on fait la synthèse des résultats de notre étude et de ceux disponibles dans la littérature, un raccourcissement  $< 15 - 20$  mm permet d'identifier les femmes les plus à risque de nécessiter une corticothérapie anténatale.

En effet, dans notre étude, ce sont 27,6 % et 32,8 % des femmes dont le col avait été respectivement mesuré  $< 20$  mm et  $< 15$  mm qui ont accouché avant 34 SA. Néanmoins, seules 5,9 % et 1,6 % d'entre elles ont accouché dans les 7 jours suivant le diagnostic.

Un tel diagnostic pourrait donc ne pas représenter une indication suffisante pour introduire la corticothérapie anténatale. En revanche, une consultation au moindre symptôme de travail prématuré doit leur être préconisée.

## Col mesuré > 25 mm

Un autre point qui souligne le caractère imparfait de l'échographie du col comme aide à l'indication d'une corticothérapie anténatale est qu'il ne permet pas non plus d'identifier une proportion non négligeable de femmes qui auraient dû en bénéficier : en effet, 12,1 % des femmes dont le col est resté « long » au cours de leur suivi ont finalement accouché avant 34 SA.

## Quels autres outils pour optimiser la prédiction du risque d'accouchement prématuré dans les grossesses gémellaires asymptomatiques ?

### **Chorionicité**

La chorionicité est l'un des facteurs les plus importants qui influence le risque de prématurité chez les jumeaux. En effet, les grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques présentent un risque plus élevé d'accouchement prématuré que les grossesses gémellaires bichoriales (32). Dans une cohorte historique de 1 407 grossesses gémellaires, le taux de naissance avant 28 SA était de 11 % pour les monochoriales, contre 7 % pour les bichoriales, et le taux de naissance avant 32 SA était de 26 %, contre 18 %, respectivement (80).

A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude qui a comparé les résultats de mesure échographique des longueurs cervicales en fonction de la chorionicité, ainsi que leur association potentielle avec ce surrisque d'accouchement prématuré spontané connu chez les gémellaires monochoriales par rapport aux bichoriales (81).

Cette étude publiée par Amanda Roman en 2018 était une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 580 femmes, qui a comparé les moyennes d'une mesure de longueur cervicale réalisée arbitrairement entre 18 et 24 SA, selon la chorionicité de la grossesse (monochoriales biamniotiques *versus* bichoriales biamniotiques) (81).

Elle confirme que les grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques présentaient un taux d'accouchement prématuré spontané plus élevé que les grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques et conclut que le taux plus élevé d'accouchements prématurés spontanés dans les grossesses monochoriales est associé à une longueur cervicale plus courte par rapport aux grossesses bichoriales. En d'autres termes, cette étude a montré que la corrélation entre un raccourcissement cervical et un âge gestationnel plus précoce à

l'accouchement était plus forte dans les gémellaires monochoriales que dans les gémellaires bichoriales. Toute mesure de longueur cervicale donnée était associée à un terme d'accouchement plus précoce d'environ 2 semaines dans les monochoriales par rapport aux bichoriales.

Les auteurs concluent que ces informations seraient utiles pour conseiller les femmes sur leur risque d'accouchement prématuré spontané, ainsi que pour améliorer la conception des futures études évaluant les thérapies de prévention de l'accouchement prématuré dans les grossesses gémellaires.

Aujourd'hui, il n'y a pas de travaux complémentaires publiés permettant d'aider à l'optimisation de la prise en charge, malgré les résultats de cette étude intéressante.

Dans notre étude, nous n'avons pas comparé les différences d'issues en fonction de la chorionicité, mais cela pourrait faire l'objet d'une prochaine étude car les données sont disponibles.

### **Contexte clinique maternel**

L'adaptation de nos conduites à tenir en fonction du contexte clinique est quasi-quotidienne. Lorsque les preuves scientifiques guidant nos pratiques ne sont pas de fort niveau de preuve, cette adaptation en fonction de la situation peut être plus importante. Nous savons qu'une femme présentant un antécédent d'accouchement prématuré a plus de risque d'accoucher prématurément pour une nouvelle grossesse. La question que nous pouvons donc nous poser est de savoir si les femmes qui ont un tel antécédent sont plus susceptibles d'accoucher dans les 7 jours après le diagnostic d'un col court par rapport aux femmes qui n'ont pas cet antécédent. Elles seraient alors de meilleures candidates à l'administration de la corticothérapie anténatale par rapport aux femmes sans antécédent.

Dans leur cohorte prospective de 1163 grossesses gémellaires, Meekai S. To et son équipe ont constaté que la prédiction d'un accouchement prématuré spontané par la mesure de la longueur cervicale à 22 ou 24 SA n'était pas améliorée par la prise en compte des caractéristiques maternelles, y compris les antécédents obstétricaux et médicaux, et les données démographiques comme l'âge, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, le tabagisme et la chirurgie cervicale (23).

Dans une étude de cohorte rétrospective, Paul Berveiller et son équipe ont constaté que l'accouchement prématuré spontané d'une précédente grossesse simple était significativement associé à un risque plus élevé d'accouchement prématuré dans la grossesse gémellaire suivante, ce qui suggère que le terme d'accouchement dans une précédente grossesse simple doit être soigneusement pris en compte dans la gestion de ces grossesses (82).

Dans notre étude, les antécédents d'accouchement prématuré n'ont pas permis d'améliorer la VPP d'un raccourcissement cervical pour prédire un accouchement dans les 7 jours suivants. En effet, toutes les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré ont accouché plus de 7 jours après le diagnostic du raccourcissement cervical (Annexe).

En conclusion, un antécédent d'accouchement prématuré spontané dans une précédente grossesse peut orienter vers un surrisque d'accouchement prématuré pour une nouvelle grossesse gémellaire, mais ne permet pas de mieux dépister les femmes susceptibles de nécessiter une corticothérapie anténatale.

## **Sludge**

Le sludge (« boue » en anglais), est un terme qui désigne des agrégats denses de particules qui peuvent être identifiés à proximité immédiate de l'orifice cervical interne et qui présentent des caractéristiques d'imagerie similaires aux « sludge » de vésicule biliaire observées par échographie.

Une étude portant sur 78 grossesses gémellaires asymptomatiques a révélé que la prévalence du « sludge » était 34,6 % plus élevée dans les grossesses gémellaires que dans les grossesses simples (22,6 %) ( $p < 0,02$ ). Dans cette étude, la présence de « sludge » dans les grossesses gémellaires avec un col court était un facteur de risque indépendant de prématurité extrême  $< 26$  SA (52,2 % *versus* 15,6 %,  $p < 0,01$ ), de chorioamniotite histologique (50,0 % *versus* 12,8 %,  $p < 0,01$ ) et de décès périnatal (33,3 % *versus* 3,9 %,  $p < 0,01$ ) (83).

Dans notre étude, nous n'avons pas recueilli cette donnée et ne pouvons pas savoir si son diagnostic permettrait d'améliorer la prédiction du dépistage du risque d'accouchement dans les 7 jours. D'autres études sur l'apport du diagnostic d'un « sludge » en complément de l'échographie du col sont nécessaires.

## Lorsque les examens d'imagerie nous mettent en défaut : s'en retourner à la clinique ?

Le principe fondamental de l'utilisation de tout examen complémentaire, c'est que leur indication doit être orientée par la clinique. En effet, si un examen est réalisé à titre systématique, un risque « d'incidentalome » existe, et ce quel que soit l'examen complémentaire réalisé (biologique ou radiologique). Il s'agit d'une anomalie découverte de façon fortuite, chez un.e patient.e asymptomatique. Il n'est pas rare que la gestion de ces incidentalomes soit rendue complexe, du fait de l'absence de plaintes exprimées par le patient. Il s'agit alors de traiter un chiffre, une image, et non pas un symptôme.

Par ailleurs, un examen complémentaire doit théoriquement être réalisé si son résultat permet d'orienter ou de modifier une prise en charge, d'initier un traitement, en réponse à une problématique clinique.

Dans notre cas, la question se pose de la iatrogénie potentielle d'une échographie endovaginale systématique, dont on n'a pas prouvé qu'elle permettait d'obtenir un bénéfice, ni en termes de réduction du taux de prématurité, ni en termes d'instauration appropriée de la corticothérapie anténatale, ni en termes d'amélioration de l'état néonatal des nouveau-nés.

Au-delà de l'aspect potentiellement iatrogène d'une thérapeutique instaurée suite au diagnostic d'un raccourcissement cervical, aucune étude n'a fait état des conséquences psychologiques particulièrement délétères d'un tel diagnostic pour les patientes, qui se retrouvent souvent hospitalisées, alitées (malgré l'absence de preuve sur l'intérêt d'une telle pratique), ou limitées dans leurs activités du fait de ce surrisque identifié de prématurité. Il n'est pas rare que ces patientes rapportent des sentiments d'anxiété importante et / ou de culpabilité, qui sont pour elles extrêmement difficiles à gérer en pratique. Le vécu de leur grossesse s'en trouve bien souvent altéré, et l'on connaît aujourd'hui les conséquences d'un mauvais vécu d'une grossesse surmédicalisée sur le post-partum (augmentation du taux de dépression post-partum), et sur l'altération du développement de la relation mère-enfant.

Nous réalisons ci-dessous une étude de la littérature afin d'envisager comment nous pourrions modifier nos pratiques.

## **Faut-il privilégier la réalisation de l'échographie du col uniquement lorsque les femmes sont symptomatiques ?**

Nos résultats semblent confirmer ceux d'une autre étude française qui a conclu qu'une politique de dépistage universel d'un raccourcissement cervical augmentait la probabilité que la corticothérapie anténatale ne soit pas administrée de manière optimale (76).

En effet, dans l'étude comparative rétrospective de Louis Marcellin, qui a comparé les résultats du timing de réalisation de la corticothérapie anténatale entre 270 grossesses gémellaires pour lesquelles l'échographie du col n'était réalisée qu'en cas de symptômes et 296 grossesses gémellaires pour lesquelles elle était réalisée en routine, on constate que le contrôle systématique de la longueur cervicale effectué tous les mois par échographie endovaginale n'améliore pas le taux d'administration de la corticothérapie anténatale aux jumeaux nés avant 34 SA par rapport à l'utilisation de l'échographie endovaginale uniquement ciblée sur les femmes suspectées de travail prématuré. En revanche, le taux de cette administration pour ceux nés après 34 SA était significativement plus faible dans le groupe échographie ciblée (25,7 % *versus* 81,2 %,  $p < 0,01$ ).

Ces résultats encouragent à privilégier la réalisation d'une échographie en cas de symptômes évocateurs de menace d'accouchement prématuré plutôt qu'à titre systématique.

Cependant, il existe peu de données concernant la capacité de la longueur du col à prédire la prématurité spontanée dans les grossesses gémellaires symptomatiques. Seules cinq études ont été réalisées, incluant 310 femmes, et leurs résultats ont été regroupés dans la même méta-analyse de 2010 précédemment citée (24). La mesure de la longueur cervicale avait une faible précision prédictive de la prématurité  $< 34$  et  $< 37$  SA.

En ce qui concerne l'accouchement dans les 7 jours, une seule étude a rapporté de mauvais résultats avec une sensibilité de 100 %, une spécificité de 31 %, des rapports de vraisemblance positifs et négatifs de 1,4 et 0,0, respectivement, pour une longueur cervicale  $< 25$  mm (84).

Une revue systématique publiée après cette méta-analyse a abouti à un résultat similaire, mais souligne également le manque de données sur la performance prédictive de la naissance dans les 48 heures et les 7 jours suivant le diagnostic, qui serait le résultat le plus pertinent d'un point de vue clinique (85).

En conclusion, au vu des résultats de notre étude ainsi que des résultats de la littérature, il semble préférable de privilégier la réalisation d'une échographie de mesure de la longueur cervicale en cas de symptômes évocateurs de travail prématuré par rapport à une échographie de routine systématique dans le cadre du suivi des grossesses gémellaires, afin d'optimiser le timing de délivrance de la corticothérapie anténatale. Cependant, nous n'avons pas non plus de preuve suffisante pour avancer qu'une échographie du col orientée par la clinique permette de réaliser l'administration de la corticothérapie anténatale de façon optimale dans une proportion significative de cas.

### **Faut-il privilégier l'examen clinique du col à une échographie endovaginale ?**

Une étude thérapeutique randomisée récente portant sur 35 grossesses gémellaires a montré qu'une combinaison de l'examen physique indiquant un cerclage, de l'indométhacine et des antibiotiques dans les grossesses gémellaires asymptomatiques avant 24 SA permettait de diminuer significativement la prématurité à tous les âges gestationnels évalués, ainsi que la mortalité périnatale (86). Cette étude suggère que l'examen physique du col de l'utérus par spéculum ou par toucher vaginal pourrait être un meilleur marqueur que l'échographie endovaginale pour indiquer les traitements préventifs appropriés de la prématurité.

Cependant, d'autres études qui ont comparé la précision de l'évaluation échographique du col de l'utérus et de l'examen digital dans la prédiction de l'accouchement spontané avant 34 SA dans les grossesses gémellaires ont conclu que l'échographie endovaginale prédisait mieux l'accouchement spontané avant 34 semaines que l'examen digital (27).

L'approche de cette étude récente est néanmoins intéressante dans la mesure où ce n'est pas un risque qui est évalué dans les suites d'un examen, mais la probabilité de succès d'une thérapie préventive de la prématurité. A notre sens, après 20 ans d'échec des études à guider l'amélioration des pratiques, il serait en effet plus pertinent de s'intéresser d'abord à la façon dont nos examens, cliniques ou paracliniques, peuvent orienter nos pratiques de la façon la plus efficace et la moins iatrogène possible.



## Réflexions finales sur nos indications actuelles de corticothérapie

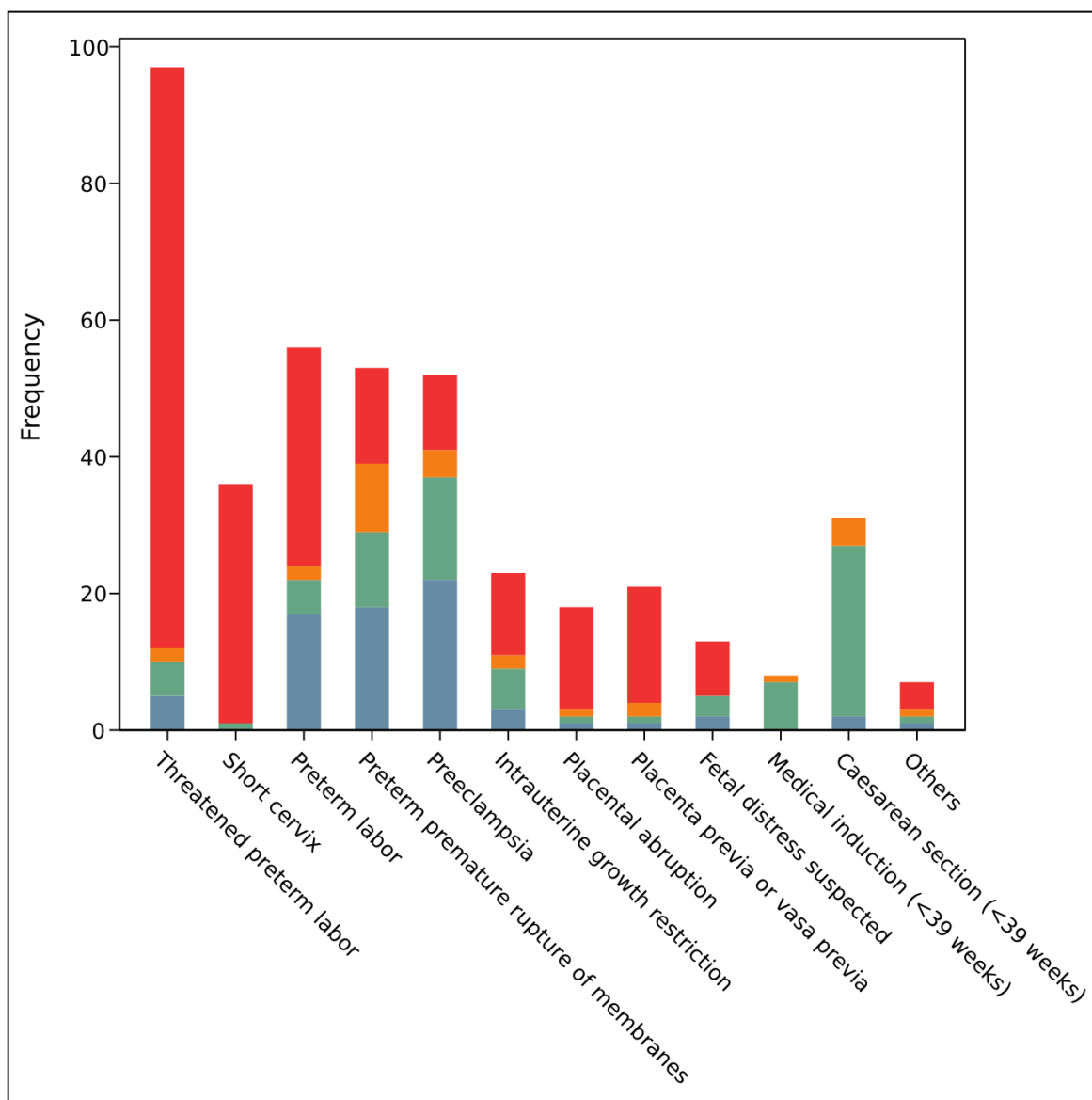
En 2019, une équipe canadienne s'est également intéressée à la proportion de femmes qui recevait effectivement une corticothérapie dans les 7 jours avant la naissance de leur enfant, mais en étudiant toutes les différentes indications possibles de corticothérapie (87).

Pour cela, l'équipe a sélectionné au hasard 450 dossiers de femmes suivies au CHU de Québec-Université Laval (maternité de niveau III) au cours des années 2006, 2011 ou 2016, et a analysé différents paramètres, et notamment : les caractéristiques de la corticothérapie anténatale, l'indication documentée, la date et l'heure de l'accouchement. Le critère de jugement principal était le temps de latence entre la première dose de la corticothérapie et l'accouchement. Les critères de jugement secondaires étaient les indications pour la corticothérapie anténatale, l'âge gestationnel à l'administration, et l'âge gestationnel à la naissance.

L'un des constats les plus intéressants de cette étude est que les indications « col court » et « menace d'accouchement prématuré », qui étaient les deux principales indications de corticothérapie anténatale, étaient associées à un timing d'exposition suboptimal dans l'immense majorité des cas, moins de 5 % des femmes accouchant entre 48 heures et 7 jours et plus de 90 % accouchant plus de 14 jours après le début du traitement (cf. Figure ci-dessous). Ce chiffre de moins de 5 % de délivrance appropriée de la corticothérapie devant un col court est parfaitement cohérent avec notre étude, et souligne une fois de plus que ce diagnostic ne représente pas une bonne indication pour introduire la corticothérapie anténatale (87).

Lorsque l'on analyse la figure ci-dessous, on peut s'apercevoir de variations significatives dans le temps de latence entre l'exposition à la corticothérapie anténatale et l'accouchement selon l'indication obstétricale du traitement. Ainsi, la menace d'accouchement prématuré, le col court, le décollement placentaire, le placenta ou les vaisseaux prævia étaient toutes les indications pour lesquelles une proportion importante de patientes (> 80 %) accouchait plus de 14 jours après l'initiation de la corticothérapie. A l'inverse, le travail prématuré, la rupture prématurée des membranes et la pré éclampsie représentaient les indications pour lesquelles une proportion plus conséquente de patientes accouchait dans les 7 jours après l'initiation de la corticothérapie, sans que celle-ci puisse être jugée optimale (87).

**Figure. Reported indications for ACS and latency between first dose and delivery.**  
 Legend: Threatened preterm labour is the most frequent indication of ACS. Threatened preterm labour (88%), short cervix (97%), placental abruption (83%), and placenta previa or vasa previa (81%) were all indications for which a high proportion of women (>80%) delivered 14 days or more after initiation of ACS.



Blue: 0-48 hours; green: 48 hours to 7 days; yellow: 7-14 days; red: ≥ 14 days.

(87)

Ces constats sont confirmés dans une autre étude suédoise, qui observe également que le timing optimal de l'administration de la corticothérapie varie considérablement en fonction de l'indication clinique. Dans cette étude, ce sont les femmes présentant une rupture prématurée des membranes avant le travail ou des métrorragies qui étaient plus susceptibles d'avoir un délai traitement – accouchement > 7 jours (60). L'allongement de ce délai était également associé à un risque accru de morbidité respiratoire néonatale et à un séjour prolongé en unité de soins continus néonataux (60).

Autre constat intéressant, on note qu'environ 40 % des femmes de cette étude suédoise ont reçu une corticothérapie dans un « timing » jugé approprié par rapport à la naissance (1 à 7 jours) (60), et ce chiffre de 40 % se retrouve dans d'autres études canadiennes ou américaines (61,62). En France, nous ne disposons pas à notre connaissance d'étude nous permettant de connaître ce taux mais nous pouvons voir que le taux d'administration approprié de la corticothérapie anténatale est sous-optimale dans de nombreux pays.

Au total, bien que ce traitement fasse effectivement partie des plus grandes avancées de la médecine périnatale, il semble aujourd'hui primordial de réfléchir à comment optimiser l'administration de la seule et unique cure de corticothérapie anténatale dont nous disposons, et cela doit passer par la mesure de la pertinence de nos indications.

Si l'on en revient aux origines, avec cette première publication de Liggins et Howie, on s'aperçoit tout d'abord que la corticothérapie anténatale était réalisée chez des femmes qui étaient déjà en travail prématuré, et que les premiers bénéfices néonataux étaient visibles dès 24 heures après la première injection (43). Ces résultats sur l'efficacité de la corticothérapie dès les premières 24 heures sont repris dans plusieurs études aujourd'hui (61–63). La tocolyse nous permettant aujourd'hui de prolonger la grossesse au-delà de 48 heures dans le cas du travail prématuré à membranes intactes (88), il semble légitime de se dire que plutôt que de traiter en préventif des « menaces » d'accouchement prématuré, ou des « cols courts » de façon sous optimale dans la grande majorité des cas, nous pourrions envisager de « revenir aux origines » et de ne traiter que les femmes qui sont déjà en travail prématuré, en complément d'une tocolyse nous permettant de différer la naissance de 24 heures.

L'inconvénient principal d'une telle pratique serait qu'une proportion significative de patientes serait susceptibles d'accoucher moins de 24 heures après la première injection (34,6 % des femmes dans l'étude suédoise (60)).

Les bénéfices seraient nombreux : limitation du nombre d'examen complémentaires inutiles, chronophages pour les médecins, et anxiogènes pour les patientes, réduction des hospitalisations, réduction de l'anxiété maternelle et de la iatrogénie potentielle, réduction des coûts en santé, et optimisation des bénéfices pour les nouveau-nés et les adultes en devenir.

Pour terminer, nous rappelons que l'ACOG et la SMFM ne recommandent toujours pas l'utilisation de l'échographie du col dans le cadre des grossesses gémellaires, car aucune stratégie de prise en charge n'a fait les preuves de son efficacité pour réduire les risques de prématurité. En France, les recommandations de 2009 du CNGOF rappellent : « il n'existe aucune étude ayant montré que l'identification d'un groupe à risque d'accouchement prématuré par l'échographie endovaginale permettait de diminuer la fréquence de celui-ci chez les patientes enceintes de jumeaux et asymptomatiques (accord professionnel). Si une échographie vaginale était réalisée, l'information d'un col long (> 30 mm) est plus pertinente que celle d'un col court (< 25 mm) (accord professionnel) ».

## CONCLUSION

---

Certaines études récentes ont mis en évidence l'impact négatif potentiel à court et à long terme d'un « timing » non optimal d'administration d'une corticothérapie anténatale pour les nouveau-nés et les enfants en devenir, et il semble important de commencer à remettre en question cette pratique du traitement par corticothérapie anténatale systématique devant un raccourcissement cervical dans les grossesses gémellaires asymptomatiques.

Notre étude a montré que le risque d'accouchement dans les sept jours après le diagnostic d'un col court asymptomatique dans les grossesses gémellaires est très faible. Par conséquent, la réalisation d'une corticothérapie anténatale systématique dans ce cas exposera la majorité des nouveau-nés aux conséquences néfastes d'un traitement non optimal, alors qu'un petit nombre d'entre eux en bénéficieront.

De futures études doivent s'attacher à évaluer comment nos examens, cliniques ou paracliniques, peuvent permettre soit d'améliorer la qualité du dépistage du risque d'accouchement dans les sept jours, soit d'améliorer la probabilité de succès d'une thérapie préventive de la prématurité.

## BILBIOGRAPHIE

---

1. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* déc 2017;46(10):701-13.
2. Prunet C, Goffinet F, Blondel B. Prise en charge et santé périnatale en cas de grossesse gémellaire : situation en 2010 et évolution récente en France. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2015;44(2):184-93.
3. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 25 sept 2019 [cité 2 juill 2022];2019(9). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007235.pub4>
4. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2017;210:217-24.
5. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* avr 2016;21(2):113-20.
6. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* nov 2018;67(8):1-50.
7. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. 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.* 1 mars 2015;169(3):230.
8. Dag M, Terje LR, Trond M. Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *N Engl J Med.* 2008;12.
9. de Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* juin 2012;17(3):163-9.
10. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 16 août 2017;j34448.
11. Wood C, Bannerman RHO, Booth RT, Pinkerton JHM. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am J Obstet Gynecol.* févr 1965;91(3):396-402.

12. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocious Cervical Ripening and Preterm Labor: *Obstet Gynecol.* févr 1986;67(2):238-42.
13. Neilson JP, Verkuyl DA, Crowther CA, Bannerman C. Preterm labor in twin pregnancies: prediction by cervical assessment. *Obstet Gynecol.* nov 1988;72(5):719-23.
14. Newman RB, Godsey RK, Ellings JM, Campbell BA, Eller DP, Miller CM. Quantification of cervical change: Relationship to preterm delivery in the multifetal gestation. *Am J Obstet Gynecol.* août 1991;165(2):264-71.
15. Houlton MCC, Marivate M, Philpott RH. Factors associated with preterm labour and changes in the cervix before labour in twin pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 1982;89(3):190-4.
16. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol.* août 1990;76(2):172-5.
17. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* sept 1990;163(3):859-67.
18. Iams JD, Moawad A, Copper RL. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. *N Engl J Med.* 1996;334(9):6.
19. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, et al. The preterm prediction study: Risk factors in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* oct 1996;175(4):1047-53.
20. Guzman ER, Walters C, O'Reilly-Green C, Kinzler WL, Waldron R, Nigam J, et al. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2000;183(5):1103-7.
21. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks: Cervical assessment in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2001;17(1):7-10.
22. Vayssière C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, et al. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: A French prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2002;187(6):1596-604.
23. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2006;194(5):1360-5.
24. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical

- length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* août 2010;203(2):128.e1-128.e12.
25. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 't Veld MA, Opmeer BC, Bruinse HW, Mol BWJ. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juill 2011;38(1):10-7.
26. Kindinger L, Poon L, Cacciatore S, MacIntyre D, Fox N, Schuit E, et al. The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mai 2016;123(6):877-84.
27. Vayssière C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, et al. Cervical assessment at 22 and 27 weeks for the prediction of spontaneous birth before 34 weeks in twin pregnancies: is transvaginal sonography more accurate than digital examination?: Prediction of spontaneous birth in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2005;26(7):707-12.
28. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2014;211(6):583-95.
29. Ville Y, Rozenberg P. Predictors of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* oct 2018;52:23-32.
30. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* déc 2010;23(12):1365-76.
31. Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* oct 2012;120(4):964-73.
32. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* avr 2016;21(2):113-20.
33. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand.* avr 2015;94(4):352-8.
34. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2016;214(1):3.e1-3.e9.
35. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 8 déc 2015 [cité 20 mai 2021]; Disponible sur:

<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004733.pub4>

36. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse D, Lim A, Norman J, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2015;122(1):27-37.
37. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Cicero S, Akolekar R, et al. Early Vaginal Progesterone Versus Placebo in Twin Pregnancies for Prevention of Spontaneous Preterm Birth (EVENTS): A Randomised Double-Blind Trial. *SSRN Electron J [Internet].* 2020 [cité 14 juill 2022]; Disponible sur: <https://www.ssrn.com/abstract=3550015>
38. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 7 juill 2010 [cité 24 sept 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000110.pub2>
39. D'Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2021;261:166-77.
40. Groussolles M, Winer N, Sentilhes L, Biquart F, Massoud M, Vivanti AJ, et al. Arabin pessary to prevent adverse perinatal outcomes in twin pregnancies with a short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PESSARONE). *Am J Obstet Gynecol.* août 2022;227(2):271.e1-271.e13.
41. Bigelow C, Stone J. Bed rest in pregnancy. *Mt Sinai J Med N Y.* avr 2011;78(2):291-302.
42. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* déc 1969;45(4):515-23.
43. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* oct 1972;50(4):515-25.
44. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1995;173(1):322-35.
45. 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.* 1 févr 1995;273(5):413-8.
46. Schmitz T. Prévention des complications de la prématurité par l'administration anténatale de corticoïdes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2016;45(10):1399-417.
47. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD004454.



48. Mendelson CR. Role of Transcription Factors in Fetal Lung Development and Surfactant Protein Gene Expression. *Annu Rev Physiol.* mars 2000;62(1):875-915.
49. Ballard L, Ballard A. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. 1995;173(1):9.
50. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
51. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Müller T, Schubert H, Buchwalder LF, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol.* nov 2000;528(3):619-32.
52. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000065.
53. Crowley P. WITHDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 juill 2007;(3):CD000065.
54. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 21 mars 2017 [cité 19 mai 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
55. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 25 déc 2020 [cité 11 juill 2022];2021(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
56. Turrentine M, Dupras-Wilson P, Wilkins I. A Retrospective Analysis of the Effect of Antenatal Steroid Administration on the Incidence of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Twin Pregnancies. *Am J Perinatol.* août 1996;13(06):351-4.
57. Crowley P, Chalmers I, Ke1Rse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 1990;97(1):11-25.
58. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* sept 1999;106(9):977-9.
59. Battarbee AN, Ros ST, Esplin MS, Bukowski R, Parry S, Zhang H, et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* févr 2020;2(1):100077.
60. Fra J, Sandblom J, Bruschetti M, Mar K, Kristensen K. Antenatal corticosteroids: a retrospective cohort study on timing, indications and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol*

Scand. 2018;7.

61. Levin H, Ananth C, Benjamin-Boamah C, Siddiq Z, Son M, Friedman A. Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* févr 2016;123(3):409-14.
62. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol.* juin 2015;125(6):1377-84.
63. Taleghani AA, Bhargavanshi A, Kamath-Rayne BD, Liu C, Narendran V. Timing of Antenatal Steroid Administration and Effects on the Newborn Infant: A Retrospective Study. *Am J Perinatol.* 7 déc 2020;s-0040-1721495.
64. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Dev Brain Res.* mai 1990;53(2):157-67.
65. Tijsseling D, Wijnberger LDE, Derks JB, van Velthoven CTJ, de Vries WB, van Bel F, et al. Effects of Antenatal Glucocorticoid Therapy on Hippocampal Histology of Preterm Infants. Reiss I, éditeur. *PLoS ONE.* 23 mars 2012;7(3):e33369.
66. Crudo A, Petropoulos S, Suderman M, Moisiadis VG, Kostaki A, Hallett M, et al. Effects of Antenatal Synthetic Glucocorticoid on Glucocorticoid Receptor Binding, DNA Methylation, and Genome-Wide mRNA Levels in the Fetal Male Hippocampus. *Endocrinology.* 1 nov 2013;154(11):4170-81.
67. Moisiadis VG, Constantinof A, Kostaki A, Szyf M, Matthews SG. Prenatal Glucocorticoid Exposure Modifies Endocrine Function and Behaviour for 3 Generations Following Maternal and Paternal Transmission. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):11814.
68. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA.* 19 mai 2020;323(19):1924.
69. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 6 juin 2022;176(6):e220483.
70. Skoll A, Boutin A, Bujold E, Burrows J, Crane J, Geary M, et al. N° 364 - La Corticothérapie Périnatale Pour Améliorer Les Issues Néonatales. *J Obstet Gynaecol Can.* sept 2018;40(9):1240-62.
71. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* août 2017;130(2):e102-9.
72. for the BETADOSE study group and the GROG (Groupe de Recherche en Gynécologie

- Obstétrique), Schmitz T, Alberti C, Ursino M, Baud O, Aupiais C. Full versus half dose of antenatal betamethasone to prevent severe neonatal respiratory distress syndrome associated with preterm birth: study protocol for a randomised, multicenter, double blind, placebo-controlled, non-inferiority trial (BETADOSE). *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2019;19(1):67.
73. Jobe AH, Kemp M, Schmidt A, Takahashi T, Newnham J, Milad M. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose. *Pediatr Res*. janv 2021;89(2):318-25.
74. Hodgins S. Antenatal Corticosteroids: *Primum non nocere*. *Glob Health Sci Pract*. 27 déc 2018;6(4):620-3.
75. DeMauro SB. Antenatal Corticosteroids—Too Much of a Good Thing? 2020;3.
76. Marcellin L, Senat MV, Benachi A, Regis S, Cabrol D, Goffinet F. Impact of routine transvaginal ultrasound monitoring of cervical length in twins on administration of antenatal corticosteroids. *J Perinat Med [Internet]*. 24 janv 2017 [cité 8 avr 2021];45(4). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2016-0102/html>
77. Gordon MC, McKenna DS, Stewart TL, Howard BC, Foster KF, Higby K, et al. Transvaginal cervical length scans to prevent prematurity in twins: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2016;214(2):277.e1-277.e7.
78. Tanaka K, Yamada K, Matsushima M, Izawa T, Furukawa S, Kobayashi Y, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in asymptomatic twin pregnancies using cervical length and granulocyte elastase. *Taiwan J Obstet Gynecol*. avr 2017;56(2):188-91.
79. Park JW, Park KH, Jung EY, Cho SH, Jang JA, Yoo HN. Short cervical lengths initially detected in mid-trimester and early in the third trimester in asymptomatic twin gestations: Association with histologic chorioamnionitis and preterm birth. Wilson BA, éditeur. *PLOS ONE*. 11 avr 2017;12(4):e0175455.
80. Hack K, Derks J, Elias S, Franx A, Roos E, Voerman S, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 12 nov 2007;115(1):58-67.
81. Roman A, Saccone G, Dude CM, Ward A, Anastasio H, Dugoff L, et al. Midtrimester transvaginal ultrasound cervical length screening for spontaneous preterm birth in diamniotic twin pregnancies according to chorionicity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2018;229:57-63.
82. Berveiller P, Rousseau A, Rousseau M, Bitumba I, Goffinet F, Rozenberg P. Risk of preterm birth in a twin pregnancy after an early-term birth in the preceding singleton pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. avr 2020;127(5):591-8.

83. Boyer A, Cameron L, Munoz-Maldonado Y, Bronsteen R, Comstock CH, Lee W, et al. Clinical significance of amniotic fluid sludge in twin pregnancies with a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2014;211(5):506.e1-506.e9.
84. Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor: Cervical length in threatened preterm labor in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2004;23(1):42-5.
85. Liem SMS, van de Mheen L, Bekedam DJ, van Pampus MG, Opmeer BC, Lim AC, et al. Cervical Length Measurement for the Prediction of Preterm Birth in Symptomatic Women with a Twin Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Gynecol Int.* :7.
86. Roman A, Zork N, Haeri S, Schoen CN, Saccone G, Colihan S, et al. Physical examination–indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2020;223(6):902.e1-902.e11.
87. Fillion A, Boutin A, Gareau-Léonard A, Labine L, Gasse C, Gaudreau C, et al. Use of Antenatal Corticosteroid Therapy: A Descriptive Study of Clinical Practice Trends. *J Obstet Gynaecol Can.* mars 2019;41(3):300-5.
88. Doret M, Kayem G. La tocolyse en cas de menace d'accouchement prématuré à membranes intactes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2016;45(10):1374-98.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des 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 les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

# RÉSUMÉ

---

## Mesure systématique de la longueur cervicale dans les grossesses gémellaires asymptomatiques : est-ce utile pour entreprendre une corticothérapie anténatale au moment opportun ?

### Résumé

**Introduction** : la mise en évidence d'un raccourcissement cervical asymptomatique est l'un des seuls moyens d'identifier les grossesses gémellaires à risque d'accouchement prématuré spontané, mais actuellement, il n'y a aucune preuve que son dépistage systématique permette d'introduire la corticothérapie anténatale dans le « timing » optimal des sept jours précédant l'accouchement.

**Objectif** : notre objectif principal était de déterminer si le diagnostic d'un col court à l'échographie endovaginale chez des grossesses gémellaires asymptomatiques permettait d'introduire la corticothérapie anténatale au bon moment.

**Méthode** : cette cohorte rétrospective a étudié toutes les grossesses gémellaires suivies dans une maternité française de niveau III sur 10 ans, du 1<sup>er</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2017, pour lesquelles un diagnostic de col court (< 25 mm) asymptomatique avait été réalisé avant 34 semaines d'aménorrhées (SA). Notre critère de jugement principal était le taux d'accouchement dans les sept jours après le diagnostic d'un raccourcissement cervical dans les grossesses gémellaires asymptomatiques.

**Résultats** : dans cette cohorte de 1 285 grossesses gémellaires asymptomatiques, le diagnostic d'un raccourcissement cervical < 25 mm par échographie endovaginale a concerné 28,1 % des patientes (n = 361), et n'a pas été associé à un taux significatif d'accouchement dans les 7 jours suivant le diagnostic, tant dans la population globale que dans le sous-groupe de femmes concernées par une prématurité spontanée (2,77 % et 2,3 % respectivement). Pour l'ensemble de ces femmes concernées par un diagnostic de raccourcissement cervical < 25 mm, où le taux d'accouchement prématuré < 34 SA était de 22,4 %, la durée moyenne entre le diagnostic d'un raccourcissement cervical asymptomatique et l'accouchement était bien de 47 jours (+/- 24), et celle-ci n'était influencée ni par la sévérité de ce raccourcissement, ni par la précocité de l'âge gestationnel au moment du diagnostic. Dans notre cohorte, 74,2 % des femmes ayant reçu une corticothérapie anténatale ont finalement accouché après 34 SA. Enfin, notre étude des différents seuils de raccourcissement nous a permis de conclure qu'une longueur cervicale  $\geq 20$  mm permettait d'exclure un accouchement dans les 7 jours avec une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 100 %, et une longueur cervicale < 15 mm était associée à un risque significativement plus élevé d'accouchement prématuré < 34 SA (p 0,04) bien qu'elle ne fût pas associée à un risque plus élevé d'accouchement dans les 7 jours.

**Conclusion** : les résultats de notre étude montrent que le diagnostic d'un raccourcissement asymptomatique du col ne semble pas représenter une indication suffisante pour introduire une corticothérapie anténatale, quelle que soit la précocité ou la sévérité de ce raccourcissement, et surtout si celui-ci était estimé entre 20 et 25 mm.

### Discipline

Obstétrique

### Mots-Clés

Longueur cervicale ; grossesses gémellaires ; asymptomatique ; accouchement prématuré ; corticothérapie anténatale

# **Is a short cervical length in asymptomatic twin pregnancies an appropriate indication to initiate an antenatal corticosteroid therapy: a 10-year retrospective cohort study.**

## **Abstract**

**Background:** identification of an asymptomatic cervical shortening is one of the only tools to identify twin pregnancies at risk of spontaneous preterm delivery, but currently there is no evidence that its routine detection allows the administration of antenatal corticosteroid (ACS) therapy within the optimal timing of seven-day before delivery.

**Objective:** our main objective was to determine whether the diagnosis of a short cervix by transvaginal ultrasound in asymptomatic twin pregnancies allows the administration of ACS therapy in this optimal timing.

**Method:** this retrospective cohort studied all twin pregnancies followed in a French level III maternity hospital over 10 years, from January 1, 2007, to December 31, 2017, in which a diagnosis of asymptomatic short cervix (< 25 mm) was made before 34 weeks. Our primary outcome was the rate of delivery within 7 days after diagnosis of cervical shortening in asymptomatic twin pregnancies.

**Results:** in this cohort of 1285 asymptomatic twin pregnancies, cervical shortening < 25 mm by transvaginal ultrasound concerned 28.1 % of the patients (n = 361), and was not associated with a significant rate of delivery within 7 days of diagnosis, in both overall population and subgroup of women who spontaneously delivered preterm (2.77% and 2.3% respectively). For all of these women with a diagnosis of cervical shortening < 25 mm, the preterm delivery rate before 34 weeks was 22.4 %, the mean duration between short cervical length diagnosis and delivery was 47 days (+/- 24), and was not influenced by the severity of the shortening nor by the early gestational age at diagnosis. In our cohort, 74.2% of women who received ACS therapy delivered after 34 weeks. Finally, our analyze of the different shortening thresholds allowed us to conclude that a cervical length  $\geq 20$  mm excluded delivery within 7 days with a Negative Predictive Value (NPV) of 100%, and a cervical length < 15 mm was associated with a significantly higher risk of preterm delivery < 34 weeks (p 0.04) although it was not associated with a higher risk of delivery within 7 days.

**Conclusion:** our study shows that diagnosis of an asymptomatic cervical shortening in twins does not seem to represent a sufficient indication to introduce ACS therapy, whatever are the precocity or the severity of this shortening, and especially if it was estimated between 20 and 25 mm.

## **Discipline**

Obstetrics

## **Keywords**

Cervical length; twin pregnancy; asymptomatic; premature delivery; antenatal corticosteroid therapy