



HAL
open science

Prédiction de l'accouchement prématuré à membranes intactes dans un contexte de menace d'accouchement prématuré en 2021

Coralie Gicquel

► **To cite this version:**

Coralie Gicquel. Prédiction de l'accouchement prématuré à membranes intactes dans un contexte de menace d'accouchement prématuré en 2021. Gynécologie et obstétrique. 2022. dumas-03924737

HAL Id: dumas-03924737

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03924737v1>

Submitted on 5 Jan 2023

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

Ecole de Maïeutique

PREDICTION DE L'ACCOUCHEMENT PREMATURE A MEMBRANES INTACTES DANS UN CONTEXTE DE MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE EN 2021

Mise à jour de la littérature depuis 2013

Présenté et publiquement soutenu devant
l'Ecole de Maïeutique

Le vendredi 10 juin 2022

Par

GICQUEL Coralie
Né(e) le 25/10/1997

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
Année universitaire 2021/2022

Membres du jury :

- CHAU Cécile, gynécologue-obstétricienne, à l'APHM, directrice de mémoire
- FREMONDIERE Pierre, sage-femme enseignant, école de Maïeutique à Marseille
- LOUZON Sophie, sage-femme, Hôpital Privé de Beauregard



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

Ecole de Maïeutique

PREDICTION DE L'ACCOUCHEMENT PREMATURE A MEMBRANES INTACTES DANS UN CONTEXTE DE MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE EN 2021

Mise à jour de la littérature depuis 2013

GICQUEL Coralie

Née le 25/10/1997

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
Année universitaire 2021-2022

Validation 1^{ère} session 2022 :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Mention :	Félicitations du Jury <input type="checkbox"/>	
	Très bien <input type="checkbox"/>	
	Bien <input type="checkbox"/>	
	Assez bien <input type="checkbox"/>	
	Passable <input type="checkbox"/>	
Validation 2^{ème} session 2022 :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Mention :	Félicitations du Jury <input type="checkbox"/>	
	Très bien <input type="checkbox"/>	
	Bien <input type="checkbox"/>	
	Assez bien <input type="checkbox"/>	
	Passable <input type="checkbox"/>	

Visa et tampon de l'école



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

Ecole de Maïeutique

**PREDICTION DE L'ACCOUCHEMENT
PREMATURE A MEMBRANES INTACTES DANS
UN CONTEXTE DE MENACE D'ACCOUCHEMENT
PREMATURE EN 2021**

Mise à jour de la littérature depuis 2013

GICQUEL Coralie

Né(e) le 25/10/1997

Mémoire présenté et soutenu pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
Dirigé par le Dr Cécile CHAU

Année universitaire 2021/2022

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, Cécile CHAU, gynécologue obstétricien à l'hôpital Nord de Marseille, pour avoir accepté d'être la directrice de ce mémoire, pour son aide, ses conseils et sa disponibilité.

Je remercie Estelle BOISSIER et Sébastien RIQUET, sage-femmes enseignants à l'école de Marseille, pour leur écoute, leur soutien et leur encouragement dans les moments de doutes.

Je remercie ma famille pour leur soutien pendant toutes ces années d'études, et tout particulièrement mon grand-père et sa femme pour leur accueil.

Merci à mes amis de promotion, maintenant collègues sage-femmes, d'avoir été présents durant ces 4 dernières années d'études.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION A L'ETUDE	1
2. MATERIELS ET METHODES	6
3. RESULTATS	9
4. ANALYSE ET DISCUSSION	21
5. CONCLUSION	36
6. BIBLIOGRAPHIE	38
7. ANNEXES	42
8. GLOSSAIRE ET LEXIQUE DES ABBREVIATIONS	54
9. TABLE DES MATIERES	57

1. INTRODUCTION

Chaque année, environ 15 millions de nouveau-nés naissent prématurément dans le monde soit avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), représentant 5 à 18% d'accouchements prématurés (AP) (1). En France, cela représente 60 000 soit 7,4% de naissances avant 37 SA dont 12 000 avant 32 SA (2). Le taux de prématurité n'a pas augmenté de manière significative parmi les naissances vivantes singleton entre 2010 et 2016, passant respectivement de 5,5% à 6,0%. A l'inverse, sur le long terme, il augmente de manière faible mais continue, passé de 4,5% en 1995, à 5,0% en 2003, 5,5% en 2010 puis 6,0% en 2016. En revanche, le taux de menace d'accouchement prématuré (MAP) a diminué, mais de manière non significative, entre 2010 et 2016, passant de 5,9% à 5,4% respectivement pour les grossesses singleton (3).

La prématurité est la principale cause, avec le retard de croissance intra-utérin (RCIU), de morbidité et de mortalité périnatales entre 22 et 37 SA (2), et la première cause de décès chez l'enfant de moins de 5 ans (4). Elle se définit en fonction de l'âge gestationnel, qui joue un facteur pronostic essentiel et est qualifiée de : prématurité tardive entre 34 SA et 36 SA + 6j, prématurité modérée entre 31 SA et 33 SA + 6j, prématurité sévère ou grande entre 28 SA et 30 SA + 6j, et l'extrême ou très grande prématurité avant 28 SA, relevant respectivement, 70%, 15%, 10% et 5% des AP.

La MAP est une pathologie associant des modifications cervicales et des contractions utérines (CU) régulières et douloureuses, survenant entre 22 et 36 SA + 6 jours, évoluant spontanément vers l'accouchement en l'absence de traitement (5,6). Il faut bien distinguer la prématurité spontanée (50% à 75%), faisant suite à une MAP à membranes intactes (MI) ou associée à une rupture prématurée des membranes (RPM), d'une prématurité induite pour une indication médicale (25% à 50%) (ici ne sont évoqués que les AP spontanés à la suite d'une MAP à MI) (2,7).

La MAP est la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse, 38% des femmes hospitalisées pendant leur grossesse le sont pour MAP. Malgré cela, ces patientes n'accouchent pas de manière prématurée, plus de la moitié d'entre elles regagnent la maternité d'origine ou rentrent à leur domicile après le transfert (8), et jusqu'à 85% des patientes n'accouchent pas dans les 7 jours suivant le diagnostic de MAP établie (7). Seulement 20 à 40% accouchent finalement prématurément (6), et plus de 60 % des MAP accouchent à terme sans recevoir de traitement (9).

Le diagnostic et la prise en charge de la MAP posent surtout deux types de difficultés :

- L'identification des patientes les plus à risques d'AP. Une cervicométrie inférieure à 25 millimètres (mm) pour les termes avant 34 SA est un élément pronostique indispensable d'AP. D'autres facteurs pronostiques peuvent être utilisés : fibronectine foétale (FNF), Insulin-like growth factor-binding protein 1 phosphorylée (plGFBP-1), selon les protocoles locaux avant 34 SA (10).
- et le choix d'un traitement adapté en fonction du niveau de risque et de l'étiologie supposée de la MAP (2). Les étiologies et les facteurs favorisants sont nombreux et intriqués (ANNEXE I). Cependant, 40% à 50% des MAP sont idiopathiques (2,8).

Cependant à l'heure d'aujourd'hui, en cas de MAP, il n'est pas recommandé d'utiliser un outil plus qu'un autre (cervicométrie, toucher vaginal ou FNF) pour prédire l'AP (grade B) (2).

La cervicométrie est la mesure de la longueur cervicale (LC) de l'orifice cervical interne à l'orifice cervicale externe (ANNEXE II) à l'aide d'une sonde endovaginale. Le seuil recommandé est de 25mm ; toute fois il peut varier selon que l'on veut privilégier une sensibilité* (Se), ou une spécificité* (Sp) élevée, et peut être modulé en fonction de

l'âge gestationnel auquel la mesure est effectuée, ou être exprimée sous forme de percentile pour le terme (11). Les seuils de 15mm et de 25mm sont les plus pertinents, pour respectivement prédire et écarter un risque d'accouchement prématuré spontané à 48 heures et à 7 jours (accord professionnel) (2).

La FNF, marqueur biochimique retrouvé dans les sécrétions cervico-vaginales, est une glycoprotéine synthétisée par le trophoblaste permettant l'adhésion du blastocyste à l'endomètre, puis la cohésion entre le chorion et la caduque utérine (déciduale) (12). Chez les femmes asymptomatiques qui accouchent à terme, la FNF est rarement détectable (3% des cas) entre 21 SA et 37 SA, car les membranes sont fusionnées avec la caduque à cette période de grossesse, empêchant tout relargage. A l'inverse, elle devient détectable à terme car la FNF subit une glycosylation, entraînant la séparation du chorion et de la caduque utérine, conduisant à sa libération dans les voies génitales.

Entre 21 SA et 37 SA, la détection de FNF au niveau des voies génitales peut témoigner d'une séparation précoce de l'interface chorion-caduque utérine, en rapport à des contractions utérines ou à une protéolyse, induit par une inflammation du chorion.

Ainsi, une concentration égale ou supérieure à 50 ng/mL dans les sécrétions vaginales, est associé à une augmentation du risque d'AP. La FNF constitue alors un marqueur prédictif d'AP de cause mécanique ou inflammatoire (13). Il présente une valeur prédictive négative* (VPN) élevée (98%) pour prédire l'absence d'AP à 48 heures et à 7 jours (NP2), mais son dépistage ne permet pas de définir une stratégie permettant de réduire le taux d'AP spontané (NP2), et n'est donc pas recommandée (accord professionnel) (2).

La phIGFBP-1, un autre marqueur biochimique retrouvé dans les sécrétions cervicales, se détecte à l'aide du test Actim®Partus, qui est un test immunochromatographique qualitatif sur bandelette à interprétation visuelle, qui utilise deux anticorps monoclonaux dirigés contre l'IGFBP-1 humaine. Il évalue le risque d'accouchement prématuré ou imminent, lorsque les membranes fœtales sont intactes. Les cellules déciduales synthétisent des formes phosphorylées de l'IGFBP-1, alors que le liquide amniotique contient des quantités importantes d'IGFBP-1 non phosphorylée et moins phosphorylée.

Lorsque l'accouchement est proche, les membranes fœtales commencent à se détacher de la membrane pariétale déciduale, et de petites quantités d'IGFBP-1 phosphorylée se mêlent aux sécrétions cervicales. Une concentration de phIGFBP-1 de 10 microgramme/litre ou plus dans l'extrait de liquide cervical, entraîne un résultat positif au test Actim®Partus (ANNEXE III). Un test négatif est une indication claire que la patiente n'accouchera pas avant 7-14 jours (14,15).

Etant spécifique à la phIGFBP-1, les résultats du test ne sont pas affectés par l'urine, les rapports sexuels, le sperme, les médicaments vaginaux, les lubrifiants, les produits de bain ou les infections.

Trois nouveaux marqueurs ont fait leur apparition ces dernières années pour prédire un AP :

- Deux biomarqueurs : le test PartoSure® et le test Premaquick®, détectant respectivement l'alpha-microglobuline-1 placentaire (PAMG-1) et l'IGFBP-1 native (IGFBP-1 N) + IGFBP-1 totale (IGFBP-1 T) + interleukine-6 (IL-6) (triple test), dans le fluide cervico-vaginale
- Un marqueur échographique : l'angle utéro-cervical (AUC).

A l'heure d'aujourd'hui, il est encore difficile de dépister les MAP ayant un haut risque d'AP. Une hospitalisation prolongée ne réduit pas le risque d'AP (NP3) et n'est pas recommandé (grade C) (2). Au contraire, elle entraîne comme conséquences des traitements inutiles et potentiellement dangereux, notamment des corticoïdes et des tocolytiques, des dépenses plus élevées (16), un retentissement psychologique (stress par exemple) (17).

Il est donc pertinent d'effectuer une recherche et d'analyser les différents outils, tests biochimiques ayant fait l'objet d'étude sur la prédiction de l'AP, pour pouvoir améliorer la prise en charge des MAP (18) (19) (20).

Cette réflexion amène à se poser la question de recherche suivante : Quels sont les nouveaux outils diagnostiques existants à ce jour permettant d'évaluer la validité du risque d'accouchement prématuré dans un contexte de menace d'accouchement prématuré à membranes intactes pour une grossesse singleton ?

Afin de pouvoir répondre à cette question, deux objectifs de recherche ont été posés :

- Evaluer la validité intrinsèque des outils diagnostiques permettant de prédire un AP spontané dans un contexte de MAP à MI
- Identifier de nouveaux outils diagnostiques permettant de prédire un AP spontané dans un contexte de MAP à MI depuis 2013

Ce travail sera présenté sous la forme IMRAD : introduction à l'étude, matériels et méthodes, résultats, analyse et discussion.

2. MATERIELS ET METHODES

Les deux objectifs de ce travail sont d'évaluer la validité intrinsèque des outils diagnostiques, et d'identifier de nouveaux outils diagnostiques permettant de prédire un AP spontané dans un contexte de MAP à MI depuis 2013. Pour y répondre, une étude bibliographique par revue de la littérature scientifique a été menée. La période de recueil et d'analyse des articles retenus s'est étendue de février 2021 à août 2021.

La base de données PUBMED a été interrogée. Une recherche de proche en proche a également été réalisée, à partir des références bibliographiques sélectionnées, afin d'obtenir une recherche bibliographique la plus exhaustive possible.

Les mots clés nécessaires à la recherche d'articles ont été : Factor of prediction of premature marker AND premature birth

Les critères **d'inclusion** retenus ont été :

- Les articles publiés en français et/ou en anglais
- Les articles publiés à partir de 2013 afin de respecter le sous-titre du mémoire, à savoir « Mise à jour de la littérature depuis 2013 »

Les critères de **non-inclusion** ont été :

- Les articles publiés dans une autre langue que le français et l'anglais
- Les articles antérieurs à l'année à 2013

Les critères **d'exclusion** ont été :

- Les articles traitant les outils diagnostiques d'AP et incluant des grossesses multiples et des patientes présentant une RPM
- Les articles traitant les outils diagnostiques dans une population asymptomatique

Dans un premier temps, les articles ont été sélectionnés à l'aide de la grille de sélection tirée du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'Agence National d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé (ANAES) de 2000 (ANNEXE IV). Dans un deuxième temps, la grille de lecture critique d'un article diagnostique (ANNEXE V) tirée du même document, a été utilisée pour analyser les articles sélectionnés.

Après interrogation de la base de données par la série de mots-clés cités précédemment, les résultats suivants ont été obtenus : 58 articles ont été obtenus après application des critères d'inclusion.

Le diagramme de flux suivant présente les résultats de recherche bibliographique après application de la grille de sélection.

BASE DE DONNEES : PUBMED

MOTS-CLES

Factor of prediction of premature marker

AND

Premature birth.

Après application des critères d'inclusion

58 résultats

Après lecture du titre et du résumé

- Après lecture du titre : 38 articles exclus
- Après lecture du résumé : 13 articles exclus

⇒ **RESULTAT : 7 articles sélectionnés**

Sept articles ont été sélectionnés. Après l'exclusion de 3 articles, non accessibles par l'intermédiaire des abonnements aux revues scientifiques de la Bibliothèque universitaire de la Faculté des sciences médicales et paramédicales d'Aix-Marseille, 4 articles ont été retenus, auxquels s'ajoutent 4 articles obtenus par une recherche de proche en proche. In fine, **8 articles ont été conservés.**

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des articles analysés

Les 8 articles conservés sont présentés chacun sous forme de tableaux récapitulatifs, donnant une vision synthétique de l'étude et facilitant la compréhension du lecteur.

Pour chaque article, il est mentionné :

- La référence bibliographique de la publication avec l'année de publication, le nom des auteurs et le nom de la revue,
- Le type de l'étude menée,
- Les objectifs de cette étude,
- La taille de la population de l'étude (N) avec le terme d'inclusion (en semaine d'aménorrhée),
- Les critères de non-inclusion/d'exclusion,
- Les principaux résultats,
- Les limites et les biais de l'étude,
- L'évaluation du niveau de preuve scientifique déterminé par le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES de 2000 (ANNEXE VI).

Les 8 articles conservés ont été séparés en 3 catégories :

- 3 articles comparant des **marqueurs biochimiques** à la **FNF**
- 4 articles comparant **des marqueurs biochimiques** à la **longueur cervicale**
- 1 article comparant **un marqueur échographique** à la **longueur cervicale**

3.2. Résultats des articles analysés

3.2.1. Articles comparant des marqueurs biochimiques à la fibronectine fœtale

Pour chacun des 3 articles, la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive* (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) sont comparées entre chaque test. Le 1^{er} article compare le test Actim®Partus seul à la FNF, le 2^{ème} article compare le test Premaquick® à la FNF et le 3^{ème} article compare le test PartoSure® à la FNF.

Les critères d'inclusion sont similaires pour les 3 études analysées : grossesse singleton présentant une MAP à MI.

Pour les 3 études analysées, la FNF qualitative est détectée grâce au kit de test QuikCheck fFN™ (Hologic®) (ANNEXE VII) pour le tableau 1 et 3, et grâce au test Rapide fFN (Encode) pour le tableau 2 (ANNEXE VIII).

Pour rappel, le test Actim®Partus permet de détecter la phIGFBP-1, le test Premaquick® est un test de diagnostic rapide combiné (triple test) qui permet de détecter l'IGFBP-1 native + IGFBP-1 totale + IL-6 et le test PartoSure® permet de révéler l'alpha-microglobuline-1 placentaire (PAMG-1).

Tableau 1 : Comparison of rapid bedside tests for phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 and fetal fibronectin to predict preterm birth

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2016 Tripathi, Tyagi, Mala, Singh, Pandey, Yadav. International Journal of Gynecology & Obstetrics (9)	Etude prospective observationnelle en simple aveugle (obstétricien) Comparer Se, Sp, VPP, VPN du test phIGFBP-1 vs test FNF dans la prédiction de l'AP < 34SA, < 37SA, < 48h et < 7j	N = 468 28+1 - 36+6 SA	- Dilatation du col > 3cm - RPM - MTR* - ATCD* AP - Activité sexuelle ≤ 24h - Troubles médicaux - Infection des voies urinaires - Diarrhée	AP < 37SA : 41,8% (196/468) o dont 29,9% (140/196) < 34 SA o dont 55% (108/196) < 48h ▪ 4,6% (5/108) : test négatif pour phIGFBP-1 ▪ 68,5% (74/108) : test négatif pour la FNF Se et VPN (AP < 34SA et AP < 7jours) = phIGFBP-1 > FNF Test phIGFBP-1 += 8,5x plus susceptible AP < 34 SA Test phIGFBP-1 - = 14x moins susceptible AP < 34 SA Le test phIGFBP-1 = plus fiable pour la prédiction de l'AP que le test FNF	Très faible taux de résultats positifs pour le test rapide FNF par rapport aux tests de laboratoire Rapport coût-bénéfice non analysé NP = 2

Tableau 2 : **Combined insulin-like growth factor binding protein-1/interleukin-6 (Premaquick) versus fetal fibronectin for predicting preterm delivery among women with preterm contractions**

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2020 Asiegbu, Eleje, Ibeneme, Onyegbule, Chukwu, Egwim, Okonko, Eze S, Eze A. International Journal of Gynecology & Obstetrics (21)	Etude de cohorte prospective en simple aveugle (médecins) Comparer la Se, Sp, VPN, VPP du test Premaquick® vs FNF dans la prédiction de l'AP < 48h, < 7j et < 14j	N = 175 28 - 36 SA +6j	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatation du col > 3cm - RPM - MTR - Cerclage - Gestation multiple - MFIU* 24h précédent la collecte d'écouvillon : <ul style="list-style-type: none"> - Rapports sexuels - Examen manuel - Echographie endovaginale <ul style="list-style-type: none"> - Les tests dont une bande est apparue 15min après le démarrage 	Les 2 tests → grande utilité pour prédire l'AP Mais Se et VPN : Premaquick > FNF Premaquick pourrait être une alternative viable à la FNF pour prédire les AP dans un contexte de faibles revenus	Tocographie non utilisée pour enregistrer/interpréter les CU ressenties par les patientes Les femmes n'ont été suivies que jusqu'à 14 jours après les tests Rapport coût-efficacité non analysé NP = 2

Tableau 3 : Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit : retrospective cohort study

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2018 Melchor J.C., Navas, Marcos, Iza, Diego, Rando, Melchor I., Burgos. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (22)	Etude de cohorte rétrospective Comparer Se, Sp, VPP, VPN du test PAMG-1 vs test FNF dans la prédiction de l'AP ≤ 7j et ≤ 14j	N = - FNF : 378 - PAMG-1 : 367 24 – 34 SA +6j	- Dilataction cervicale ≥ 3cm - RPM - MTR - Cerclage cervical - Grossesse multiple - AP induit dans les 14j suivants le test - Placenta prævia	FNF : ○ Test + = 10,1% (38/378) ○ AP ≤ 7j = 2,6% (10/378) ○ AP ≤ 14j = 3,2% (12/378) PAMG-1 : ○ Test + = 4,6% (17/367) ○ AP ≤ 7j = 3,3% (12/367) ○ AP ≤ 14j = 4,6% (17/367) Sp et VPP = différence significative entre PAMG-1 et FNF pour la prédiction de l'AP dans les 7 et 14j suivant le test, avec PAMG-1 > FNF Test PAMG-1 positif est 4x plus fiable qu'un test FNF positif pour prédire un AP	Etude rétrospective Faible prévalence d'AP Population différente entre la PAMG-1 et la FNF NP = 4

3.2.2. Articles comparant des marqueurs biochimiques à la longueur cervicale

Pour chacun des 4 articles, la Se, Sp, VPP et VPN sont comparées entre chaque marqueur.

Pour les 4 études analysées, la population incluse était des grossesses singletons présentant une MAP à MI, avec une limite pour la LC. Le seuil de la LC était différent selon l'étude.

Tableau 4 : Performance of cervical phIGFBP-1 test alone or combined with short cervical length to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2017 Fuchs, Houllier, Leparco, Guyot, Senat, Fernandez. Scientific Reports (23)	Etude de cohorte prospective en double aveugle Comparer Se, Sp, VPP, VPN du test phIGFBP-1 seul ou combiné avec la LC dans la prédiction de l'AP < 34SA, < 37SA, ≤ 7j et ≤ 14j	N = 180 24 – 34 SA	<ul style="list-style-type: none"> - RPM - MTR - Cerclage cervical - AP induit - Placenta prævia - Dilatation cervicale > 3 cm - LC ≥ 25 mm - Protrusion des membranes - HRP* - RCIU - Malformation fœtale - PE* 	<p>AP < 7j = 7,8% (14/180) AP < 14j = 10,6% (19/180)</p> <p>AP < 34 SA = 12,9% (23/179) AP < 37 SA = 28,8% (51/177)</p> <p>Test phIGFBP-1 += 11,7% (21/180)</p> <p>Le test phIGFBP-1 a une faible performance prédictive</p> <p>phIGFBP-1 + LC : pas d'augmentation de sa capacité prédictive</p> <p>phIGFBP-1 ± LC : faible précision prédictive pour prédire un AP</p>	<p>Incidence relativement faible du travail prématuré avec un col court (28,8%)</p> <p>Test phIGFBP-1 non comparé à la FNF</p> <p>NP = 2</p>

Tableau 5 : Evaluation of the effectiveness of foetal fibronectin as a predictor of preterm birth in symptomatic preterm labour women

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2019 Jun, Lee, Kim H-M., Kim M.J., Cha, Seong. BMC Pregnancy and Childbirth (24)	Etude observationnelle prospective Comparer la Se, Sp, VPP, VPN du test FNF qualitatif, de la LC et de la combinaison des 2 pour prédire l'AP dans les 7 et 14 jours suivant le test et l'AP < 34 et < 37 SA	N = 85 22 - 33+6 SA	- RPM - MTR - Rappports sexuels dans les 48h précédent l'admission - AP induit - PE - RCIU - Anomalie foétale	LC positive lorsque la LC < 25 ^{ème} percentile à l'AG* correspondant AP : o < 7j = 17,6% (15/85) o < 14j = 20,0% (17/85) o < 34SA = 23,5% (20/85) o < 37 SA = 49,4% (42/85) FNF + = 36,5% (31/85) LC + = 51,8% (44/85) FNF + LC = o Faible efficacité prédictive o Pas d'amélioration sur la précision du test o Se diminuée o Sp augmentée o Identifie les femmes à risque d'AP < 34 SA	Faible effectif Taux élevé de perte de suivi (48 patientes sur un total de 151 au départ) Dilatation cervicale non pris en compte NP = 3

Tableau 6 : Quantitative fetal fibronectin and cervical length in symptomatic women : results from a prospective blinded cohort study

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2019 Levine, Downes, Romero, Pappas, Elovitz. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine (25)	Etude prospective observationnelle en aveugle Comparer la Se, Sp, VPP, VPN de la FNF quantitative (FNFq) et de la LC seuls ou combinées dans la prédiction d'un AP	N = 537 - FNFq = 502 - LC = 474 22 – 33 SA + 6j	- RPM - MTR modéré/sévère - Dilatation > 2 cm - Traumatisme ayant provoqué les symptômes d'une MAP - Anomalie fœtale majeure - Grossesses multiples	AP < 37 SA = 11,1% AP ≤ 34 SA = 3,1% AP < 14 jours = 1,6% AP (nullipare et multipare sans ATCD AP) = taux similaire, 8,1% et 7,7% respectivement AP (multipare avec ATCD AP) = 26,7% Nullipare : Aucun avantage à utiliser FNFq et LC en combinaison Multipare : FNFq inutile (indépendamment des ACTD et du niveau quantitatif de FNFq) → mesure de la LC devrait être le principal outil de dépistage Indépendamment de la parité : VPP de FNFq et de LC est bas → VPN a une plus grande utilité clinique	Faible prévalence de l'AP et de l'AP dans les 14 jours Définition large des symptômes d'une MAP (incluant plus de femmes « à faible risque ») NP = 2

Tableau 7 : Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2017 Çekmez, Kıran, Haberal, Dizdar. BMC Pregnancy and Childbirth (26)	Etude prospective Comparer la Se, Sp, VPP, VPN de PAMG-1, FNF et LC dans la prédiction d'un AP dans les 7j	N = 72 24 - 34 SA	- Dilatation \geq 3 cm - Effacement < 50% - LC > 30 mm - RPM - MTR - Grossesses multiples - RCIU - Anomalies fœtales - Anomalies placentaires - Rapports sexuels dans les 24h précédentes - ATCD AP - PE - Signes d'infection	AP : <ul style="list-style-type: none"> ○ < 7 jours = 20,8% (15/72) ○ < 34 SA = 46,7% (7/15) ○ < 37 SA = 53,3% (8/15) ○ PAMG-1 + = 73,3% (11/15) ○ PAMG-1 - = 7,0% (4/57) ○ FNF + = 73,7% (14/19) ○ FNF - = 5,7% (3/53) ○ LC < 25 mm = 52,9% (9/17) <p>Précision diagnostique de PAMG-1 similaire à celle de FNF pour prédire un AP < 7 jours</p> <p>PAMG-1 et FNF positives = significativement plus susceptibles d'accoucher dans les 7 jours par rapport à la LC</p>	Faible effectif NP = 2

3.2.3. Article comparant un marqueur échographique à la longueur cervicale

Le nouveau marqueur échographique est l'angle utéro-cervicale (AUC). Dans cet article, il a été recherché si l'AUC avait une utilité dans la prédiction de l'AP dans les 7 jours suivant le diagnostic de MAP.

Les critères d'inclusion sont similaires aux précédents articles cités plus haut : grossesse singleton présentant une MAP à MI, dont la LC est inférieure ou égale à 25mm.

Tableau 8 : Measurement of the uterocervical angle for the prediction of preterm birth in symptomatic women

Parution Auteurs Revue	Type et objectif de l'étude	N Terme d'inclusion	Critères de non- inclusion/d'exclusion	Principaux résultats	Limite et biais Niveau de preuve
2021 Wagner, Schlechtendahl, Hoopmann, Prodan, Abele, Kagan. Archives of Gynecology and Obstetrics (27)	Etude de cohorte rétrospective Etudier l'utilité de l'AUC dans la prédiction de l'AP dans les 7 jours	N = 213 24 – 33 SA + 6j	- RPM - ATCD de conisation cervicale - Cerclage - Dilatation cervicale	AP : <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 48h = 11,7% (25/213) <ul style="list-style-type: none"> ▪ AUC moyen = 108,5° ▪ Avec un entonnoir = 52,0% (13/25) ○ ≤ 7j = 9,9% (21/213) <ul style="list-style-type: none"> ▪ AUC moyen = 108,0° ▪ Avec un entonnoir = 76,2% (16/21) ○ > 7j = 78,4% (167/213) <ul style="list-style-type: none"> ▪ AUC moyen = 107,3° ▪ Avec un entonnoir = 5,4% (9/167) <p>Mesure de l'AUC = pas utile pour prédire les AP dans les 7 jours suivant le diagnostic de MAP</p>	Etude rétrospective Se, Sp, VPP et VPN non retrouvées dans l'étude NP = 3

4. ANALYSE ET DISCUSSION

4.1. Validité interne de l'étude

4.1.1. Limites

Un certain nombre de difficultés ont été rencontrées au cours de ce travail de recherche bibliographique, et notamment une difficulté linguistique. En effet, la totalité des articles traitant du sujet sont anglais, ce qui a pu introduire des contre sens et éventuellement des biais d'interprétation.

La recherche d'articles centrée sur des patientes symptomatiques, présentant une menace d'accouchement prématuré entre 24 et 36 SA + 6 jours sans rupture prématurée des membranes ni facteurs de risques associés chez des grossesses uniques, pose les limites de cette étude. Aussi, un article comparant le test PartoSure® (PAMG-1) à la longueur cervicale n'a pas pu être retenu, par le fait qu'il incluait des grossesses uniques avec et sans symptômes de MAP. Un deuxième article comparant le test Actim®Partus (phGFBP-1) à la FNF n'a pas pu être retenu également, car il incluait des grossesses uniques et multiples présentant une MAP avec les MI. Un troisième article comparant l'angle utéro-cervical à la LC n'a pas pu être retenu car les mesures ont été effectuée lors de l'échographie du 2^{ème} trimestre et non chez des grossesses se présentant pour une MAP.

4.1.2. Biais

Concernant l'étude bibliographique, 3 biais peuvent être relevés :

- **Un biais de sélection des articles** : Sur les bases de données interrogées, une seule, « PUBMED », a fourni des articles correspondants aux critères d'inclusion de cette recherche, ce qui a pu restreindre l'exhaustivité de l'étude. Trois articles n'ont pas pu être étudiés car ils étaient non accessibles par l'intermédiaire des abonnements aux revues scientifiques de la Bibliothèque universitaire de la Faculté des sciences médicales et paramédicales d'Aix-Marseille.
A cela, se rajoute le fait qu'il existe que peu d'articles comparant ou associant les nouveaux tests (PartoSure®, Premaquick® et l'AUC) à la FNF et/ou à la longueur cervicale. De ce fait, cette recherche bibliographique a été étoffée par l'ajout d'articles sélectionnés de proche en proche.
- **Un biais de publication**, lié au fait qu'un certain nombre de travaux ne font pas l'objet de publication ; en effet, seuls les articles ayant des résultats statistiquement significatifs sont publiés.
- **Un biais linguistique** peut être également envisagé. En effet, seuls les articles en français et en anglais ont pu être retenus pour ce travail. Il est à noter que la langue choisie pour publier l'étude dépend également de la significativité des résultats : les études présentant des résultats significatifs sont pour la plupart publiées à l'étranger et en anglais. Quant aux études présentant des résultats peu ou pas significatifs, celles-ci sont publiées dans leur pays et langue d'origine.

4.1.3. Niveau de preuve des articles sélectionnés

L'étude qui a été menée, se caractérise par l'analyse d'articles scientifiques présentant majoritairement un niveau de preuve intermédiaire correspondant à une présomption scientifique selon la classification proposée par l'HAS.

4.2. Discussion

4.2.1. phIGFBP-1, FNF et longueur cervicale

4.2.1.1. Efficacité des tests

L'étude de Tripathi et al (2016) compare le test phIGFBP-1 à celui de la FNF qualitative sur 468 patientes en Inde. Elle a montré une Se et une VPN significativement plus élevées pour phIGFBP-1, respectivement de 93,6% et 97,0% contre 25,0% et 75,0% pour la FNF avant 34 SA et respectivement de 94,7% et 97,3% contre 23,8% et 73,2% pour la FNF avant 7 jours. Le rapport de vraisemblance négatif* (LR-) du test phIGFBP-1 avant 7 jours et avant 34 SA étant respectivement égale à 0,06 et 0,07, plus une VPN élevée suggèrent qu'un test négatif du test phIGFBP-1 pourrait être utilisé pour exclure le risque d'un AP avant 34 SA.

La plupart des patientes ayant accouchées avant 37 SA ont obtenu un résultat positif au test phIGFBP-1, et un résultat négatif pour presque toutes les patientes qui ont accouché à 37 SA ou plus. Par conséquent, le test phIGFBP-1 a donc prédit le bon résultat pour la plupart des patientes.

En revanche, le test FNF était positif chez moins d'un cinquième des patientes ayant accouché prématurément, alors qu'il était négatif chez toutes les patientes, sauf une, ayant accouchée à terme.

Des tendances similaires ont été observées chez les patientes ayant accouchées à moins de 34 SA (9).

L'étude de Fuchs et al (2017) compare le test phGFBP-1 seul ou en combinaison à la LC, chez 180 patientes symptomatiques en France, présentant une MAP avec une LC strictement inférieure à 25mm. Le test de combinaison a été considéré comme positif si la LC était inférieure à 15 mm ou si elle était comprise entre 15 et 24,9 mm avec phGFBP-1 positif. A l'inverse, il a été considéré comme négatif si la LC était comprise entre 15 et 24,9 mm avec phGFBP-1 négatif.

Le test phGFBP-1 seul a une faible sensibilité et VPP, respectivement entre 23,5 - 31,6% et entre 19 - 57,1%. En revanche, sa spécificité pour un AP dans les 7 jours et 14 jours suivant le test, est, respectivement, de 89,8% et 90,7% ; et sa VPN est respectivement de 93,7% et 91,8%. Ses performances prédictives sont inférieures à celles de la LC inférieure à 15mm. Le test de combinaison ne fournit pas une prédiction de performances accrues, avec une VPP à 14% et 18,3% dans les 7 et 14 jours respectivement et une VPN à 98,9% et 97,7% dans les 7 et 14 jours respectivement.

Une régression logistique multivariée des facteurs de risques prédisant l'AP dans les 7 jours suivant le test a été effectuée. Après ajustement sur les co-variables, un test phGFBP-1 positif n'a pas été associé de manière plus indépendante à un AP dans les 7 jours contrairement à une LC inférieure à 15 mm (23).

La différence de résultats, entre l'étude de Tripathi et al (2016) et de Fuchs et al (2017), peut s'expliquer par un critère d'inclusion qui diverge. En effet, celle de Tripathi et al (2016) n'a pas intégré le critère « LC < 25 mm », ce qui a pu avoir un impact sur la population sélectionnée, et donc sur les différentes variables.

L'étude de Jun et al (2019) compare la FNF qualitative à la LC, ou en combinaison chez 85 patientes se présentant avec des symptômes de travail prématuré, en Corée du Sud. Le travail prématuré a été défini comme des CU régulières, survenant au moins trois fois toutes les 10 minutes, indépendamment des modifications du col de l'utérus. Ceci a pu engendrer un biais de sélection en comparaison des autres études. Il a été considéré qu'une LC était positive, si elle était inférieure au 25^{ème} percentile selon la LC physiologique correspondant à l'âge gestationnel. Une LC longue est définie comme étant comprise entre 25 et 30mm.

L'étude a montré que la combinaison du test FNF à la mesure de la LC n'augmentait pas le rapport de vraisemblance à une précision modérée. Cependant, un résultat positif pour le test FNF et la LC augmentaient le risque par 8,1 d'un AP avant 34 SA ($p^* = 0,01$). De plus, 50% (4/8) des patientes qui avaient un test FNF positif mais une LC supérieure 25^{ème} percentile, ont accouché avant 37 SA (24).

L'étude de Levine et al (2019) compare l'utilisation de la FNF quantitative (FNFq) et de la LC seule ou en combinaison chez 537 patientes aux Etats-Unis. Au sein de cette étude, une stratification a été effectuée par parité et ATCD obstétricaux (avec/sans ATCD AP chez les multipares). Les seuils traditionnels de la FNFq et de la LC ont été pris en compte, respectivement supérieure à 50 ng/mL et inférieure à 25mm. Des seuils légèrement supérieurs et inférieurs ont également été utilisés. Le faible taux d'AP dans cette étude (11,1% et 3,1%, avant 37 SA et 34 SA respectivement), a pu affecter la VPP et la VPN de la FNFq et de la LC. La faible prévalence peut s'expliquer, par la définition large des symptômes d'un travail prématuré : pression vaginale/pelvienne, crampes, douleurs abdominales ou CU d'une part, et par l'inclusion de femmes ayant une LC comprise entre 25 et 30 mm d'autre part, comparé aux autres études.

Pour les nullipares, un point de coupure inférieur à 20 ng/mL pour la FNFq a montré une sensibilité plus élevée (69,2%), et une VPN plus élevée (96,8%), ce qui a

permis d'identifier un groupe à faible risque d'AP. Pour les multipares, avec ou sans ATCD d'AP, la FNF quantitative n'a pas montré son utilité.

Pour les nullipares et multipares sans ATCD d'AP, une LC inférieure à 20mm a été choisie comme meilleur seuil, pour optimiser les caractéristiques globales de l'essai. Pour les multipares avec un ATCD d'AP, un seuil légèrement plus élevé s'est avéré plus utile (LC < 25 mm).

L'utilisation combinée de la FNFq et de la LC pour la nullipare, n'a pas amélioré de manière significative la précision du dépistage d'un AP, par rapport à leurs utilisations individuelles (FNFq, $p = 0,31$ et LC, $p = 0,74$).

Indépendamment de la parité, la VPP de la FNFq et de la LC est basse (environ 21,0 et 28,3% respectivement), et la VPN de la FNFq et de la LC est plus élevée (environ 90,6 et 91,8% respectivement), peu importe le seuil choisi. La VPN a donc une plus grande utilité clinique (25).

4.2.1.2. Coût et intérêt des tests

Le test rapide FNF présente plusieurs inconvénients : coût élevé (35€/test), une disponibilité limitée dans de nombreux pays et fiabilité douteuse par rapport aux tests en laboratoire. De plus, les rapports sexuels et l'examen vaginale réduisent la précision du test.

Le test rapide pHIGFBP-1 (Actim®Partus) présente plusieurs avantages : coûte moins cher (15,50€/test) et est plus facilement disponible. De plus, il n'est pas influencé par la présence de sang, de sperme ou d'urine.

4.2.2. Nouveaux marqueurs biochimiques

4.2.2.1. Test Premaquick®

4.2.2.1.1. Mode d'utilisation et coût

Dans l'étude de Asiegbu et al (2020), le test Premaquick® a été utilisé, comme décrit dans la notice d'utilisation du fabricant (ANNEXE IX).

En revanche, l'interprétation des résultats a été différente de la notice du fabricant mais cela n'a pas influencé de manière significative les résultats obtenus. Au sein de l'étude, le test Premaquick® combiné a été considéré comme positif lorsqu'au moins deux des trois biomarqueurs (« règle des 2/3 ») (IGFBP-1 N, IGFBP-1 T et IL-6) étaient positifs, et négatifs lorsqu'un seul des trois biomarqueurs ou aucun d'entre eux n'était positif.

Le test Premaquick® a l'avantage de ne pas être affecté par des rapports sexuels récents ou des contaminants urinaires, à l'inverse des tests permettant de détecter la fibronectine foétale.

Le prix du test n'a pas été donné dans l'étude. Il n'est pas non plus communiqué dans le catalogue du fabricant mais d'après l'étude de Asiegbu et al (2020), il serait moins onéreux que le test FNF (21).

4.2.2.1.2. Efficacité du test

Le test Premaquick® intègre les principaux mécanismes pathogéniques responsables d'accouchement prématuré grâce aux 3 biomarqueurs suivants :

- L'IGFBP-1 native qui est un marqueur d'activation du myomètre,
- L'IGFBP-1 totale qui est un marqueur de maturité du col,

- L'IL-6 qui est un marqueur d'inflammation.

L'étude de Asiegbu et al (2020) a montré des prédictivités positives et négatives élevées d'AP pour le test Premaquick®, respectivement 80,5% et 98,5% dans les 7 jours et respectivement 92,7% et 98,5% dans les 14 jours suivant le test (21).

4.2.2.2. Test PartoSure®

4.2.2.2.1. Mode d'utilisation

Le test PartoSure® est un test immunochromatographique qualitatif rapide et non-invasif. Il permet de détecter la présence de la protéine placentaire alpha-microglobuline-1 (PAMG-1) avec un seuil de 1 ng/ml, grâce à des anticorps monoclonaux, dans les sécrétions cervico-vaginales chez les femmes enceintes présentant des signes et des symptômes de MAP.

La PAMG-1 est une protéine libérée par les cellules déciduales dans le liquide amniotique tout au long de la grossesse. Sa présence dans les sécrétions cervico-vaginales lors d'une MAP avec un accouchement imminent est probablement due à la transsudation de la protéine à travers les pores préexistants des membranes chorioamniotiques, au moment des contractions utérines et, potentiellement, lors de la dégradation de la matrice extra-cellulaire des membranes fœtales due à un processus inflammatoire de travail ou d'infection.

Il a l'avantage de pouvoir être réalisé sans spéculum, ce qui facilite son utilisation au sein des zones rurales. Il peut être utilisé peu de temps après un examen vaginal, ce qui est utile pour les patientes transférées d'une maternité de type I ou II qui ont subi un examen vaginal ou une échographie endovaginale au préalable. Comme point commun avec le test Premaquick®, le test PartoSure® peut être prélevé en présence d'infections

urinaires, vaginales et de sperme. En complément, il présente un avantage supplémentaire aux différents autres tests : il fonctionnera correctement en présence de traces de sang sur l'écouvillon.

Dans l'étude de Melchor et al (2018) et de Çekmez et al (2017), le test PartoSure® a été pratiqué conformément à la recommandation du fabricant (ANNEXE X). Le test a été interprété au bout de 5 minutes et a été considéré comme positif lorsque que 2 bandes colorées sont apparues (bande Test + bande Contrôle) et négatif lorsqu'une seule bande colorée est apparue. Si une bande est apparue au bout de 10 minutes, celle-ci n'a pas été prise en compte.

4.2.2.2. Efficacité du test

L'étude de Melchor et al (2018) a révélé une spécificité et VPN élevées pour le test PartoSure®, respectivement 96,9% et 98,3% dans les 7 jours et respectivement 97,1% et 97,1% dans les 14 jours. En plus d'avoir une spécificité identique à la VPN dans les 14 jours, la sensibilité est également identique à la VPP dans les 14 jours, avec un taux égal à 41,2% pour les deux variables. Ceci a rendu équitable le nombre de faux positif et de faux négatif au sein de cette étude (22).

L'étude Çekmez et al (2017) a montré que le test PartoSure® détectant la PAMG-1 dans les sécrétions cervico-vaginales, peut prédire un AP dans les 7 jours, avec une validité du test à 88,8%. Dans cette étude, le test PartoSure® a fourni une sensibilité, spécificité, VPP et VPN de 73,3%, 92,2%, 73,3% et 92,9% respectivement, pour la prédiction d'un AP dans les 7 jours suivant le test (26).

4.2.2.3. Comparaison Premaquick® et PartoSure® à la FNF et la longueur cervicale (ANNEXE XI)

4.2.2.3.1. Premaquick® et FNF

L'étude de Asiegbu et al (2020) compare les deux tests sur 175 patientes symptomatiques entre 28 et 36 SA + 6 jours au Nigéria en étudiant la prévalence de l'AP dans les 48h, 7 jours et 14 jours suivant l'admission. Les deux tests ont montré une grande utilité pour prédire un AP. Cependant, le test Premaquick® a montré une sensibilité, une VPN et une précision significativement plus élevées ($p^* < 0,05$) par rapport au test FNF, respectivement 95,0% contre 50,0%, 98,5% contre 86,9% et 97,1% contre 87,4% dans les 14 jours (21).

4.2.2.3.2. PartoSure®, FNF et Longueur cervicale

Au sein de l'étude de Melchor et al (2018), le test PartoSure® a montré une spécificité et une VPP significativement différentes avec la FNF ($p < 0,05$), respectivement 96,9% et 35,3% pour la PAMG-1 contre, respectivement 90,5% et 7,9% pour la FNF dans les 7 jours, et respectivement 97,1% et 41,2% pour la PAMG-1 contre, respectivement 90,4% et 7,9% pour la FNF dans les 14 jours.

En revanche la VPN a été élevée pour les deux tests et n'a pas présenté de différence significative ($p > 0,05$), 97,1% pour PartoSure® et 97,4% pour la FNF dans les 14 jours.

Un test PartoSure® positif est plus fiable qu'un test FNF positif pour prédire un AP, avec un rapport de vraisemblance positif* (LR+) respectivement de 16,1 contre 3,2 dans les 7 jours et respectivement de 14,4 contre 0,6 dans les 14 jours (22).

Au sein de l'étude de Çekmez et al (2017), le test PartoSure® a montré une différence non significative avec la FNF ($p > 0,05$), pour la sensibilité, la spécificité, la VPN et la validité du test, dans la prédiction d'un AP dans les 7 jours suivant les tests.

En revanche, une différence significative ($p < 0,05$) a été révélée entre le test PartoSure® et la LC, avec respectivement, une VPP à 73,3% contre 64,2%, une VPN à 92,9% contre 86,2% et une validité du test à 88,8% contre 81,9%, dans les 7 jours suivant le test (26).

Une différence de résultat entre l'étude de Melchor et al (2018) et de Çekmez et al (2017), pour les tests PartoSure® et FNF, peut s'expliquer par la taille de la population qui très importante, respectivement, de 373 grossesses en moyenne contre 72. De plus, l'étude de Melchor et al (2018) avait des critères d'inclusion moins strictes, en ne tenant pas compte de la LC, à la différence de celle de Çekmez et al (2017) qui incluait des femmes avec une LC inférieure ou égale à 30 mm.

4.2.2.4. Intérêt du test Premaquick® et PartoSure®

Plus de 60 % des patientes présentant une MAP pendant leur grossesse, accouchent à terme (9).

La haute VPN du nouveau test Premaquick® dans les 7 et 14 jours suivant le test, pourrait permettre d'éviter une surmédicalisation, en identifiant les patientes présentant une MAP à bas risque, entraînant ainsi une diminution de la durée d'hospitalisation de ces dernières.

De plus, sa haute VPP dans les 7 et 14 jours suivant le test, pourrait permettre d'identifier les MAP à haut risque d'AP.

Ces hospitalisations ont de nombreux inconvénients :

- Médicaux, avec un risque thrombo-embolique augmenté et les éventuels effets secondaires des tocolytiques,
- Psychologiques, avec un stress augmenté et l'éloignement des proches,
- Economiques, avec le coût de l'hospitalisation,
- Logistiques, avec les services de grossesse à risque élevée où les MAP représentent la première cause d'hospitalisation (8), empêchant parfois de recevoir d'autres transferts in-utéro.

La haute VPN du nouveau test PartoSure® dans les 7 jours suivant le test, pourrait permettre d'éviter une surmédicalisation, en identifiant les patientes présentant une MAP à bas risque. Selon les études, les résultats divergent pour la VPP de PartoSure®, ne permettant pas son utilisation dans l'identification des patientes à haut risque d'AP, présentant une MAP.

La force des deux tests réside donc dans leur forte VPN. Un test négatif indique un risque très faible d'AP, dans les 7 et 14 jours pour Premaquick® et 7 jours pour PartoSure®. Ces marqueurs pourraient permettre de diminuer les transferts inutiles en maternité de type 3, le nombre et la durée d'hospitalisation, l'utilisation de traitements tocolytiques et les corticothérapies anténatales inutiles. Le but étant de réduire les coûts qu'entraînerait une hospitalisation trop longue, et non justifiée. En 2019, une journée d'hospitalisation pour MAP coûtait à la Sécurité Sociale 1083,17 euros (codage CPAM GHM 14Z16Z).

Le test Premaquick® a une force supplémentaire, sa VPP haute. Un test positif indique un risque élevé d'AP, dans les 7 et 14 jours suivant le test. Ce marqueur pourrait permettre d'augmenter et d'améliorer la prise en charge périnatale, ce qui pourrait

permettre de diminuer la morbidité et mortalité périnatales. En effet, un AP reste la première cause de décès chez l'enfant de moins de 5 ans (4).

Les deux tests peuvent être prélevés en présence d'infections urinaires, vaginales et de sperme, ce qui représente un attribut considérable, et permet de diminuer davantage le risque de faux positifs.

Le test PartoSure® peut également être prélevé en présence de sang et à la suite d'un examen vaginal, et peut être réalisé sans spéculum. Ceci lui confère des avantages supplémentaires par rapport à Premaquick® : en facilitant son utilisation dans les zones rurales ; et en le rendant interprétable chez une patiente transférée d'une maternité de type I ou I, qui a eu un examen vaginal au préalable.

4.2.3. Nouveau marqueur échographique : l'angle utéro-cervical

4.2.3.1. Description de l'AUC

L'AUC est calculé grâce à 2 mesures effectuées par une échographie endovaginale (27) :

- 1- Une première ligne droite est tracée de l'orifice interne à l'orifice externe du col, qu'il soit droit ou incurvé,
- 2- Une deuxième ligne est tracée pour délimiter le segment inférieur* (SI) de l'utérus. Ce rayon est tracé vers le SI antérieur de l'utérus, jusqu'à une distance permise par l'image préchargée. Idéalement, le second rayon atteint 3 cm jusqu'au SI pour permettre une mesure adéquate.

L'AUC correspond à l'angle entre ces deux lignes (ANNEXE XII, figure 1).

En présence d'un entonnoir à l'image (signe de Guseman), la première ligne est placée de la même manière que si la LC était mesurée. Puis, la deuxième ligne est placée tangentiellement sur le SI et est étendue vers la 1^{ère} ligne (ANNEXE XII, figure2).

4.2.3.2. Efficacité de l'AUC

L'étude de l'étude de Wagner et al (2021) a révélé que la mesure de l'AUC ne peut pas être utilisée, ni en première intention, ni comme marqueur supplémentaire, dans la prédiction des AP dans les 7 jours suivant la mesure chez une MAP. De plus, la mesure de l'AUC entraîne une variabilité intra-observateur et inter-observateur plus élevée, en comparaison avec la mesure de la LC (27).

4.2.3.3. Comparaison de l'AUC à la LC

Au sein de l'étude de Wagner et al (2021), une analyse de régression linéaire a été utilisée pour identifier les corrélations, entre la mesure de l'AUC et les caractéristiques maternelles et de la grossesse, ainsi que la LC et la présence d'un entonnoir, ou de boues intra-amniotiques. Seule la présence d'un entonnoir, a eu un impact significatif sur l'AUC ($p < 0,05$).

L'analyse de régression logistique multiple univariée et multivariée a montré que l'AP dans les 48h suivant l'admission dépendait seulement de l'âge gestationnel et de la LC ($p < 0,05$), de manière significative, et non de l'AUC ($p > 0,05$).

L'AUC n'est donc pas utile dans la prédiction des AP dans les 7 jours suivant le diagnostic de MAP (27).

En revanche, plusieurs autres études ont été menées chez des femmes ne présentant pas de MAP, au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse. Il a été montré qu'un

AUC plus large est associé à un AP avant 34 SA (28,29). De plus, l'AUC aurait eu de meilleurs résultats par rapport à la mesure la LC, dans prédiction d'un AP avant 34 SA (29). La mesure de l'AUC pourrait donc être utile dans la prédiction de l'AP avant 34 SA, en effectuant la mesure lors de l'échographie du 2^{ème} trimestre de grossesse, dans une population asymptomatique, avec un seuil de 105° (28,30).

4.2.4. Propositions

Au sein des études qui traitent les nouveaux biomarqueurs, Premaquick® et PartoSure®, le rapport coût-efficacité n'a pas été analysé. Ce sujet pourrait être plus approfondi et faire l'objet d'une recherche, permettant de faciliter l'incorporation des deux tests dans la pratique clinique, afin de rationaliser la prise en charge des patientes atteintes d'une MAP.

D'autres études devraient également être menées pour examiner la performance du test Premaquick® et du test PartoSure®, et évaluer la reproductibilité des résultats et obtenir des preuves concluantes.

Il serait intéressant de mener une étude prospective, comparant à la fois le test Premaquick®, le test PartoSure® et le test Actim®Partus, dans la prédiction d'un AP chez une MAP. A ce jour, aucune étude n'a été retrouvée faisant cette comparaison.

Un autre sujet de recherche serait intéressant : évaluer la performance de prédiction d'un AP du test Premaquick® en association avec la LC, chez une patiente présentant une MAP.

5. CONCLUSION

Etant la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse (8), la gestion d'une MAP est un enjeu de santé publique bidimensionnel : la réduction du taux de prématurité spontané en France, mais également la diminution de la durée de ces hospitalisations dans les maternités de type 3. En effet ces dernières, en plus d'être des maternités de proximité, sont aussi des pôles d'excellence en matière d'obstétrique et de néonatalogie.

L'utilisation d'un biomarqueur plus fiable, qui est associé à moins de résultats faussement positifs, et les options de traitement peuvent réduire les taux et les coûts des naissances prématurées, ainsi que le facteur stress infligé aux patientes.

Ce travail a permis d'apporter des réponses à la question de recherche posée et aux objectifs établis. Il s'agissait d'évaluer la validité intrinsèque des outils diagnostiques existants et d'identifier des nouveaux outils, permettant de prédire l'AP chez une patiente présentant une MAP à MI.

Une détection positive de la FNF permet de prédire, plus significativement, un AP dans les 7 jours par rapport à une LC inférieure à 25mm avant 37 SA. L'association de la FNF positive avec une LC inférieure à 25mm n'améliore pas la précision de la prédiction d'un AP dans les 7 jours. En revanche, elle permet d'identifier les femmes à risques d'un AP avant 34 SA.

La détection de la FNFq seule n'a pas montré son utilité dans la prédiction de l'AP chez les multipares présentant une MAP. A l'inverse, sa VPN élevée (96,8%) a permis d'identifier un groupe à faible risque d'AP, chez les nullipares présentant une MAP. L'association de la FNF avec la LC pour la nullipare, n'a pas amélioré de manière significative la précision du dépistage d'un AP.

La détection de la phGFBP-1, grâce au test Actim®Partus, est plus fiable que la FNF du fait de sa VPN élevée, 97,3% dans les 7 jours. Le test Actim®Partus pourrait être utilisé pour exclure le risque d'un AP avant 34 SA. En revanche, son association à une LC inférieure à 25mm, n'a pas augmenté sa capacité prédictive.

A ce jour, trois nouveaux marqueurs ont été trouvés (deux biomarqueurs et un marqueur échographique) :

- Le test Premaquick®, détectant l'IGFBP-1 native, l'IGFBP-1 totale et l'IL-6, est plus efficace que celle de la FNF du fait de sa VPN à 99% dans les 7 et 14 jours. Le test Premaquick® a également montré une VPP élevée, de 81% et 93%, dans les 7 et 14 jours respectivement. Le test Premaquick® serait une bonne alternative à la FNF au sein des pays à faible revenu.
- Le test PartoSure®, détectant la PAMG-1, a présenté une VPN élevée, allant de 93% à 98% dans les 7 jours, et de 97% dans les 14 jours. En revanche, une divergence a été retrouvée entre deux études. L'une a montré que le test PartoSure® était quatre fois plus fiable que le test FNF dans les 7 et 14 jours, alors que l'autre n'a pas montré de supériorité dans la prédiction de l'AP dans les 7 jours par rapport à la FNF.
- L'AUC n'a pas montré son utilité clinique pour le moment, dans la prédiction de l'AP dans les 7 jours suivant le diagnostic de la MAP.

En sachant qu'une hospitalisation prolongée ne modifie pas le terme de l'accouchement en cas de MAP stable, le test Premaquick® et le test PartoSure® pourraient être des outils supplémentaires, pour le diagnostic de MAP à MI, qui nous manquaient pour changer nos pratiques, et évoluer vers une prise en charge extrahospitalière d'une catégorie de MAP stabilisée.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Naissances prématurées [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2018 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique - Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes). 2016.
3. Blondel B, Gonzalez L, Raynaud P. Enquête nationale périnatale 2016. Les naissances et les établissements, situation et évolution depuis 2010 - Ministère des Solidarités et de la Santé. Salle de presse | Inserm. 2017.
4. Currie S. Recommandations de l'OMS sur les interventions visant à améliorer l'issue des naissances prématurées. août 2015;8.
5. Goffinet F, Kayem G. Diagnostic et pronostic de la menace d'accouchement prématuré à l'aide de l'examen clinique et de l'échographie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* nov 2002;31(SUP 7):22-34.
6. Legardeur H, Ray CL, Goffinet F, Kayem G. Menace d'accouchement prématuré. *EMC - Obstétrique Artic 5-076--10.* janv 2015;10(1):1-17.
7. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):442-51.
8. Goddet-Bete NS, Raynal P. Menace d'accouchement prématuré. *EMC - Médecine Urgence Artic 25-070-B-10.* mars 2016;11(1):1-9.
9. Tripathi R, Tyagi S, Mala YM, Singh N, Pandey NB, Yadav P. Comparison of rapid bedside tests for phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 and fetal fibronectin to predict preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;135(1):47-50.
10. Mauviel F, Peyronel C. Protocole obstétricale - Prise en charge de la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes et corticothérapie anténatale. *Réseau Méditerranée.* 2021;18.

11. Allaire O, Dancoisne A, Frigere L. Mesure de la longueur du canal cervical du col de l'utérus par échographie par voie vaginale : intérêt dans la prévision de l'accouchement de l'accouchement prématuré spontanée - Rapport d'évaluation technologique. Haute Aut Santé. juill 2010;80.
12. Verspyck E, Roman H, Marpeau L. Recommandations pour la pratique clinique - Marqueurs biochimiques de la menace d'accouchement prématuré (en dehors de l'infection). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2002;31(7):35-42.
13. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med. 5 sept 1991;325(10):669-74.
14. Medix Biochemica. Actim Partus Test - Instruction for use [Internet]. Alere international limited; 2015 [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.globalpointofcare.abbott/fr/product-details/actim-partus.html>
15. Medix Biochemica. Actim® Partus [Internet]. Actim Test. 2017 [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.actimtest.com/actim-partus/>
16. Salzmann M, Gaucherand P, Doret M. Hospitalisation prolongée ou retour à domicile des menaces d'accouchement prématuré : une étude avant-après. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2013;41(4):222-7.
17. Vendittelli F, Lachcar P. Menace d'accouchement prématuré, stress, soutien psychosocial et psychothérapie : revue de la littérature. Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 juin 2002;30(6):503-13.
18. Benoist G. Prédiction de l'accouchement prématuré chez les femmes symptomatiques (en situation de menace d'accouchement prématuré). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 déc 2016;45(10):1346-63.
19. Compan C, Rossi A, Piquier-Perret G, Delabaere A, Vendittelli F, Lemery D, et al. Prédiction de la prématurité en cas de menace d'accouchement prématuré : revue de la littérature. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 oct 2015;44(8):740-51.
20. Berthelot-Ricou A, Tur S, Guidicelli B, Capelle M, Gamberre M, Courbiere B. Étude pronostique du risque d'accouchement, des patientes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré, dans une maternité de niveau III. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 oct 2014;43(8):600-9.

21. Asiegbu AC, Eleje GU, Ibeneme EM, Onyegbule OA, Chukwu LC, Egwim AV, et al. Combined insulin-like growth factor binding protein-1/interleukin-6 (Premaquick) versus fetal fibronectin for predicting preterm delivery among women with preterm contractions. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;149(2):171-7.
22. Melchor JC, Navas H, Marcos M, Iza A, Diego MD, Rando D, et al. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):644-9.
23. Fuchs F, Houllier M, Leparco S, Guyot A, Senat MV, Fernandez H. Performance of cervical pHIGFBP-1 test alone or combined with short cervical length to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Sci Rep.* 7 sept 2017;7:10856.
24. Jun SY, Lee JY, Kim HM, Kim MJ, Cha HH, Seong WJ. Evaluation of the effectiveness of foetal fibronectin as a predictor of preterm birth in symptomatic preterm labour women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 11 juill 2019;19:241.
25. Levine LD, Downes KL, Romero JA, Pappas H, Elovitz MA. Quantitative fetal fibronectin and cervical length in symptomatic women: results from a prospective blinded cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* nov 2019;32(22):3792-800.
26. Çekmez Y, Kiran G, Haberal ET, Dizdar M. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 26 juill 2017;17:246.
27. Wagner P, Schlechtendahl J, Hoopmann M, Prodan N, Abele H, Kagan KO. Measurement of the uterocervical angle for the prediction of preterm birth in symptomatic women. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(3):663-9.
28. Daskalakis G, Theodora M, Antsaklis P, Sindos M, Grigoriadis T, Antsaklis A, et al. Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature. *BioMed Res Int.* 26 déc 2018;2018:7.
29. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2016;215(3).

30. Sochacki-Wójcicka N, Wojcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):377-8.

7. ANNEXES

ANNEXE I : Facteurs de risque d'AP et niveau de risque (6)

	Relation avec l'AP	RR ou OR ^a
Facteurs de risque individuels, socioéconomiques et comportementaux		
Origine géographique Afrique subsaharienne	Oui	1-2
Célibat	Oui	1-2
Très bas niveau socioéconomique	Oui	1-2
Tabac	Oui	1-2
Mauvais suivi prénatal	Probable	1-3
Drogues	Probable	1-2
Âge > 35 ans	Discuté	
Prise de poids maternelle	Non	
Alcool	Non	
Caféine	Non	
Emploi avec activité physique	Discuté	
Faible poids maternel avant la grossesse	Discuté	
Petite taille	Discuté	
Stress	Probable	1-2
Antécédents		
FIV	Oui	1-2
AP	Oui	2-4
Avortement spontané tardif	Oui	2-6 ^b
Exposition in utero au Distilbène [®]	Oui	2-5
Malformation utérine et cervicale	Oui	2-4
Parité	Non	
Intervalle court entre deux dernières grossesses	Oui	1-2
Antécédents familiaux	Non, discutée	
Facteurs de la grossesse en cours		
FIV	Oui	1-2
Anomalies placentaires (placenta praevia)	Oui	4-6
Métrorragies	Oui	3-4
Grossesse multiple	Oui	4-10
Infections urogénitales	Oui	1-3
Rapports sexuels en cours de grossesse	Non	

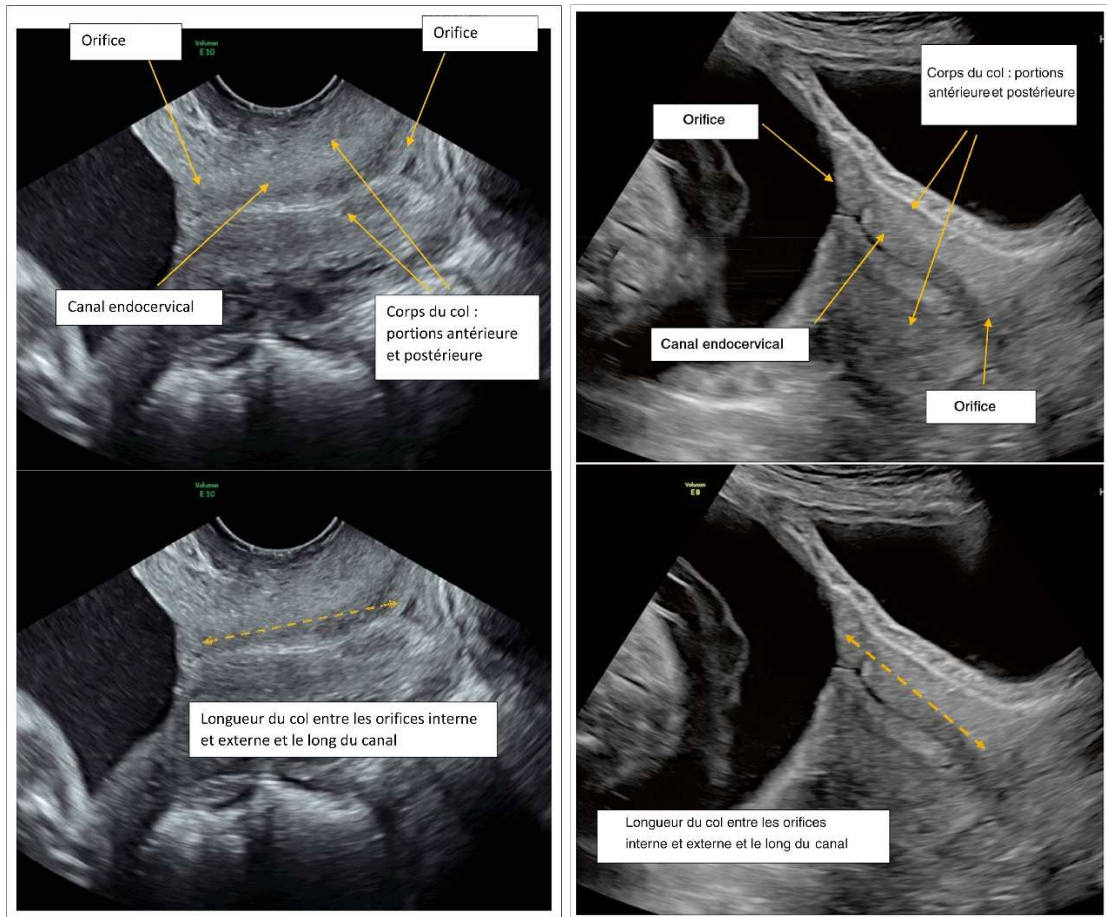
RR : risque relatif; OR : odd ratio ; FIV : fécondation in vitro.

^a Les niveaux de risque sont indiqués à titre indicatif en fonction des résultats des études citées.

^b En fonction du nombre d'antécédents.

ANNEXE II : Longueur de cervical

(Source : Journal d'Obstétrique et Gynécologie du Canada. Directive clinique de la SOGC. 1 novembre 2020)



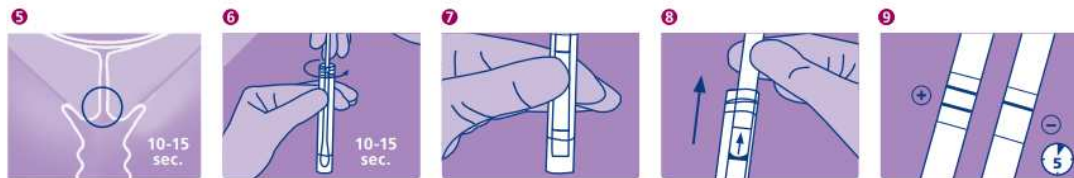
ANNEXE III : Notice d'utilisation du test Actim®Partus

(Source : Laboratoire MEDIX BIOCHEMICA)

Structure of dipstick



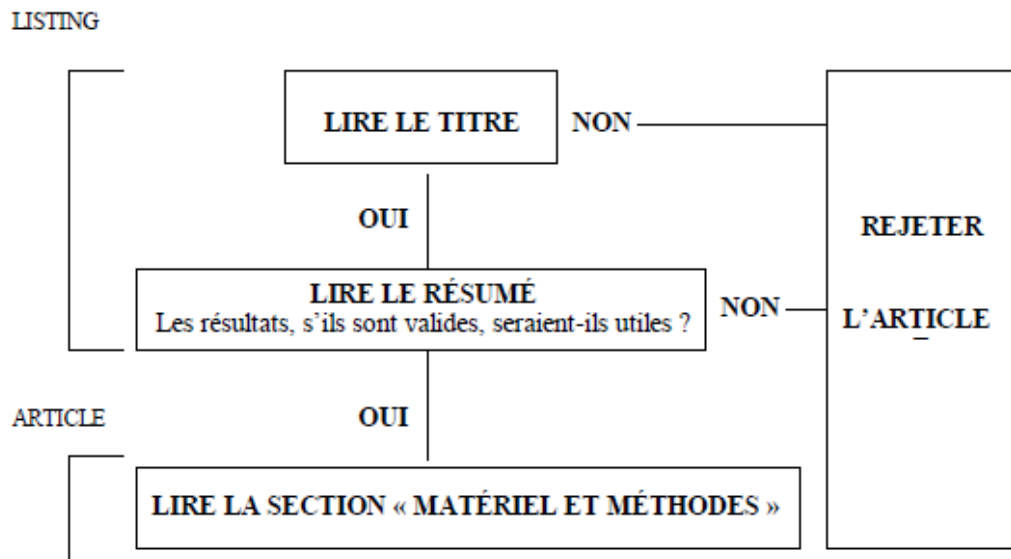
Test procedure and results



ANNEXE IV : Grille de sélection d'article de l'ANAES, les premières étapes de la sélection d'un article médical

(Source : ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.

Janvier 2000)



ANNEXE V : Grille de lecture d'un article diagnostique de l'ANAES avec un item supprimé

(Source : ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000)

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DIAGNOSTIQUE.

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le test étudié est comparé à un test de référence fiable et valide, déterminé <i>a priori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La méthode de sélection des patients est décrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le terme « normal » est défini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Analyse des résultats			
• Les résultats sont analysés en aveugle quand c'est possible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées ou calculables (sensibilité, spécificité)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. L'utilité clinique du test est recherchée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

ANNEXE VI : Niveau de preuve scientifique

(Source : ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.

Janvier 2000)

Niveau 1

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- Analyse de décision basée sur des études bien menées

Niveau 2

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- Études comparatives non randomisées bien menées
- Études de cohorte

Niveau 3

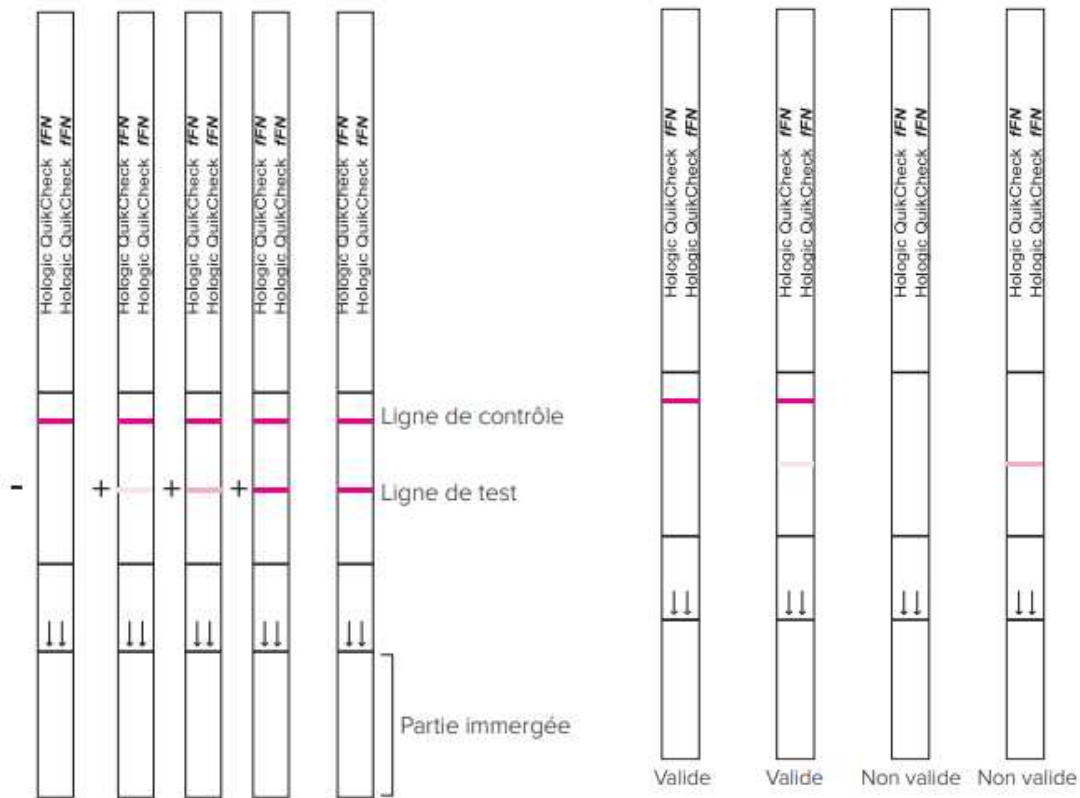
- Études cas-témoin

Niveau 4

- Études comparatives comportant des biais importants
- Études rétrospectives
- Séries de cas
- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

ANNEXE VII : Interprétation du Kit de test QuikCheck fFN™

(Source : laboratoire HOLOGIC®)



ANNEXE VIII : Test Rapide fFN

(Source : laboratoire ENCODE)



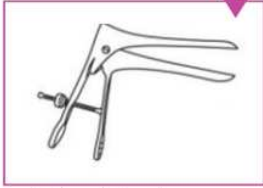
2 barres = test positif

1 barre = test négatif

ANNEXE IX : Notice d'utilisation et interprétation du test Premaquick®

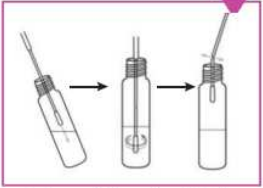
(Source : laboratoire BIOSYNEX)

Procédure



1

Prélever l'échantillon avant le toucher vaginal à l'aide de l'écouvillon fourni.



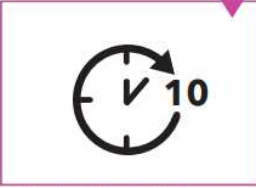
2

Préparer l'échantillon à l'aide du matériel fourni.



3

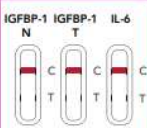
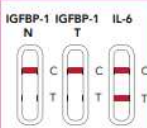
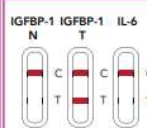
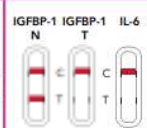
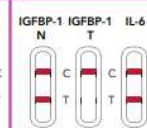
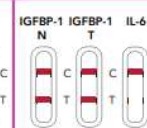
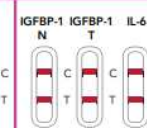
Déposer 3 gouttes d'échantillon dilué dans chaque puits de la cassette.



4

Lire le résultat à 10 minutes.

Interprétation

Score total						
0	1	2	3	4	5	6
						
Score ≤ 1 TEST NEGATIF		Score ≥ 2 TEST POSITIF				
Faible probabilité d'accouchement dans les 7 à 14 jours		Forte probabilité d'accouchement dans les 7 à 14 jours				
VPN* = 98%	VPN* = 97%	VPP* = 83%			VPP* = 96%	

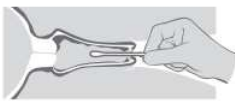
ANNEXE X : Notice d'utilisation du test PartoSure®

(Source : Parsagen Diagnostics, Inc. 2015)

Test Procedure

PAMG-1 TEST REFERENCE GUIDE

1 Insert tip of sterile swab into vagina, 5-7cm, for 30 seconds (**speculum exam optional**).



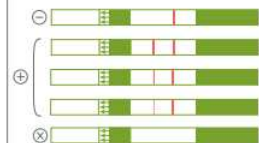
2 Place swab into vial and rotate swab in solvent for 30 seconds. Discard swab.



3 Insert white end of test strip into vial with solvent. Remove after appearance of two lines or at 5 minutes. Do not read after 10 minutes from insertion into vial.



4 Extract test strip from vial. Observe and record results.



See "**Reading the Results**" for interpretation details.

ANNEXE XI : Tableau comparatif Premaquick® vs FNF et PartoSure® vs FNF
vs LC

Etude	Pays	Année	N	Prévalence de l'AP	Test	VPP	VPN	LR+	LR-
<i>AP dans les 7 jours suivant le test</i>									
Asiegbu et al ⁽²¹⁾	Nigéria	2020	175	20%	Premaquick®	81%	99%	17	0,06
					FNF	73%	88%	11	0,6
Melchor et al ⁽²²⁾	Espagne	2018	367	3,3%	PartoSure®	35%*	98%**	16	0,5
			378	2,6%	FNF	8%*	98%**	3	0,8
Çekmez et al ⁽²⁶⁾	Turquie	2017	72	20,8%	PartoSure®	73%	93%	10	0,3
					FNF	82% ^a	91% ^a	13	0,3
					LC	64% ^{bc}	86% ^{bc}	6	0,5
<i>AP dans les 14 jours suivant le test</i>									
Asiegbu et al ⁽²¹⁾	Nigéria	2020	175	23%	Premaquick®	93%**	99%*	43	0,05
					FNF	91%**	87%*	33	0,5
Melchor et al ⁽²²⁾	Espagne	2018	367	4,6%	PartoSure®	41%*	97%**	14	0,6
			378	3,2%	FNF	8%*	97%**	2,6	0,8

* Différence statistiquement significative, $p < 0,05$

** Différence non statistiquement significative, $p > 0,05$

^a PartoSure® vs FNF, $p > 0,05$

^b PartoSure® vs LC < 25mm, $p < 0,05$

^c FNF vs LC < 25mm, $p < 0,05$

ANNEXE XII : Mesure de l'angle utéro-cervical

(Source : étude de Wagner et al (2021))

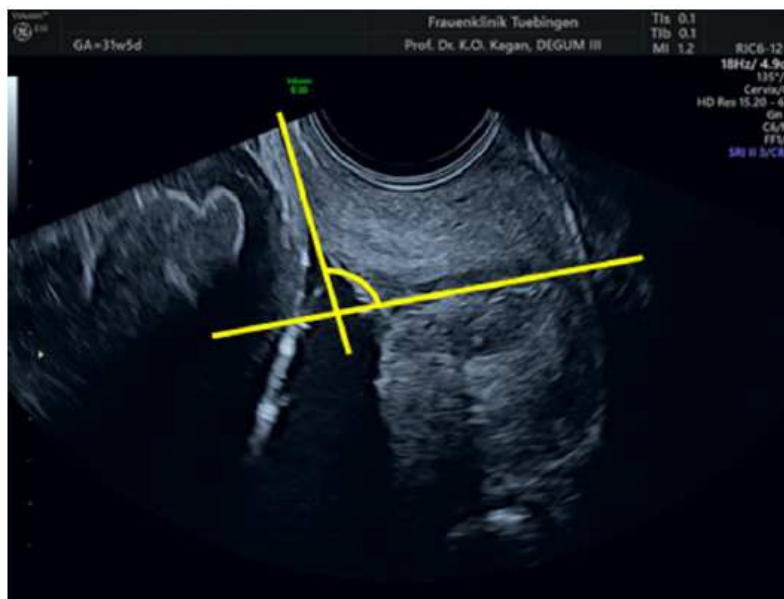


Figure 1 : Chez une femme avec une LC de 22 mm

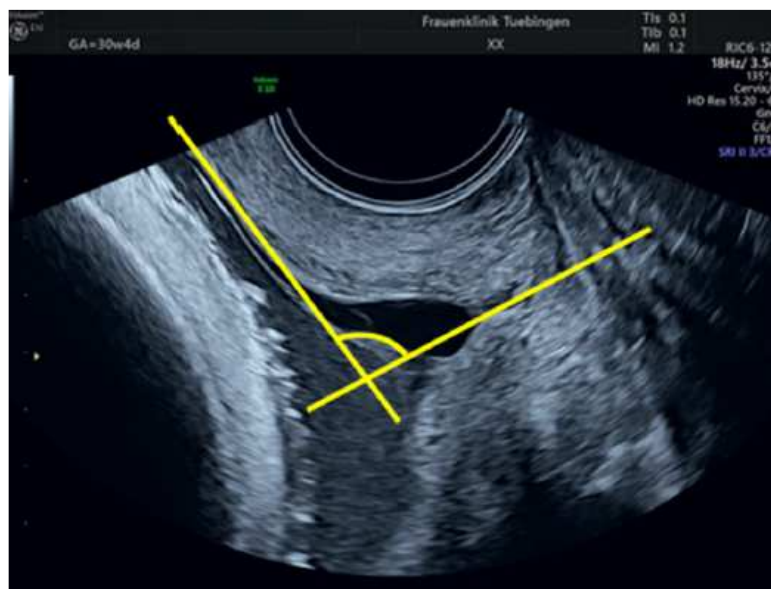


Figure 2 : Chez une femme avec une LC de 10 mm et un entonnoir

8. GLOSSAIRE

Actim®Partus Test détectant la pHIGFBP-1 dans le fluide cervicale

AG Age gestationnel

ANAES Agence National d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé

AP Accouchement prématuré

ATCD Antécédent

AUC Angle utéro-cervical

CU Contractions utérines

FNF Fibronectine foétale (quantitative)

HRP Hématome rétro placentaire

IL-6 Interleukine 6

LC Longueur cervicale

LR Likelihood ratio = Rapport de vraisemblance :

Les rapports de vraisemblance estiment le rapport entre la probabilité d'avoir un test positif/négatif chez les sujets malades et celle d'avoir un test positif/négatif chez les sujets non malades. Il quantifie le gain diagnostique d'un test. Un LR de 1 suggère que la probabilité post-test est exactement la même que la probabilité pré-test. Le test n'a alors aucun intérêt dans la progression diagnostique, et l'incertitude diagnostique reste la même avant et après la réalisation du test. Plus le LR s'éloigne de 1, plus le test est efficace.

LR- Likelihood ratio négatif : $(1 - \text{Sensibilité}) / (\text{Spécificité})$

Un LR- inférieur à 1 rend la maladie moins probable en présence d'un test négatif. La maladie sera d'autant moins probable que le LR- est petit. La probabilité de retrouver un test négatif chez les sujets non malades est LR- plus élevée que chez les sujets malades ($\text{LR} < 0,1 = \text{prédiction solide}$)

LR+	Likelihood ratio positif : (Sensibilité) / (1-Spécificité) Un LR+ supérieur à 1 rend la maladie plus probable en présence d'un test positif. La maladie sera d'autant plus probable que le LR+ est grand. La probabilité de retrouver un test positif est LR+ plus élevée chez les sujets malades que chez les sujets non malades (LR > 10 = prédiction solide)
MAP	Menace d'accouchement prématuré
MFIU	Mort fœtale in utéro
MI	Membranes intactes
mm	Millimètre(s)
MTR	Métrorragie
N	Taille de la population
NP	Niveau de preuve
p	p value = Différence statistiquement significative $p < 0,05$
PAMG-1	Alpha-microglobuline-1 placentaire
PartoSure®	Test détectant la PAMG-1 dans le fluide cervico-vaginale
PE	Prééclampsie
phIGFBP-1	Insulin-like growth factor-binding protein 1 = Protéine-1 de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline phosphorylée
Premaquick®	Triple test combiné détectant : IGFBP-1 native + IGFBP-1 totale + IL-6 dans le fluide cervico-vaginale
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhée
Se	Sensibilité : (Vrais positifs) / (Vrais positifs + Faux négatifs) Fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades (ici AP)

- SI Segment inférieur = zone amincie de l'utérus gravide qui se forme à partir de l'isthme utérin au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse. Il est situé entre le corps et le col de l'utérus.
- Sp Spécificité : $(\text{Vrais négatifs}) / (\text{Vrais négatifs} + \text{Faux positifs})$
Fréquence avec laquelle le test est négatif chez les sujets non malades (ici pas AP)
- VPN Valeur prédictive négative : $(\text{Vrais négatifs}) / (\text{Vrais négatifs} + \text{Faux négatifs})$
C'est la probabilité que la maladie ne soit pas présente (ici pas AP) lorsque le test est positif
- VPP Valeur prédictive positive : $(\text{Vrais positifs}) / (\text{Vrais positifs} + \text{Faux positifs})$
C'est la probabilité que la maladie soit présente (ici AP) lorsque le test est positif

9. TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION A L'ETUDE	1
2. MATERIELS ET METHODES	6
3. RESULTATS	9
3.1. Caractéristiques des articles analysés	9
3.2. Résultats des articles analysés	10
3.2.1. Articles comparant des marqueurs biochimiques à la fibronectine fœtale ..	10
3.2.2. Articles comparant des marqueurs biochimiques à la longueur cervicale ...	14
3.2.3. Article comparant un marqueur échographique à la longueur cervicale	19
4. ANALYSE ET DISCUSSION	21
4.1. Validité interne de l'étude	21
4.1.1. Limites	21
4.1.2. Biais	22
4.1.3. Niveau de preuve des articles sélectionnés	23
4.2. Discussion	23
4.2.1. pHIGFBP-1, FNF et longueur cervicale	23
4.2.1.1. Efficacité des tests	23
4.2.1.2. Coût et intérêt des tests	26
4.2.2. Nouveaux marqueurs biochimiques	27
4.2.2.1. Test Premaquick®	27
4.2.2.1.1. Mode d'utilisation et coût	27
4.2.2.1.2. Efficacité du test	27
4.2.2.2. Test PartoSure®	28
4.2.2.2.1. Mode d'utilisation	28

4.2.2.2.2. Efficacité du test	29
4.2.2.3. Comparaison Premaquick® et PartoSure® à la FNF et la longueur cervicale	30
4.2.2.3.1. Premaquick® et FNF	30
4.2.2.3.2. PartoSure®, FNF et Longueur cervicale	30
4.2.2.4. Intérêt du test Premaquick® et PartoSure®	31
4.2.3. Nouveau marqueur échographique : l'angle utéro-cervical	33
4.2.3.1. Description de l'AUC	33
4.2.3.2. Efficacité de l'AUC	34
4.2.3.3. Comparaison de l'AUC à la LC	34
4.2.4. Propositions	35
5. CONCLUSION	36
6. BIBLIOGRAPHIE	38
7. ANNEXES	42
ANNEXE I : Facteurs de risques d'AP et niveau de risque	42
ANNEXE II : Longueur cervical	43
ANNEXE III : Notice d'utilisation du test Actim®Partus	44
ANNEXE IV : Grille de sélection d'article de l'ANAES, les premières étapes de la sélection d'un article médical	45
ANNEXE V : Grille de lecture d'un article diagnostique de l'ANAES avec un item supprimé	46
ANNEXE VI : Niveau de preuve scientifique	47
ANNEXE VII : Interprétation du Kit de test QuikCheck fFN™	48
ANNEXE VIII : Test Rapide Ffn	49
ANNEXE IX : Notice d'utilisation et interprétation du test Premaquick®	50

ANNEXE X : Notice d'utilisation du test PartoSure®	51
ANNEXE XI : Tableau comparatif Premaquick® vs FNF et PartoSure® vs FNF vs LC	52
ANNEXE XII : Mesure de l'angle utéro-cervical	53
8. GLOSSAIRE ET LEXIQUE DES ABBREVIATIONS	54
9. TABLE DES MATIERES	57

RESUME

Objectif : Evaluer la validité intrinsèque des outils diagnostiques permettant de prédire un AP spontané dans un contexte de menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes (MI) et identifier de nouveaux outils diagnostiques permettant de prédire un AP spontané dans un contexte de MAP à MI depuis 2013.

Matériels et méthodes : Etude bibliographique des articles en langues françaises et anglaises, publiés de 2013 à 2021, incluant exclusivement des grossesses singletons présentant une MAP à MI. L'étude a été réalisée grâce à la base de données scientifiques PubMed.

Résultats : Une fibronectine foétale (FNF) positive permet de prédire, plus significativement, un AP dans les 7 jours par rapport à une longueur cervicale (LC) < 25mm. L'association des deux permet d'identifier les femmes à risques d'un AP avant 34 SA. La valeur prédictive négative (VPN) élevée (96,8%) de la FNF quantitative permet d'identifier un groupe à faible risque d'AP, chez les nullipares. Le test Actim®Partus est plus efficace que la FNF du fait de sa VPN à 97,3% dans les 7 jours. L'association avec une LC < 25mm n'a pas augmenté sa capacité prédictive. Le nouveau test Premaquick® est plus efficace que la FNF du fait de sa VPN à 99% dans les 7 et 14 jours. Il présente une valeur prédictive positive (VPP) élevée dans les 7 et 14 jours suivant le test, respectivement 81 et 93%. Le nouveau test PartoSure® a une VPN élevée, allant de 93 à 98% dans les 7 jours, et de 97% dans les 14 jours. Une divergence en fonction des études a été trouvée concernant sa VPP. L'angle utéro-cervical, un nouveau marqueur échographique, n'a pas montré son utilité clinique dans la prédiction d'un AP dans les 7 jours.

Conclusion : En sachant qu'une hospitalisation prolongée ne modifie pas le terme de l'accouchement en cas de MAP stable, le test Premaquick® et le test PartoSure® pourraient être des outils supplémentaires, pour le diagnostic de MAP à MI, qui nous manquaient pour changer nos pratiques, et évoluer vers une prise en charge extrahospitalière d'une catégorie de MAP stabilisée. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots-clés : Facteur de prédiction du marqueur prématuré, naissance prématurée

ABSTRACT

Objective : To assess the intrinsic validity of diagnostic tools for predicting spontaneous preterm delivery (PD) in the context of threatened preterm birth (TPB) with intact membranes (IM) and to identify new diagnostic tools for predicting spontaneous PD in the context of TPB with IM since 2013.

Materials and methods : Bibliographic study of articles in French and English, published from 2013 to 2021, including exclusively singleton pregnancies with a TPB with IM. The study was conducted using the PubMed scientific database.

Results : A positive fetal fibronectin (FFN) is more significantly predictive of PB within 7 days compared to a cervical length (CL) < 25mm. The combination of the two allows the identification of women at risk of PD before 34 weeks' gestation. The high negative predictive value (NPV) (96.8%) of quantitative FFN allows the identification of a low risk group for PD in nulliparous women. The Actim®Partus test is more effective than FFN due to its 97.3% NPV within 7 days. The combination with a CL < 25mm did not increase its predictive capacity. The new Premaquick® test is more effective than FFN due to its 99% NPV at 7 and 14 days. It has a high positive predictive value (PPV) within 7 and 14 days of testing, 81 and 93% respectively. The new PartoSure® test has a high NPV, ranging from 93-98% within 7 days, and 97% within 14 days. A discrepancy between studies was found regarding its PPV. The utero-cervical angle, a new ultrasound marker, has not been shown to be clinically useful in predicting PD within 7 days.

Conclusion : Knowing that prolonged hospitalisation does not alter the term of delivery in the case of a stable TPB, the Premaquick® test and the PartoSure® test could be additional tools for the diagnosis of a TPB with IM, which we have been lacking in order to change our practices and move towards out-of-hospital management of a stabilised category of TPB. Further studies are needed to confirm these results.

Keywords : Factor of prediction of premature marker, premature birth