

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-91

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

par

Madame Emilie MARIE
Née le 15/05/1988 à Vire

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2018

Etude prospective multicentrique évaluant l'intérêt d'un prélèvement vaginal à la recherche de PAMG-1 (Partosure®) chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré : mise en place du protocole Maposure.

Président : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Vincent DOCHEZ

Remerciements

Au Président du jury

Monsieur le Professeur Norbert WINER

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et je vous remercie de la confiance que vous m'accordez en m'accueillant au sein de l'équipe du CHU. Merci pour votre disponibilité, écoute, ainsi que votre pédagogie tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Au Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Vincent DOCHEZ

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Merci Vincent, d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, et d'avoir su me guider tout au long de la création du protocole et de la rédaction de la thèse. Merci pour ton soutien moral. Tu as un optimisme à toute épreuve ! Tu as su me rassurer dans mes moments de doutes et m'encourager afin que je garde le sourire. Ce projet n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien et ton aide. Merci.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir labellisé le protocole par l'intermédiaire du CIC. En tant que chef de service de pédiatrie votre regard sur le sujet m'est essentiel.

Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Je vous remercie de votre présence aujourd'hui. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse. Votre implication dans la recherche et votre qualité de responsable de l'unité de réanimation et de médecine néonatale représente un atout majeur pour juger ce travail.

Madame le Docteur Emilie MISBERT

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ce fut avec plaisir que j'ai partagé ces quelques années d'internat avec toi, puis de t'avoir comme chef. Merci pour ton soutien et pour la confiance que tu m'accordes dans mon projet futur de post-internat.

A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse

Unités de Recherche Clinique

Je tenais également à remercier les équipes de recherche clinique, que ce soit celle de la Roche sur Yon avec notamment madame Pelerin et madame Charrier, ou celle de Nantes, avec Anne, Virginie et Marion. Merci les filles, vous faites une super équipe, là-bas dans votre bureau du bout du monde ! Votre aide a été primordiale. Merci pour votre soutien dans la création et la mise en place de cette étude ! Merci pour votre accueil (et vos cafés !) à chaque fois que je monte vous voir !

Merci à madame Banon puis madame Lamoureux, de m'avoir guidé et soutenu dans la réalisation de la lettre d'intention pour l'appel d'offre interne afin de financer cette étude.

Merci à monsieur Riche Valery-Pierre, pour votre aide sur la partie médico-économique et pour l'ensemble de vos explications.

Un grand merci également à madame Le Thuaut Aurélie qui a réalisé les statistiques de cette thèse.

A toutes les équipes présentes durant ces nombreuses années

A l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHU de Nantes : Pr Lopes, Pr Ploteau, Dr Vaucel, Dr Darnis, Dr Riteau, Dr Le Vaillant, Dr Caroit, Dr Bouquin, Dr Esbelin, Dr Dochez, Dr Lechartier, Dr Ducellier, Dr Wylomanski, Dr Petit.

Merci aux différents PH, chefs de clinique et assistants, pour l'ensemble de vos conseils tout au long de ma formation et de m'avoir fait confiance au cours de ces années. Etant chat noir je le sais, vous m'avez détestée plus d'une fois lors des gardes !!

Merci à mes chers collègues internes, certains devenus chef depuis ces années, pour toutes ces nuits passées ensemble pendant les gardes, à courir à droite, à gauche ! Vous êtes une super équipe, l'ambiance est géniale et surtout vous n'êtes jamais les derniers pour sortir faire la fête ! Et surtout un grand merci, pour votre collaboration dans les inclusions MAPOSURE ! Aux sages-femmes, infirmières, puéricultrices et aide soignantes. Merci à toutes pour votre gentillesse et bonne humeur !

A l'équipe de PMA du CHU de Nantes : Pr Barrière, Dr Fréour, Dr Leperlier, Dr Bancquart, Dr Lefebvre, Dr Mirallié, Dr Colombel, Dr Reignier, Dr Dubourdieu, Dr Simorre, Dr Frick, Dr Joly. Les sages-femmes : Sylvie, Agnès, Virginie et Florence. Les secrétaires : Michelle, Sonia, Aurélie, Stéphanie, Bernie. Sans oublier l'équipe du labo dont Audrey et Elodie. Petite pensée pour Estelle et Karen, qui m'ont supportée ce dernier semestre.

Merci pour votre accueil et votre bonne humeur. J'ai appris énormément à vos côtés durant ces deux semestres. Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre équipe et de la confiance que vous me portez.

A l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHD de la Roche sur Yon : Dr Ducarme, Dr Frayssinet, Dr Soubeyran, Dr Buge, Dr De Blay, Dr Spilmann, Dr Bonnenfant, Dr Tostivint.

Merci pour votre enseignement et votre joie de vivre durant ces deux semestres. J'ai énormément appris à vos côtés, aussi bien en obstétrique qu'en gynécologie.

Merci au Docteur Ducarme, d'avoir accepté de participer à l'étude MAPOSURE et de m'avoir soutenu pour permettre sa réalisation.

A l'équipe de gynécologie-obstétrique du CH de Saint Nazaire : Dr Evrard, Dr Laurent, Dr Randet, Dr Drevet, Dr Safwan, Dr Allio, Dr Renou, Dr Trochet, Dr Gaudin, Dr Darcel

Merci pour votre patience et pédagogie au cours de ce stage. Merci à Nadine pour les fous rire lors des gardes et les blocs toujours pratiqués dans la bonne humeur. Petit souvenir inoubliable avec Dr Trochet lors d'une garde spécial « L'amour est dans le pré » !

A l'équipe du centre René Gauducheau : Pr Classe, Dr Jaffre, Dr Dravet, Dr Brillaud, Dr Loaec, Dr Renaudeau, Dr Dumont, Dr Thibaudeau.

Merci Isabelle pour ton écoute tout au long du semestre, pour tes nombreux conseils et ton aide pour la rédaction du mémoire de DES. Emilie, désolé pour ma poisse légendaire, qui nous a fait réopérer à multiples reprises tous les patients du service pendant nos astreintes !! Je me souviens de la joie sur ton visage le jour où le semestre s'est terminé !! Merci Dr Dravet, j'ai aimé apprendre à vos côtés et apprécié votre humour. C'était un plaisir de travailler avec vous ! Ce n'est pas à tous les semestres que l'on a le droit à un burger de départ !! Merci à tous pour votre accueil et votre pédagogie, c'était un super stage. Une petite pensée pour mes collègues, Marie Mé et Ugo, avec qui je formais la super équipe des 3 frères !!! Que de bons souvenirs !

A mes amis

A mes petits caennais, merci pour toutes ces années passées ensemble depuis la P2. Merci à Toub, Soso et Alain (et le petit Léon), Elo et Sami, Mathou, Rayou, Max et Caro (et la petite Faustine !), Avran et Juju, Carpet et Marie, Hélène... Que de souvenirs depuis toutes ces années !! Pourvu que cela continue encore longtemps ...

Aux Luçonnais, merci d'être là. Merci à Max et Constance (et le petit Marius), Dédé et Alex, Erwann et Camille, Amandine et Antoine pour toutes ces soirées passées ensemble et votre soutien au cours de ces années. Sans oublier les week-ends molky, spike ball, vélo et les fameuses mouclades à Noirmoutier.... !

Anne So et Oliv (et la petite Raph !), que de soirées foot pour les gars et radio potins pour les filles ! Merci à toi ma poulette d'avoir été plus qu'une collègue au cours de cet internat. Tu es une amie géniale, je suis ravie de t'avoir auprès de moi, maintenant et pour les nombreuses années à venir. Ta gentillesse et ton calme me surprendront toujours. Tu as été d'un grand soutien durant tout cet internat. Un grand merci.

Aux Nantais, Clémence et Robin, Elo et Sami, merci pour toutes ces soirées apéro, barbecue, crêpes et raclette qui m'ont aidée à passer ces 5 années d'internat avec douceur ! Sans oublier la pêche à la coque sur l'île de Ré !!

A mes petits mauriciens, Eloïse et Guy, merci d'avoir partagé tous ces bons moments pendant ces années. Que de souvenirs avec vous à Maurice. Merci pour votre bonne humeur permanente et votre gentillesse.

A ma famille

Merci d'avoir été présent durant toutes ces années.

Papa, ça n'a pas eu être facile d'avoir trois filles. Les « sœurs Marie », une vraie tornade ! Tu as suivi pas à pas ma progression en tant qu'étudiante, externe et enfin interne. Ça n'a pas toujours été évident de tout comprendre dans ma formation !! On se voit peu, mais on tient l'un à l'autre. Merci d'être là.

A mes sœurs, Aurélie et Cécile. Merci d'avoir été à mes côtés toutes ces années. Sans vous je n'aurais sûrement pas tenu. Vous êtes ce que j'ai de plus cher. Votre soutien est très important. Notre complicité est notre force. On est et on restera les « sœurs Marie ».

A Noah, Loan et Eden mes neveux, nièce et filleul. Vous êtes mes petits rayons de soleil. Toujours prêt à faire tout et n'importe quoi avec tata. Quel bonheur de vous voir à chaque fois. Je serai toujours là pour vous.

A mes beaux-frères, jamais les derniers pour trinquer autour d'un verre ! Merci de m'avoir supportée toutes ces années !

A mes oncles et tantes, ainsi que cousins, cousines, papi et mamie Solange. Vous, qui vous demandez quand est ce que je vais enfin terminer !! Bonne nouvelle, ce jour approche ! Merci pour cette super famille !!

A tatie Nicole et tonton Michel, merci d'avoir toujours été là depuis que je suis toute petite. Je garde en souvenir ces expéditions à la plage entre cousins, les repas de famille, les Noël passés ensemble. Merci tout simplement, pour votre présence au quotidien pour l'ensemble de la famille.

A papi et mamie nounou. Encore un diplôme me diriez-vous !! Que de bons souvenirs chez vous lors des vacances avec les cousins. Ma petite mamie, on t'en a fait voir de toutes les couleurs. Merci pour ta gentillesse et ta douceur. Vous avez toujours été présents. Merci.

A ma belle-famille, que de bons souvenirs partagés avec vous ! Les repas sont toujours des supers moments, avec beaucoup de bonne humeur, de blagues et de plats copieux !! Parfois un peu trop, surtout quand je ne sais pas m'arrêter !! N'est-ce pas Gérard et Sylvie...

Un grand merci à Gilles et Sylvie. Merci pour votre présence tout au long de ces années, votre gentillesse, votre soutien, sans oublier tous ces bons petits plats ! Merci de m'avoir pris sous votre aile.

A mon chéri, mon Nono, merci pour l'amour que tu me portes depuis toutes ces années. Tu représentes tant pour moi. Tu es mon amour, mon bonheur. Je t'aime.

A toi ma petite maman, mon ange gardien. Tu as toujours été auprès de moi, je pense à toi sans cesse. Si je suis qui je suis, c'est grâce à toi. Tu es tout pour moi, tu me manques. J'espère que tu es fière, je te dédie ce travail. Je t'aime, tu seras toujours avec moi.

Table des matières

<i>Table des tableaux, figures et annexes</i>	<i>9</i>
<i>Liste des abréviations.....</i>	<i>10</i>
<i>1. Introduction.....</i>	<i>11</i>
<i>1.1. La menace d'accouchement prématuré</i>	<i>11</i>
<i>1.1.1. Généralités.....</i>	<i>11</i>
<i>1.1.2. Morbidité néonatale.....</i>	<i>11</i>
<i>1.2. Prise en charge des menaces d'accouchement prématuré</i>	<i>12</i>
<i>1.3. Corticothérapie anténatale.....</i>	<i>14</i>
<i>1.4. Diagnostic de la menace d'accouchement prématuré</i>	<i>16</i>
<i>1.4.1. L'échographie du col</i>	<i>16</i>
<i>1.4.2. Les marqueurs biochimiques.....</i>	<i>18</i>
<i>1.4.2.1. La fibronectine foetale</i>	<i>18</i>
<i>1.4.2.2. La phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (phIGFBP-1) ...</i>	<i>19</i>
<i>1.4.2.3. La Placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1)</i>	<i>20</i>
<i>2. Matériel et méthode du protocole MAPOSURE.....</i>	<i>24</i>
<i>2.1. Type d'étude.....</i>	<i>24</i>
<i>2.2. Objectif principal et critère de jugement principal.....</i>	<i>24</i>
<i>2.3. Objectifs secondaires et critères d'évaluation secondaires</i>	<i>25</i>
<i>2.4. Analyse statistique.....</i>	<i>27</i>
<i>2.4.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires</i>	<i>27</i>
<i>2.4.2. Méthodes statistiques.....</i>	<i>28</i>
<i>2.4.3. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées, non valides ..</i>	<i>29</i>
<i>2.4.4. Analyses medico-économiques.....</i>	<i>29</i>
<i>2.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion.....</i>	<i>30</i>
<i>2.6. Utilisation du test de détection de PAMG-1 Partosure®.....</i>	<i>32</i>
<i>2.7. Protocole MAPOSURE</i>	<i>34</i>
<i>2.7.1. Déroulement du protocole</i>	<i>34</i>
<i>2.7.2. Financement du protocole.....</i>	<i>36</i>
<i>2.7.3. Aspects réglementaires.....</i>	<i>36</i>
<i>3. Résultats.....</i>	<i>37</i>
<i>3.1. Caractéristiques de la population.....</i>	<i>37</i>
<i>3.2. Traitements mis en place au cours de l'hospitalisation.....</i>	<i>41</i>
<i>3.3. Hospitalisations et estimation des coûts engendrés.....</i>	<i>43</i>
<i>3.4. Transferts in utéro et estimation des coûts engendrés.....</i>	<i>44</i>
<i>3.5. Données obstétricales, néonatales et post-natales.....</i>	<i>45</i>

3.6.	<i>Caractéristiques des 26 patientes ayant accouché et des nouveau-nés</i>	48
3.7.	<i>Capacités diagnostiques du test Partosure®</i>	49
3.8.	<i>Délai entre la réalisation du test et l'accouchement</i>	53
3.9.	<i>Terme à l'accouchement selon l'âge gestationnel et la longueur du col à l'inclusion.</i>	54
4.	<i>Discussion</i>	55
4.1.	<i>Capacités diagnostiques du test</i>	55
4.1.1.	<i>Prédiction du risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours</i>	55
4.1.2.	<i>Prédiction du risque d'accouchement prématuré avant 34 SA et avant 37 SA.....</i>	56
4.2.	<i>Hospitalisation et traitements reçus</i>	57
4.3.	<i>Facteurs de risque de MAP.....</i>	59
4.4.	<i>Données obstétricales, néonatales et post-natales.....</i>	60
4.5.	<i>Données médico-économiques :.....</i>	61
4.6.	<i>Délai entre la réalisation du test et l'accouchement</i>	62
4.7.	<i>Revue de la littérature comparant les performances diagnostiques du test de détection PAMG-1 et des autres outils diagnostiques.....</i>	63
	<i>Conclusion</i>	67
	<i>Bibliographie</i>	68
	<i>Annexes</i>	74

Table des tableaux, figures et annexes

Table des tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques des 38 patientes de l'analyse intermédiaire

Tableau 2 : Antécédents obstétricaux des 38 patientes de l'analyse intermédiaire

Tableau 3 : Antécédent de menace d'accouchement prématuré

Tableau 4 : Traitements à visée fœtale administrés dans le cadre de la MAP

Tableau 5 : Traitements tocolytiques institués dans le cadre de la MAP

Tableau 6 : Types de transport et lieux d'origine des transferts in utéro

Tableau 7 : Données obstétricales des 26 accouchements

Tableau 8 : Données néonatales des 26 nouveau-nés

Tableau 9 : Données post-natales des 26 nouveau-nés

Tableau 10 : Caractéristiques des 26 patientes ayant accouché_

Tableau 11 : Capacités diagnostiques du test dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours

Tableau 12 : Capacités diagnostiques du test dans la prédiction d'un accouchement avant 37 SA

Tableau 13 : Capacités diagnostiques du test dans la prédiction d'un accouchement avant 34 SA

Tableau 14 : Evaluation des performances diagnostiques des tests PAMG-1 dans la prédiction d'un accouchement spontané prématuré dans les 7 et 14 jours : revue de la littérature

Tableau 15 : Délai entre la réalisation du test et l'accouchement, selon le résultat du test Partosure®

Tableau 16 : Terme à l'accouchement selon l'âge gestationnel et la longueur du col à l'inclusion

Table des figures :

Figure 1 : Test Amnisure®

Figure 2 : Utilisation du test Partosure®

Table des annexes :

Annexe 1 : Cahier d'observation (CRF) du protocole MAPOSURE

Annexe 2 : Lettre d'information remise aux patientes

Annexe 3 : Poster du protocole MAPOSURE

Liste des abréviations

ARCF	Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtale
BU	Bandelette Urinaire
CHD	Centre Hospitalier Départemental
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNGOF	Collège National de Gynécologie Obstétrique Français
CRF	Case Report Form (cahier observation)
CRP	C Reactive Protein
DIM	Département d'Information Médicale
ECBU	Examen Cyto-Bactériologique des Urines
ERCF	Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal
IMC	Indice de Masse Corporel
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
MAP	Menace d'Accouchement Prématuro
NFS	Numération Formule Sanguine
PAMG-1	Placental Alpha Micro Globulin-1
PhIGFBP-1	Phosphorylated Insulin-like Growth factor Binding Protein-1
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PV	Prélèvement Vaginal
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RNI	Recherche Non Interventionnelle
RPM	Rupture Prématuroe des Membranes
SA	Semaine d'Aménorrhée
SHAG	Stéatose Hépatique Aigüe Gravidique
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

1. Introduction

1.1. La menace d'accouchement prématuré

1.1.1. Généralités

La menace d'accouchement prématuré (MAP) est la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse. On estime sa prévalence entre 60 000 et 215 000 cas par an en France (1). Elle se complique d'un accouchement prématuré dans près de 30% des cas lors d'une grossesse monofoetale et un travail prématuré à membranes intactes survient dans 30% des accouchements prématurés (1–4).

De nombreux facteurs de risque en période péri-conceptionnelle sont associés au risque de prématurité. Ces facteurs sont liés à des critères socio-démographiques (âge maternel, tabac, alcool, niveau socio-économique défavorable, etc.) et gynéco-obstétricaux (malformations utérines, chirurgies du col, antécédent de fausses couches tardives, d'accouchements prématurés, de menaces d'accouchement prématuré, etc.) (1,4,5).

1.1.2. Morbidité néonatale

La principale complication de la MAP est la naissance prématurée dont les conséquences peuvent être graves. La mortalité néonatale est estimée à 18 pour 1 000 naissances vivantes chez les enfants nés prématurés entre 24 et 36 semaines d'aménorrhée (SA) (6).

Dans le monde, en 2010, 15 millions d'enfants sont nés avant 37 SA, représentant 11% des naissances vivantes. Environ 85% des enfants nés avant 37 SA relèvent de la prématurité modérée ou tardive (32-36 SA), 10% de la grande prématurité (28-31 SA) et 5% de la très grande prématurité (<28 SA) (5,7).

La prématurité est un facteur essentiel de morbidité périnatale et est la deuxième cause de décès avant l'âge de 5 ans. Elle est responsable de complications néonatales telles que le syndrome de détresse respiratoire ou d'entérocolite ulcéro-nécrosante (8–10).

La maladie des membranes hyalines est l'une des complications les plus fréquentes. Elle concerne environ 10 à 40% des enfants prématurés. Cette pathologie est retrouvée dans 80% des naissances avant 28 SA, 40% entre 28 et 32 SA, 20% à 32 SA et 5% au-delà de 32 SA (1).

La mortalité et la morbidité néonatales sont étroitement liées à l'âge gestationnel à la naissance et augmentent avec la précocité de l'accouchement (11). En effet, la prématurité est responsable de 70% des décès néonataux et est en lien avec une morbidité néonatale importante, notamment avec de possibles séquelles psychomotrices, visuelles et respiratoires (1). De plus, des difficultés d'apprentissage, de langage, de lecture et de coordination peuvent également être retrouvées (11). Cependant, les risques de séquelles sont faibles pour les enfants nés après 33 SA, alors qu'avant 26 SA, le taux de séquelles se situe entre 50 et 60% avec un taux de séquelles majeures (infirmités motrices cérébrales) de 15 à 20%. A 30 SA, le risque de séquelles majeures est beaucoup plus faible (11).

Au vu de ces données, avant 25 SA le pronostic des enfants demeure très incertain. En ce qui concerne les enfants nés entre 25 et 31 SA depuis 1997, les données montrent une amélioration significative de la survie y compris sans morbidité néonatale sévère (12).

La détermination du risque de survenue de l'accouchement prématuré constitue donc un enjeu important en obstétrique, d'autant que 60 000 enfants (7,4%) naissent avant 37 SA en France chaque année (1). Parmi ces naissances, la moitié surviennent après un travail spontané, dont 12 000 avant 32 SA (5). Il existe deux types de prématurité, la prématurité spontanée survenant après une mise en travail et la prématurité induite survenant après une césarienne ou un déclenchement pour indication médicale.

Dans ce contexte, la capacité à discriminer les patientes qui vont accoucher prématurément de celles qui accoucheront à terme, a pour objectif de permettre la mise en place précoce d'un traitement préventif efficace dans un délai optimal pour optimiser la prise en charge néonatale (1).

1.2. Prise en charge des menaces d'accouchement prématuré

La MAP est une situation clinique survenant entre 22 et 36 SA+6 jours, dans laquelle sont observées des modifications cervicales et des contractions utérines, évoluant spontanément ou non vers un accouchement prématuré. Les contractions utérines peuvent être détectées par la tocométrie externe et par la patiente elle-même. Pour autant, la fréquence des contractions utérines ne permet pas de prédire avec fiabilité un accouchement prématuré spontané (NP3) (5). De plus, le risque réel d'accouchement prématuré est très variable selon

les études (15-50%) (13). L'incidence des naissances prématurées n'a pas diminué au cours des dernières décennies (14). Ainsi, de nombreuses femmes prises en charge dans le cadre de cette pathologie n'accoucheront pas prématurément. Cette situation s'avère être un véritable problème diagnostique et de santé publique.

Un rapport de l'institut de médecine en 2006 a estimé le coût annuel des naissances prématurées aux Etats Unis à 26,2 milliards de dollars, soit 51 000 dollars par enfant prématuré (15).

Ainsi, selon l'étude de Lucovnik *et al.* (16), chaque patiente se présentant avec des symptômes de mise en travail prématuré avec un col mesuré à plus de 3 cm et nécessitant une hospitalisation mais qui n'accouchera finalement pas prématurément, représente un coût moyen de 20 300 dollars.

En l'absence de score pronostique permettant de prédire le risque de survenue d'un accouchement prématuré en cas de MAP, la prise en charge est maximaliste. Or, dans 30 à 50% des cas, la MAP ne conduira pas à un accouchement prématuré. Cela engendre un surcoût du fait d'hospitalisations inutiles, mais aussi une corticothérapie inadéquate puisque l'effet optimal de celle-ci se situe dans un délai de 7 jours suivant son administration, ou encore des transferts in utéro inutiles vers des maternités de niveau adapté à l'âge gestationnel (8,17).

En effet, lorsqu'une patiente est identifiée à risque d'accouchement prématuré, la prise en charge classique consiste en une hospitalisation avec réalisation d'un bilan infectieux qui comprend notamment une numération formule sanguine (NFS) et une C Réactive Protéine (CRP). Il a été démontré qu'une hyperleucocytose et une CRP élevée sont associées à un risque comparable d'accouchement prématuré et d'infection materno-fœtale (NP3).

Afin de dépister toute infection pouvant être responsable de contractions utérines, le dépistage de l'infection urinaire par un ECBU doit être systématique (grade A). Le prélèvement vaginal (PV) est utile pour dépister un streptocoque B et fait prescrire un traitement antibiotique pendant le travail en cas de positivité (grade A) (5).

Les réalisations d'un enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) et d'une échographie fœtale sont également recommandées en cas d'hospitalisation pour MAP (accord professionnel).

La prise en charge thérapeutique consiste en l'administration anténatale de corticoïdes pour favoriser la maturation pulmonaire fœtale, une tocolyse pour inhiber les contractions utérines et parfois une antibiothérapie en cas de suspicion d'infection (8). Dans un but de

neuroprotection fœtale, l'administration anténatale de sulfate de magnésium intraveineux est recommandée en cas d'accouchement imminent avant 32 SA (grade A) (5).

1.3. Corticothérapie anténatale

La maladie des membranes hyalines étant responsable d'une détresse respiratoire chez le nouveau-né, la corticothérapie anténatale est indispensable pour favoriser la maturation pulmonaire fœtale en cas de prématurité. Cette corticothérapie anténatale est donc recommandée pour toutes les patientes à risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours entre 24 et 34 SA (8,18).

Elle consiste en deux injections intramusculaires de 12 mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle. Le bénéfice maximal des corticoïdes survient lorsque l'accouchement a lieu entre 24 h et 7 jours suivant leurs administrations (18–20), permettant une réduction significative en période néonatale des maladies des membranes hyalines (50%), des hémorragies intraventriculaires, des entérocolites ulcéro-nécrosantes et des décès (40%). Possiblement à long terme, elle pourrait permettre une réduction des paralysies cérébrales ainsi qu'une augmentation des scores de développement psychomoteur et de la survie sans séquelles (NP3) (5).

Une revue de la littérature réalisée par Roberts *et al.* a en effet montré que la corticothérapie anténatale était associée à une réduction de la mortalité périnatale (RR 0,72 ; [IC 95% ; 0,58-0,89]), de la mortalité néonatale (RR 0,69 ; [IC 95% ; 0,59-0,81]), des syndromes de détresse respiratoire (RR 0,66 ; [IC 95% ; 0,56-0,77]), des hémorragies intraventriculaires (RR 0,55 ; [IC 95% ; 0,40-0,76]) et des entérocolites ulcéro-nécrosantes (RR 0,50 ; [IC 95% ; 0,32-0,78]) (21). La corticothérapie par voie intramusculaire semble donc constituer le traitement le plus important dans la prématurité pour diminuer le risque de complications néonatales (22–24).

Cependant, cette corticothérapie anténatale est associée à des modifications de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire persistant les 8 premières semaines de vie (NP2) et possiblement à une augmentation de l'insulino-résistance à l'âge adulte (NP3). Néanmoins, en raison d'une balance bénéfice-risque très favorable, l'administration anténatale d'une cure de corticoïdes est recommandée pour toutes les patientes à risque d'accouchement prématuré avant 34 SA (grade A) (5).

Une seule cure est actuellement recommandée car la répétition des cures de corticoïdes anténatales est associée, en période néonatale, à des bénéfices uniquement respiratoires (NP1) et à une réduction du poids de naissance dose-dépendante (NP1) (5). A long terme, elle pourrait être responsable de possibles effets délétères neurologiques (NP2) (5). Par ailleurs, la répétition des cures de corticoïdes ne modifie pas la mortalité ni la morbidité à 5 ans (25).

Selon la Cochrane, la répétition des doses de corticoïdes en anténatal réduit la survenue et la sévérité des maladies pulmonaires néonatales, ainsi que le risque de problème de santé sévère dans les premières semaines de vie. Cependant, ces bénéfices sont associés à une diminution du poids à la naissance, et il existe peu de données à l'heure actuelle sur les bénéfices à long terme (26).

Certains auteurs ont également suggéré que les cures répétées pourraient être responsables d'obésité, d'insulinorésistance, et d'augmentation du risque cardiovasculaire à l'âge adulte (27).

C'est pourquoi, selon les dernières recommandations de 2016 du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la stratégie de répétition des cures de corticoïdes n'est actuellement pas recommandée (grade A) (5). De même, après 34 SA, il n'existe pas d'arguments suffisants pour recommander l'administration systématique de corticoïdes anténatales (grade B). Du fait du risque augmenté d'entérocolites ulcéro-nécrosantes, il n'est également pas recommandé d'avancer la seconde injection de bétaméthasone en cas d'accouchement imminent (grade C) (5).

Ainsi, les différentes données montrent qu'il existe une fenêtre thérapeutique cible entre le moment où les corticoïdes sont administrés et la naissance. En effet, l'effet bénéfique de la corticothérapie décroît si la naissance survient au-delà des 7 jours après l'administration (28). Il a notamment été démontré que la compliance respiratoire était diminuée, et qu'au contraire, les besoins en surfactant et en assistance ventilatoire étaient augmentés (28–31).

Par ailleurs, l'efficacité d'une cure complète de corticoïdes dans la prévention de la morbidité respiratoire néonatale est en lien avec le délai entre l'administration et l'accouchement (28).

Bien que le moment où les corticoïdes sont administrés soit crucial, il n'existe pas de moyen diagnostique à l'heure actuelle, afin de déterminer si une femme est à risque imminent d'accoucher. Ainsi, il est difficile de différencier les femmes qui sont réellement en travail, des femmes présentant une MAP, sans risque d'accouchement imminent. En effet, 30 à 80%

des femmes présentant des symptômes de mise en travail prématuré, n'accoucheront pas dans les 14 jours suivant leur consultation (32,33).

Parmi les thérapeutiques disponibles actuellement, seule l'administration anténatale des corticoïdes et de sulfate de magnésium a montré son intérêt. Les outils diagnostiques et les traitements prénataux mis en œuvre depuis 30 ans, afin de prévenir la prématurité et ses conséquences, n'ont pas été à la hauteur des attentes des professionnels (5).

1.4. Diagnostic de la menace d'accouchement prématuré

Pour aider au diagnostic de MAP, outre la caractérisation des contractions utérines, deux types d'outils existent :

- la mesure échographique du col
- l'utilisation de marqueurs biochimiques

1.4.1. L'échographie du col

Les modifications cervicales peuvent être appréciées par la mesure échographique de la longueur du col et par le toucher vaginal. La valeur diagnostique de l'examen clinique est bonne dans les cas extrêmes (col très modifié associé à des contractions utérines régulières ou à l'inverse col très peu modifié avec des contractions rares) (3). Dans les situations intermédiaires, les plus nombreuses, la prédiction de l'accouchement prématuré par l'examen clinique est médiocre (3). Ce moyen diagnostique, utilisé de façon isolé, ne permet donc pas d'identifier toutes les MAP.

La mesure échographique par voie vaginale de la longueur du col a été proposée pour évaluer le risque d'accouchement prématuré spontané (1). En cas de MAP, la longueur du col est significativement corrélée au risque d'accouchement prématuré spontané (NP1) (5). Une longueur cervicale inférieure ou égale à 25 mm a une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative respectivement de 76%, 68%, 20% et 96% pour identifier les accouchements prématurés avant 34 SA (34).

Les seuils de 15 mm et 25 mm semblent les plus pertinents pour respectivement prédire et écarter un risque d'accouchement prématuré spontané à 48 heures et à 7 jours (accord professionnel) (5).

Une revue de la littérature, réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2010, a évalué les performances de la mesure de la longueur cervicale dans la prédiction de l'accouchement dans les 48h et dans les 7 jours en fonction du seuil de mesure du col. Le seuil retenu a été celui de 25 mm (1).

Bien que cet examen soit utilisé en routine pour dépister les MAP chez les patientes symptomatiques, la mesure échographique systématique de la longueur du col à l'admission n'est pas pour autant associée à une réduction significative du taux d'accouchement prématuré (NP3) (5).

Ainsi, la mesure échographique de la longueur cervicale, utilisée en routine pour prédire le risque d'accouchement prématuré spontané, a pour utilité première d'exclure les femmes non à risque (8). Cela est dû au fait que cette technique bénéficie d'une excellente valeur prédictive négative, permettant de diminuer le nombre d'hospitalisations, de traitements tocolytiques et de corticothérapies anténatales inutiles.

Le diagnostic de MAP est donc difficile. En effet, on peut observer des patientes présentant des contractions utérines sans modification cervicale mais également des patientes avec des modifications cervicales sans contraction utérine.

Les données de la littérature ont montré qu'il existait une association entre la longueur du col et l'accouchement prématuré spontané où un col court serait prédictif d'un accouchement prématuré spontané et, a contrario, un col très long serait prédictif d'un accouchement à terme. Entre ces valeurs extrêmes, se situe une zone d'incertitude dans laquelle les performances diagnostiques de la mesure de la longueur du col sont insuffisantes pour prévoir, de manière fiable et à elles seules, la survenue d'un accouchement prématuré spontané (1).

C'est pourquoi de nombreux marqueurs biochimiques ont été proposés pour identifier les patientes à risque d'accouchement prématuré spontané, dans l'espoir que leur utilisation pourrait prévenir l'accouchement prématuré (35–37).

1.4.2. Les marqueurs biochimiques

1.4.2.1. La fibronectine fœtale

La fibronectine fœtale est une glycoprotéine placentaire sécrétée exclusivement par le trophoblaste. Elle est présente dans le liquide amniotique et joue un rôle dans l'adhésion du placenta à la paroi utérine (38). Jusqu'à la 22^{ème} SA, elle est présente dans les sécrétions vaginales. Après la 22^{ème} ou 24^{ème} SA, selon les auteurs, les membranes fœto-maternelles fusionnent et la fibronectine fœtale disparaît. En fin de grossesse, cette protéine subit une modification de sa glycosylation et une dégradation sous l'action des protéases, d'où une perte de ses propriétés d'adhésivité et le clivage des membranes fœto-maternelles (39). Sa présence dans les sécrétions vaginales après 22 SA pourrait donc signer une altération des membranes fœto-maternelles et donc un risque d'accouchement prématuré.

Selon différentes études, le dépistage de la fibronectine fœtale a une forte valeur prédictive négative dans la prédiction de l'accouchement avant 34 SA, ainsi qu'à 48 heures et dans les 7 jours pour les femmes présentant des symptômes de mise en travail spontané (5,40,41).

Une autre étude a montré que lorsque la recherche de fibronectine fœtale était négative, la probabilité d'accoucher au-delà de 7 jours était de 97,4% et la probabilité d'accoucher après 34 SA était de 91,4% (42). Un test négatif a donc une forte valeur prédictive dans la prédiction d'un accouchement au-delà des 7 jours après la réalisation du test.

Il s'agit donc d'un outil d'exclusion permettant d'éliminer le diagnostic, plutôt que de l'affirmer. Par ailleurs, ce test a une mauvaise valeur prédictive positive (VPP).

La détection de la fibronectine fœtale chez les patientes présentant une MAP ne permet donc pas de définir une stratégie permettant de réduire le taux d'accouchement prématuré spontané (NP2) (5).

L'utilisation de ce test nécessite un certain nombre de précautions avant sa réalisation, engendrant sinon de nombreux faux positifs. Le test doit être réalisé au moins 24h après un toucher vaginal, une échographie par voie vaginale ou un rapport sexuel. Il ne peut pas être pratiqué en présence de topiques locaux ou de métrorragies (43). L'ensemble de ces précautions limitent donc fortement son utilisation.

Son recours en pratique courante ne peut donc pas être recommandé dans le diagnostic de MAP (5).

1.4.2.2. La phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (phIGFBP-1)

Un autre des biomarqueurs est la phosphorylated insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (phIGFBP-1), qui est une protéine de 28 KDa synthétisée par la caduque mais aussi par le foie fœtal et maternel. Elle est présente dans le liquide amniotique où sa concentration augmente au fil de la grossesse. Un de ses avantages est qu'elle est absente des sécrétions vaginales, de l'urine et du liquide séminal (44).

Comparé au test de détection de la fibronectine fœtale, le test de détection de phIGFBP-1 n'est donc pas affecté par les sécrétions physiologiques (45).

Le test est réalisé à l'aide d'un écouvillon au niveau du cul de sac vaginal pour récupérer des sécrétions cervico-vaginales. Ce dernier est placé dans une solution, puis retiré pour y mettre une bandelette test. Si la bandelette présente deux bandes, le test est considéré positif ; il est négatif s'il n'y a qu'une seule bande.

La détection de la molécule phIGFBP-1 a montré son efficacité dans l'exclusion de l'accouchement prématuré spontané dans les 7 à 14 jours. Il s'agit là aussi d'un outil diagnostique d'exclusion. Ainsi, comme les marqueurs biophysiques, les marqueurs biochimiques manquent de précision pour identifier les patientes à haut risque d'accouchement prématuré spontané dans les 7 jours du fait d'une faible VPP (46–51).

Pour réduire le taux de faux positif, un test doit pouvoir identifier une protéine présente en haute concentration dans le liquide amniotique comparé aux autres fluides physiologiques tels que le sang, les sécrétions vaginales et le liquide séminal. Une nouvelle molécule, la Placental Alpha Microglobulin-1 (PAMG-1) a donc été étudiée et rempli ces critères (52,53).

1.4.2.3. La Placentale alpha microglobulin-1 (PAMG-1)

La molécule PAMG-1 est une glycoprotéine placentaire de 34 KDa. Sa concentration est beaucoup plus élevée dans le liquide amniotique que dans le sang maternel, les sécrétions vaginales, l'urine ou le sperme (54,55).

Cette protéine est libérée par des cellules déciduales dans la cavité amniotique tout au long de la grossesse. Elle se retrouve dans les sécrétions vaginales lorsque la patiente présente des symptômes de mise en travail et que l'accouchement est imminent.

Ce mécanisme pourrait s'expliquer selon l'étude de Romero *et al.* par la transsudation de la protéine au travers des pores des membranes fœtales pendant les contractions utérines, ou bien lié à la dégradation de la matrice extracellulaire des membranes fœtales en raison d'un processus inflammatoire lors du travail ou d'une infection (56).

La capacité diagnostique de la protéine PAMG-1 a été initialement utilisée par un dosage immunologique qui emploie une série d'anticorps monoclonaux (MAB) à la protéine PAMG-1 (test Amnisure®). Cet immuno-essai permettait de détecter la molécule dans les sécrétions cervico-vaginales des femmes enceintes et de détecter la rupture des membranes avec une précision d'environ 99% (53).

Selon certaines données, le test de détection utilisant la PAMG-1 pourrait avoir une meilleure sensibilité analytique et une meilleure reproductibilité qu'un test basé sur l'IGFBP-1 pour identifier du liquide amniotique à terme dilué au 1/40 voire 1/80 et plus (57,58).

Ainsi, certains auteurs ont suggéré que la détection de PAMG-1 dans les sécrétions vaginales des patientes à membranes intactes pourrait indiquer un accouchement imminent (59,60).

La présence de PAMG-1 dans les sécrétions vaginales des patientes présentant des symptômes de travail prématuré à membranes intactes a donc été étudiée afin de définir si elle pouvait être utilisée en tant que marqueur prédictif dans l'accouchement prématuré.

Les résultats de l'étude d'Ehsanipoor portant sur 86 patientes a montré que la présence de PAMG-1, détectée grâce au test Amnisure®, était associée à un risque élevé d'accouchement dans les 7 jours en cas de MAP entre 16 SA et 34 SA. Dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours, la sensibilité de PAMG-1 était de 54,6%, la spécificité de 82,7%, la VPP de 31,6% et la valeur prédictive négative (VPN) de 92,5% (61).

Dans une analyse en sous-groupe, portant sur les patientes enceintes entre 24 SA et 34 SA, la présence de PAMG-1 était également associée à une augmentation du risque

d'accouchement dans les 7 jours. La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de PAMG-1 étaient alors respectivement de 44,4%, 83,8%, 26,7% et 91,9% (61).

Cependant, la concentration de PAMG-1 dans le vagin des patientes sans symptômes de rupture prématurée des membranes est inférieure à la sensibilité actuelle du seuil de détection du test Amnisure® (Figure 1). Ce dernier est estimé à 5ng/ml.



Figure 1 : Test Amnisure®.

Un test plus sensible dans la détection de PAMG-1 a été développé afin de repérer les patientes à risque d'accouchement imminent en cas de symptômes de mise en travail prématuré en l'absence de signe clinique de rupture des membranes. Il s'agit du test Partosure®. Il utilise des anticorps monoclonaux suffisamment sensibles pour détecter 1 ng/ml de PAMG-1 dans les sécrétions vaginales.

Une étude a été réalisée par Nikolova *et al.*, incluant 203 patientes entre 20 SA et 36 SA+6 jours, afin de déterminer l'efficacité du test Partosure® dans la prédiction du délai d'accouchement prématuré spontané chez les patientes se présentant avec des symptômes de mise en travail prématuré, à membranes intactes et avec une dilatation cervicale inférieure à 3 cm. Cette étude a montré que le test de détection de PAMG-1 avait des performances diagnostiques intéressantes et pourrait prédire le risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours (62).

Ainsi, Nikolova *et al.* ont conclu que le test Partosure® permettait d'exclure l'accouchement prématuré spontané dans les 7 et 14 jours aussi efficacement que les autres biomarqueurs. Il possédait en revanche une meilleure VPP. Ce test serait donc une alternative à la détection de fibronectine fœtale et du pHIGFBP-1 (62).

Une deuxième étude publiée par ce même groupe d'auteurs, incluant 101 patientes entre 20 SA et 36 SA+6 jours, a été menée pour comparer le test de détection de PAMG-1 à des méthodes diagnostiques standard (la mesure de la longueur du col par échographie endovaginale et la fibronectine fœtale) afin d'évaluer le risque d'accouchement prématuré spontané imminent chez les patientes présentant un travail prématuré à membranes intactes (63).

Ils ont conclu que le test de détection de PAMG-1 (Partosure®) était le meilleur test prédictif de l'accouchement prématuré spontané imminent dans les 7 jours, comparé à la mesure de la longueur cervicale par échographie endovaginale et le test de fibronectine fœtale.

Récemment, une étude a évalué la reproductibilité des performances diagnostiques du test de détection de PAMG-1 après un toucher vaginal et une échographie endovaginale (64). Aucun test ne se modifiait après la réalisation du toucher vaginal. Seulement 4,9% des tests différaient après une échographie endovaginale. Cela suggérait que le test de détection de la PAMG-1 restait fiable après un examen endovaginal et donc reproductible (64).

La capacité à discriminer les patientes qui vont accoucher prématurément dans les 7 jours répond ainsi à un double objectif :

- permettre la mise en place d'un traitement préventif efficace et bénéfique pour le nouveau-né
- et éviter des traitements et des hospitalisations intempestives, générateurs d'effets indésirables et de dépenses inutiles.

Il s'agit donc d'un réel enjeu maternel, néonatal et économique.

Or, il n'existe à ce jour aucun algorithme identifiant ces patientes de façon quasi-certaine. L'échographie du col permet d'isoler un groupe de patientes à risque, mais malgré cela, 80% d'entre elles n'accouchent pas dans les 7 jours (65). L'utilisation d'un nouveau marqueur comme PAMG-1, au travers d'un prélèvement vaginal, pourrait permettre de cibler les patientes à haut risque et donc d'adapter notre conduite à tenir thérapeutique.

Au vu de ces données, une étude prospective, multicentrique, portant sur une population plus importante, avec des critères d'inclusion plus strictes que les études précédemment citées et adaptés à nos recommandations pour la pratique clinique en obstétrique, semble indispensable afin de préciser la place du test PAMG-1 dans l'arbre diagnostique des menaces d'accouchement prématuré.

2. Matériel et méthode du protocole MAPOSURE

2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude diagnostique, prospective, multicentrique au sein du CHU de Nantes et du CHD de la Roche sur Yon. Cette étude était non randomisée, non contrôlée et en double aveugle.

2.2. Objectif principal et critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la performance diagnostique du test de détection de PAMG-1, dans la prédiction du risque imminent d'accouchement prématuré dans les 7 jours, chez les patientes présentant une MAP.

Dans le cadre d'un marqueur diagnostique, l'idéal est de privilégier la spécificité, plus que la sensibilité, même si nous préférons que ces 2 valeurs soient élevées. Dans notre étude, les femmes ont toutes bénéficié d'une échographie du col, qui est un outil diagnostique présentant une bonne sensibilité, permettant ainsi la sélection d'une population cible.

La sensibilité d'un test diagnostique est sa capacité à détecter tous les malades. Le but étant d'avoir le moins de faux négatifs possibles. Il permet ainsi, s'il est négatif, d'exclure la maladie. En ce qui concerne la MAP, les faux négatifs pourraient avoir des conséquences dramatiques. Les nouveaux nés pourraient naître prématurément sans avoir bénéficié d'une corticothérapie anténatale et sans être à proximité d'une unité de soins intensifs pédiatriques. Ainsi l'échographie du col permet de sélectionner une population à risque d'accouchement prématuré grâce à sa bonne sensibilité et éviter les faux négatifs. En revanche de nombreuses femmes sont diagnostiquées à tort et bénéficient d'une hospitalisation et d'une corticothérapie anténatale inutiles.

Si un test possède une bonne spécificité, il donne un résultat négatif chez presque tous les non-malades. Sa capacité est de ne détecter que les malades et avoir le moins de faux

positifs possibles. Il permet ainsi, s'il est positif, d'affirmer la maladie. Il est donc utile en tant qu'examen de confirmation du diagnostic.

Dans le cadre de la MAP, un tel test permettrait de cibler les patientes réellement à risque d'accouchement prématuré et d'optimiser leur prise en charge. Ainsi, l'échographie du col permettrait de sélectionner une population cible, qui serait ensuite confirmée ou infirmée par un test présentant une bonne spécificité.

Le critère d'évaluation principale de l'étude était la spécificité du test Partosure®.

2.3. Objectifs secondaires et critères d'évaluation secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient les suivants :

1/ Evaluer la performance diagnostique (sensibilité, VPP et VPN) du test de détection de PAMG-1 dans la prédiction du risque imminent d'accouchement prématuré dans les 7 jours chez les patientes ayant une MAP.

2/ Evaluer la performance diagnostique (sensibilité, spécificité, VPP et VPN) du test de détection de PAMG-1 dans la prédiction du risque imminent d'accouchement prématuré dans les 48 heures chez les patientes ayant une MAP.

3/ Déterminer les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, VPP et VPN) du test dans les 48 heures et dans les 7 jours selon :

- la longueur du col à l'inclusion
- l'âge gestationnel à l'inclusion

4/ Evaluer les facteurs associés aux patientes avec un test positif et n'ayant pas accouché dans les 7 jours (faux positifs)

5/ Evaluer, selon la perspective de la société, l'impact économique que pourrait avoir l'utilisation du test diagnostique Partosure® sur la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré.

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient les suivants :

1/ Le résultat du test de détection de PAMG-1 (Partosure®) au moment de l'hospitalisation (positif/négatif), le délai entre l'hospitalisation et l'accouchement à +/- 7 jours ont été recueillis.

La sensibilité correspond au nombre de patientes accouchant dans les 7 jours et positives au test (vrais positifs) parmi l'ensemble des patientes accouchant dans les 7 jours.

La VPN correspond au nombre de patientes n'ayant pas accouché dans les 7 jours et négatives au test (vrais négatifs) parmi l'ensemble des patientes négatives au test.

La VPP correspond au nombre de patientes ayant accouché dans les 7 jours et positives au test (vrais positifs) parmi l'ensemble des patientes positives au test.

2/ Le résultat du test de détection de PAMG-1 Partosure® au moment de l'hospitalisation (positif/négatif), le délai entre l'hospitalisation et l'accouchement à +/- 48 heures ont été recueillis.

3/ L'accouchement survenant dans les 48 heures et dans les 7 jours en cas de longueur du col par échographie endovaginale inférieure à 15 mm, 15-19mm et 20-25mm au moment de l'inclusion ainsi que l'accouchement dans les 48 heures et dans les 7 jours en cas d'âge gestationnel entre 24 SA et 27 SA+6 jours, 28 SA et 31 SA+6 jours, 32 SA et 33 SA+6 jours au moment de l'inclusion et le résultat du test de détection de PAMG-1 ont été relevés.

4/ Un âge gestationnel inférieur à 34 SA et 37 SA au moment de la naissance a été recherché.

5/ L'impact économique a été estimé grâce au recueil et à la valorisation des consommations de soins hospitaliers en lien avec la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré.

2 bras seront comparés, l'un constitué de la population de l'étude décrira les parcours de soins des patientes selon la prise en charge actuelle, le second sera modélisé et décrira les parcours de soins des patientes estimés selon une prise en charge incluant le test diagnostique Partosure®.

Les consommations de soins seront recueillies jusqu'à l'accouchement et concerneront notamment, les séjours hospitaliers (dont les durées de séjours), les tests Partosure®, les traitements corticoïdes et tocolytiques. Les données de séjours hospitaliers seront extraites des bases de Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et de la

comptabilité analytique des centres et les données de traitements seront recueillies dans le cahier d'observation (CRF).

2.4. Analyse statistique

2.4.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

L'échographie du col est actuellement le gold standard des outils diagnostiques pour confirmer ou infirmer le diagnostic de MAP. Mais cet examen présente une mauvaise VPP, de nombreuses patientes étant diagnostiquées à tort à risque de MAP.

Nous souhaitons évaluer la spécificité du test Partosure® dans le but de voir si ce test diminuait le nombre de faux positifs. En effet, la sensibilité du diagnostic de MAP est réalisée par l'échographie du col, mais la spécificité de cet examen est médiocre.

En partant de l'hypothèse d'une spécificité attendue de 89% (62,63), si nous souhaitons estimer cette spécificité avec un intervalle de confiance de $\pm 5\%$, il fallait inclure 151 patientes "non malades", c'est-à-dire n'accouchant pas dans les 7 jours. Nous avons estimé la prévalence de l'évènement à 10% (66), ce qui représentait environ 17 patientes. Ainsi un effectif de 168 patientes était nécessaire.

Néanmoins, cela signifiait que nous n'aurions eu que très peu d'événements (17 accouchements dans les 7 jours), puisque le critère de jugement secondaire évaluait la sensibilité du test. L'intervalle de confiance aurait donc été très large, car avec une estimation de la sensibilité de 75%, celui-ci aurait été de $\pm 20\%$.

Sur l'année 2016, 220 patientes ont été hospitalisées pour MAP entre 24 et 34 SA au Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nantes et 50 au Centre Hospitalier Départemental (CHD) Vendée (données extraites des 2 DIM).

Nous avons donc décidé d'inclure 400 patientes sur une durée de deux ans afin d'avoir un nombre plus important d'événements (accouchement dans les 7 jours).

2.4.2. Méthodes statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des variables recueillies. Des estimations ponctuelles par intervalles de confiance à 95% ont été effectuées pour les variables qualitatives et quantitatives. La description comprenait les effectifs et pourcentages de chaque modalité pour les variables qualitatives et les minimum, maximum, moyenne, écart-type et quartiles pour les variables quantitatives. Le risque de première espèce a été fixé à 5 %. Les analyses ont été réalisées par madame Aurélie Le Thuaut, statisticienne à la Direction de la Recherche du CHU de Nantes, à l'aide du logiciel SAS® version 9.4.

La spécificité du test Partosure® a été estimée avec son intervalle de confiance à 95%. Celle-ci correspondait au nombre de patientes ayant un test négatif divisé par le nombre de patientes ayant accouché dans un délai supérieur à 7 jours après leur hospitalisation pour MAP.

La sensibilité, valeur prédictive positive et négative du test Partosure® dans la prédiction de l'accouchement à 7 jours ont été estimées avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les mêmes estimations ont été réalisées pour les capacités diagnostiques du test Partosure® dans la prédiction de l'accouchement à 48 heures.

A la fin de l'étude, si les effectifs le permettent, les mêmes analyses seront réalisées selon les sous-groupes de longueur de col et d'âge gestationnel à l'inclusion.

De même, les facteurs associés aux faux positifs seront recherchés à partir d'un modèle de régression logistique univarié. L'ensemble des variables significatives avec une p-value inférieure à 0.20 sera intégré dans un modèle multivarié. Par une procédure pas à pas descendante, les facteurs associés avec une p value inférieure à 0.05 seront conservés dans le modèle final.

A la fin de l'étude, les coûts seront présentés sous la forme de moyenne avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Une analyse de sensibilité univariée sera réalisée et portera sur les variables d'intérêt identifiées au cours de l'étude comme le coût du test Partosure®.

2.4.3. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées, non valides

Si le test Partosure® était ininterprétable du fait d'une lecture trop tardive (au-delà de 10 minutes), ou non valide en cas d'absence de la bande contrôle, un autre test était effectué. Si ce deuxième test était à nouveau ininterprétable, la patiente n'était pas exclue, ni remplacée et l'information d'un accouchement à 7 jours était recherchée. A la fin de l'étude, l'effectif des patientes sans test Partosure® interprétable sera présenté ainsi que le pourcentage de femmes ayant accouché prématurément dans les 7 jours ; une analyse descriptive des patientes pour lesquelles le résultat du test Partosure® n'a pu être obtenu sera effectuée.

2.4.4. Analyses medico-économiques

D'un point de vue économique, les patientes hospitalisées rentraient dans le GHM (Groupe Homogène de Malades) 14Z16Z = Faux travail et menaces d'accouchement prématuré qui génèrent une recette pour l'établissement de 1 082,06 euros lorsque la patiente est hospitalisée entre 1 et 4 jours et à laquelle s'ajoute un forfait journalier de 359,21 euros au-delà du 4^{ème} jour. Ce forfait doit permettre de couvrir toutes les consommations de soins (médicaments, dispositifs médicaux, imagerie) générées par la patiente lors de son hospitalisation mais aussi le temps passé par le personnel hospitalier ainsi que la logistique et la gestion générale de l'établissement.

Une base de comptabilité analytique nationale (67) estime que le coût moyen de mise en œuvre de cette prise en charge est de 2 020 euros en 2015. Le CHU de Nantes estime ce coût moyen, en 2016, à 2 592,15 euros. Concernant les patientes hospitalisées au CHD de la Roche sur Yon, le coût estimé était de 654,26 euros par jour d'hospitalisation.

Analysés de façon isolé, les prix des médicaments en lien avec la MAP sont les suivants :

- une ampoule de sulfate de magnésium : 16 centimes d'euros
- une ampoule de bétaméthasone : 96 centimes d'euros
- une ampoule de tractocile 43.9 euros pour la dose de charge et 14.29 euros pour la dose d'entretien
- le protocole adalate comprenant 4 comprimés : 20 centimes d'euros

Le coût du test Partosure® est de 56 euros. Il était intégralement supporté par le laboratoire Natech® dans notre étude. Dans le cas d'une utilisation en pratique courante, ce coût serait intégralement supporté par les établissements de santé.

A partir des tarifs conventionnels des transports en ambulance (68), le coût d'un transfert in utéro entre deux centres hospitaliers comprend un forfait départemental de 51,30 euros associé à un tarif kilométrique de 2,19 euros par kilomètre parcouru. Lorsque le transfert a lieu dans la même agglomération, le forfait agglomération de 57,37 euros s'applique sans indemnité kilométrique.

2.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les patientes incluses avaient consulté aux urgences de gynécologie et d'obstétrique du CHU de Nantes ou du CHD de la Roche sur Yon pour suspicion de MAP. Elles pouvaient s'être présentées par elles-mêmes, avoir été adressées des consultations ou avoir été transférées au CHU de Nantes pour une prise en charge adaptée selon le terme gestationnel de la patiente.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- femme majeure sans tutelle ni curatelle
- ayant donné leur accord
- grossesse monofoetale
- affiliée à un régime de sécurité sociale
- terme gestationnel certain entre 24+0 et 33 SA+6 jours inclus
- mesure du col ≤ 25 mm à l'échographie endovaginale avec ou sans contraction utérine
- membranes intactes cliniquement
- dilatation cervicale inférieure à 3 cm.

Les critères de non-inclusions étaient les suivants :

- patiente mineure ou majeure sous tutelle/curatelle
- grossesse multiple
- terme inférieur à 24 SA ou supérieur ou égal à 34 SA
- présence de métrorragie inexpliquée ou sur placenta prævia/recouvrant/accreta
- antécédent de conisation
- antécédent de malformation utérine (utérus bicorne bi cervical, utérus bicorne uni cervical, utérus unicorne, utérus cloisonné)
- dilatation cervicale supérieure à 3 cm.
- mesure du col lors de l'échographie endovaginale supérieure à 25mm
- présence d'un hydramnios avec un index de liquide amniotique supérieur à 25
- rupture prématurée des membranes manifeste
- chorioamniotite clinique ou biologique
- cerclage du col
- pathologie intercurrente obstétricale pouvant induire une naissance prématurée (pré éclampsie sévère, retard de croissance intra utérin (RCIU) sévère <3ème percentile avec anomalie doppler et/ou anomalie du rythme cardiaque fœtale, stéatose hépatique aigüe gravidique (SHAG), anémie fœtale)
- patiente hospitalisée depuis plus de 24 heures dans un autre hôpital ou service pour le diagnostic de MAP

2.6. Utilisation du test de détection de PAMG-1 Partosure®

Le test Partosure® est un test facile, rapide, non invasif, sous forme de bandelette avec une lecture instantanée.

Pour effectuer l'analyse, un échantillon des sécrétions cervico-vaginales est prélevé à l'aide d'un écouvillon vaginal fourni dans le kit du test de détection de la PAMG-1. Après avoir retiré l'écouvillon de son emballage, l'extrémité de l'écouvillon est introduit dans le vagin sur une longueur de 5-7cm (l'utilisation d'un spéculum n'est pas nécessaire pour le prélèvement), lorsque la patiente est en position allongée. L'écouvillon est retiré du vagin après 30 secondes. Une fois l'écouvillon retiré, l'extrémité est placée dans le flacon du solvant fourni à cet effet, l'écouvillon est rincé en répétant plusieurs rotations pendant 30 secondes. L'écouvillon est ensuite retiré du flacon et jeté. Après avoir retiré la bandelette du test de son emballage, la partie blanche de la bandelette est plongée (indiquée par des flèches pointées vers le bas) dans le flacon du solvant. La bandelette est retirée dès que deux bandes sont clairement visibles dans la zone de test, ou après 5 minutes.

La lecture des résultats se fait sur une surface propre, sèche et plane. Deux bandes dans la zone de test indiquent un résultat positif, tandis qu'une ligne dans la zone test indique un résultat négatif. Il n'est pas recommandé de lire ou d'interpréter les résultats au-delà de 10 minutes d'immersion de la bandelette du test dans le flacon (Figure 2). Il est important de savoir que l'intensité des bandes peut varier. Le test est considéré positif même si les bandes sont claires ou sous forme d'ombre. Un résultat est négatif lorsqu'il n'y a que la bande contrôle qui apparaît. Un test est considéré non valide si la bande contrôle est absente.

Ce test est utilisable après un examen vaginal, aucun équipement particulier ou formation n'est nécessaire.

Ce test est utilisable entre 20 SA et 36 SA+6 jours.

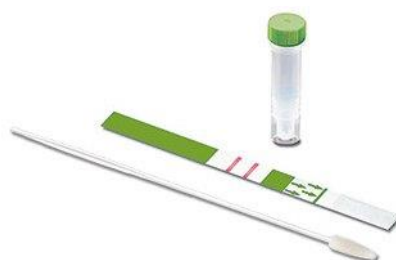
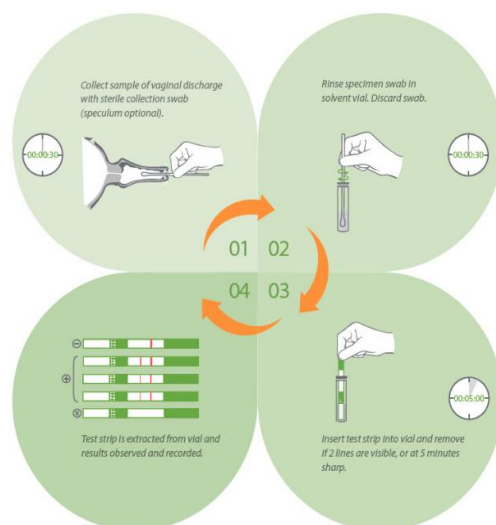
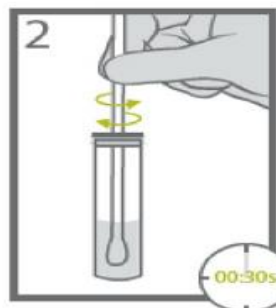
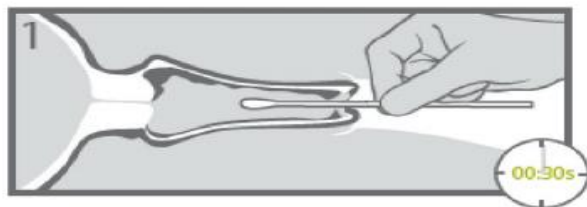


Figure 2 : Utilisation du test Partosure®.

2.7. Protocole MAPOSURE

2.7.1. Déroulement du protocole

Lorsqu'une patiente se présentait aux urgences pour suspicion de MAP, les données portant sur les antécédents gynéco-obstétricaux, médico-chirurgicaux et socio-démographiques, ainsi que sur le terme et le type de grossesse (singleton ou multiple) étaient recueillies.

Un ERCF était ensuite réalisé afin de vérifier la vitalité fœtale et permettre d'objectiver les contractions utérines.

Un examen gynécologique était ensuite réalisé afin de constater les modifications cervicales lors du toucher vaginal.

En cas de suspicion de MAP, une échographie par voie endovaginale était pratiquée, afin de déterminer la longueur du col et de confirmer ou non le diagnostic.

Si le diagnostic était avéré, un bilan infectieux comprenant une NFS, une CRP, une BU, un ECBU et un PV était réalisé.

Dans ce même temps, le test Partosure® était réalisé par la sage-femme ou l'interne (paragraphe 2.6). Le test était ensuite jeté et le résultat notifié dans le CRF (annexe 1), mais pas dans le dossier médical afin de respecter le double aveugle (patiente et médecin prenant ensuite en charge la patiente en hospitalisation).

Il s'agissait donc d'un prélèvement vaginal, réalisé dans le même temps que le prélèvement vaginal à visée bactériologique. Il n'était donc pas réalisé d'examen gynécologique supplémentaire et il n'existait pas de risque psychologique pour la patiente. Cette recherche rentrait donc dans le cadre d'une recherche non interventionnelle (RNI).

Les patientes présentant les critères d'inclusion étaient informées de l'étude par une lettre d'information (annexe 2) au moment de leur consultation aux urgences. Il leur était demandé uniquement un accord par non-opposition et celui-ci était documenté dans le dossier médical.

Le médecin présent le jour de l'inclusion confirmait avoir donné une information claire, loyale et éclairée à la patiente et certifiait que cette dernière ne s'était pas opposée à participer à l'étude, ni au recueil des informations concernant son enfant.

Si le père était présent, le médecin confirmait avoir donné une information claire, loyale et éclairée et certifiait que ce dernier ne s'était pas opposé au recueil des informations concernant son enfant.

Le résultat du test n'était pas connu par l'équipe obstétricale et ne modifiait pas ainsi la conduite à tenir concernant la prise en charge de la patiente.

Les patientes n'étaient pas informées du résultat du test afin de ne pas influencer sur le devenir de leurs grossesses. Leur refus de participer à l'étude ne changeait en rien leur prise en charge.

L'étude n'ayant pas pour but de modifier les pratiques actuelles en changeant le protocole du service, les patientes pouvaient participer à une autre étude interventionnelle.

Afin de permettre une lecture facile et rapide du protocole MAPOSURE, des posters ont été réalisés et affichés dans le service des urgences de gynécologie et d'obstétrique (annexe 3).

La prise en charge thérapeutique consistait en une hospitalisation dans le service de grossesses à haut risque dans une maternité de niveau adapté au terme avec réalisation d'une tocolyse, d'une corticothérapie anténatale et si besoin d'une administration de sulfate de magnésium.

Ces traitements nécessaires à la prématurité utilisés au cours de l'hospitalisation ont été relevés dans le CRF.

Le terme de la grossesse le jour de l'accouchement ainsi que le mode de survenue et la voie d'accouchement ont également été répertoriés. Le délai entre la réalisation du test et le jour de l'accouchement a été notifié.

Le poids, le score d'Apgar et le pH artériel et/ou veineux du nouveau-né ont été notés. Si le nouveau-né était hospitalisé, la durée du séjour était précisée.

Si la patiente n'avait pas accouché dans les lieux de l'étude, les données liées à l'accouchement et au nouveau-né étaient recherchées par contact téléphonique.

La patiente ne bénéficiait pas de suivi supplémentaire autre que celui nécessaire selon le déroulement de sa grossesse et de son accouchement.

A noter que les patientes pouvaient bénéficier d'un transfert in utero au cours de leur prise en charge. En effet, les maternités de niveau 1 et de niveau 2 ne peuvent accueillir les nouveau-nés respectivement avant 37 SA et 32 SA. Ainsi, si une patiente consultait dans ces structures, elle était ensuite transférée vers une maternité de niveau adapté.

2.7.2. Financement du protocole

Notre protocole de recherche n'a pas bénéficié de financement pour le moment. En revanche, notre lettre d'intention soumise en juin 2018, dans le cadre de l'appel d'offre interne du CHU de Nantes, a été retenue et est actuellement en cours d'étude.

L'ensemble des kits de détection de PAMG-1 nécessaire à l'étude ont été fournis gracieusement par le laboratoire NATECH®.

2.7.3. Aspects réglementaires

Notre protocole de recherche a eu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Paris VIII à la date d'avis initial du 7 novembre 2017, sous la référence RC17_0247.

Il a également été labellisé par le CIC du CHU de Nantes sous la responsabilité du Professeur Christèle Gras-Le Guen.

Notre étude est inscrite sur ClinicalTrials depuis le 15 janvier 2018 sous la référence NCT03401255. Elle est actuellement la seule portant sur ce sujet et répondant aux critères internationaux. Elle est intitulée "Prospective Multicentric Study Estimating the Interest of a Vaginal Swab in Detection of Placental Alpha-Microglobulin-1 (Partosure®) in the Prediction of Preterm Birth".

3. Résultats

Après élaboration et mise en place du protocole MAPOSURE, nous avons réalisé une première étude « analyse intermédiaire ». La dernière inclusion prise en compte pour cette analyse a été faite le 18 juillet 2018 au CHU de Nantes.

Trente-huit patientes avaient alors été incluses dont 26 avaient accouché à la date du 24 juillet 2018.

3.1. Caractéristiques de la population

Parmi ces 38 patientes, 29 ont été incluses au CHU de Nantes et 9 au CHD de la Roche sur Yon.

Les caractéristiques de la population de l'étude sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des 38 patientes de l'analyse intermédiaire

Variables		Total N=38
Age maternel (ans)	Min-Max	[19.0;45.0]
	Moyenne	28.4
	Ecart-type	5.8
IMC (kg/m ²)	Min-Max	[16.5;34.0]
	Moyenne	22.8
	Ecart-type	4.5
Age gestationnel (SA)	Min-Max	[24.6;33.4]
	Moyenne	30.6
	Ecart-type	2.7
Longueur du col (mm)	Min-Max	[0.0;25.0]
	Moyenne	16.5
	Ecart-type	6.8
Contractions utérines	OUI	23 (60.5%)
Intensité des contractions	N	23
	Faible	12 (52.2%)
	Fort	3 (13.0%)
	Moyenne	8 (34.8%)
ERCF : Contractions	OUI	24 (63.2%)
Tabagisme avant la grossesse	OUI	11 (29%)
Tabagisme au cours de la grossesse	OUI	9 (23,7%)

SA : semaine d'aménorrhée ; mm : millimètre ; ERCF : enregistrement rythme cardiaque fœtal

La moyenne d'âge de la population était de 28,4 ans (+/- 5,8).

L'IMC moyen était de 22,8 kg/m².

L'âge gestationnel au moment où la MAP est survenue était en moyenne de 30 SA+4 jours.

La longueur du col était en moyenne de 16,5mm.

Les contractions étaient ressenties chez 23 patientes (60,5%). L'ERCF a objectivé des contractions chez 24 patientes (63,2%).

Pour les femmes ayant ressenti leurs contractions, celles-ci étaient considérées comme faibles pour 12 d'entre elles (52,2%).

Onze patientes fumaient avant leur grossesse (29%) et 9 en cours de grossesse (23,7%).

Les différents antécédents obstétricaux sont exposés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Antécédents obstétricaux des 38 patientes de l'analyse intermédiaire

Variables		Total N=38
Antécédents Obstétricaux	OUI	25 (65.8%)
Gestité	1	14 (36,8%)
	2	8 (21.1%)
	3	9 (23.7%)
	4	5 (13.2%)
	5	1 (2.6%)
	10	1 (2.6%)
Parité	0	19 (50.0%)
	1	16 (42.1%)
	2	1 (2.6%)
	3	1 (2.6%)
	5	1 (2.6%)
Interruption volontaire de grossesse (IVG)	OUI	7 (18.4%)
Nombre IVG	0	31 (81.6%)
	1	5 (13.2%)
	2	2 (5.3%)
Fausse couche précoce	OUI	11 (28.9%)
Nombre fausses couches précoces	0	27 (71.1%)
	1	7 (18.4%)
	2	2 (5.3%)
	3	1 (2.6%)
	4	1 (2.6%)
Fausse couche tardive	OUI	0 (0%)
Interruption Médicale de Grossesse (IMG)	OUI	0 (0%)
Mort Fœtale In Utero (MFIU)	OUI	1 (2,6%)
Grossesse Extra Utérine (GEU)	OUI	1 (2,6%)

Quatorze patientes étaient primigestes (36,8%). Dix-neuf patientes étaient multipares (50%).

Un antécédent d'interruption volontaire de grossesse (IVG) était retrouvé chez 7 patientes (18,4%).

Onze patientes avaient présenté une fausse couche précoce (28,9%) et 4 en avaient eu au moins deux (10,5%).

Aucun cas de fausse couche tardive n'a été retrouvé dans notre analyse intermédiaire.

Aucune interruption médicale de grossesse n'a été notifiée.

Une patiente présentait un antécédent de mort fœtale in utéro (2,6%).

Une patiente avait eu une grossesse extra utérine.

Tableau 3 : Antécédent de menace d'accouchement prématuré

Variables		Total N=38
Antécédent de MAP	OUI	6 (15.8%)
Nombre MAP	1	6 (15.8%)
Accouchement Prématuré	OUI	5 (13.2%)
Nombre Accouchement Prématuré	1	5 (13.2%)

Un antécédent de MAP a été retrouvé chez 6 patientes (15,8%), dont 5 avaient accouché prématurément (83,3%).

Aucune chorioamniotite n'a été relevée lors de l'analyse intermédiaire.

Le bilan sanguin montrait un taux de leucocytes moyen de 11,46 G/l. La CRP était négative pour 24 patientes et ≥ 10 mg/l pour 6 patientes.

Un germe a été mis en évidence lors du prélèvement vaginal chez 8 patientes. Il s'agissait d'un Escherichia Coli dans 5 cas et d'un streptocoque B pour 1 cas. Les deux autres PV avaient mis en évidence une vaginose et une mycose.

Aucun ECBU n'avait retrouvé de germe.

3.2. Traitements mis en place au cours de l'hospitalisation

Le tableau 4 présente les traitements à visée fœtale institués au décours du diagnostic de MAP.

Tableau 4 : Traitements à visée fœtale administrés dans le cadre de la MAP

Variables		Total N=38
Corticothérapie	OUI	35 (92.1%)
Nombre d'injections	N	35
	2	35 (100.0%)
Sulfate de magnésium :	OUI	3 (7.9%)
Nombre ampoules de sulfate	N	3
	5	2 (66.7%)
	8	1 (33.3%)
Sulfate de magnésium réitéré :	NON	37 (97.4%)
Nombre d'ampoules de sulfate	N	1
	5	1 (100.0%)

La réalisation d'une corticothérapie anténatale, a été effectuée chez 35 des 38 patientes (92,1 %). Elles ont toutes bénéficié des 2 injections à 24 heures d'intervalle.

Parmi les 3 patientes n'en n'ayant pas bénéficié, deux avaient déjà eu une cure de corticoïdes au cours d'une précédente hospitalisation : l'une à 25 SA, l'autre à 26 SA+6 jours.

Trois patientes ont reçu du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice pour le fœtus (7,9%).

Une d'elles a reçu 5 ampoules ; elle a accouché dans les suites immédiates à 26 SA.

La seconde a eu une première administration de 5 ampoules. En l'absence d'accouchement imminent, celle-ci a été stoppée. Devant la reprise des contractions plusieurs jours après, 5 ampoules ont été à nouveau administrées. L'accouchement est survenu dans les suites à 28 SA+3 jours.

La dernière patiente a bénéficié de 8 ampoules à 31 SA mais a accouché à 34 SA+2 jours.

Le tableau 5 présente les traitements tocolytiques administrés dans le cadre de la MAP.

Tableau 5 : Traitements tocolytiques institués dans le cadre de la MAP

Variables		Total N=38
Tocolyse n°1	OUI	25 (65.8%)
Type de tocolyse	N	25
	Adalate	12 (48.0%)
	Tractocile	12 (48.0%)
	Adalate + Tractocile	1 (4.0%)
Nombre d'ampoules de tractocile	N	13
	10	4 (30.8%)
	9	4 (30.8%)
	8	3 (23.1%)
	6	1 (7.7%)
	2	1 (7.7%)
Tocolyse n°2	NON	34 (89.5%)
Type de tocolyse	N	4
	Adalate	2 (50.0%)
	Tractocile	1 (25.0%)
	Adalate + Tractocile	1 (25.0%)
Nombre d'ampoules de tractocile	N	2
	5	1 (50%)
	9	1 (50%)

Vingt-cinq patientes (65,8%) ont nécessité la mise en place d'une tocolyse.

Douze patientes ont reçu uniquement de l'adalate et 12 autres uniquement du tractocile.

Une patiente a bénéficié des deux traitements devant l'insuffisance d'action de l'adalate.

Parmi les 13 patientes ayant reçu du tractocile, 4 ont reçu 10 ampoules (30,8%), 4 en ont reçu 9 et 3 ont en reçu 8 (23,1%).

Devant la recrudescence des contractions au cours de l'hospitalisation, une deuxième tocolyse a été nécessaire chez 4 patientes.

3.3. Hospitalisations et estimation des coûts engendrés

Trente-six des 38 patientes ont été hospitalisées (94,7%) : 27 au CHU de Nantes et 9 au CHD de La Roche Sur Yon.

La durée moyenne d'hospitalisation des 36 patientes était de 4,4 jours, avec une durée maximale de 30 jours. Une d'entre elles n'a été hospitalisée qu'une journée, engendrant une recette de 374,96 euros, car considérée comme une hospitalisation de courte durée.

Deux patientes n'ont pas été hospitalisées et 3 ont accouché au cours de leur hospitalisation. Ces dernières ne représentent donc pas le même coût ni le même taux de remboursement. Dans notre analyse intermédiaire, en prenant en compte les données nationales de 2015 et en partant sur l'hypothèse d'un coût d'hospitalisation similaire, l'ensemble des 27 hospitalisations au CHU ont représenté un coût moyen de 54 540 €. Selon le coût forfaitaire journalier du CHD, les 9 hospitalisations ont représenté un coût de 20 282,06 euros. Ainsi le coût total des hospitalisations pour MAP était de 74 822,06 €. Ce coût ne prenait pas en compte le prix d'un transport lié à un transfert in utéro.

Parmi les 38 patientes incluses, 35 ont eu un test négatif, 2 un test positif et 1 un test non valide (tableau 11). Ce dernier n'avait pas de bande contrôle.

Du point de vue de l'Assurance Maladie, le test Partosure® aurait pu permettre une économie de 38 224,96 euros hors transport pour les patientes dont le test était négatif si aucune d'entre elles n'avait été hospitalisée et une économie de 36 597,7 euros pour les établissements de santé (recette-coût de production).

Parmi les 36 patientes hospitalisées, seulement deux ont accouché dans les 7 jours. Ainsi, au moment de l'analyse intermédiaire, le gain économique espéré en l'absence d'hospitalisation serait de 31 892 euros pour l'hôpital et de 36 788 euros pour l'assurance maladie

3.4. Transferts in utéro et estimation des coûts engendrés

Les patientes ayant nécessité un transfert in utéro vers le CHU de Nantes sont représentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Types de transport et lieux d'origine des transferts in utéro

Variables		Total N=38
Transfert in utéro	OUI	8 (21.1%)
Type de transport	N	8
	Ambulance	7 (87.5%)
	SAMU	1 (12.5%)
	Hélicoptère	0 (0.0%)
Lieu origine	N	8
	Challans	1 (12.5%)
	La Roche sur Yon	4 (50%)
	Saint Nazaire	2 (25%)
	Clinique Brétéché	1 (12.5%)

Un transfert in utéro a été nécessaire pour 8 patientes (21%) : 7 ont bénéficié d'un transport par ambulance non médicalisée et une patiente a été transférée par le SAMU.

Quatre transferts in utéro provenaient de la Roche sur Yon, 2 de Saint Nazaire, 1 de Challans et 1 d'une clinique Nantaise. Le centre hospitalier de la Roche sur Yon et celui de Saint Nazaire sont des maternités de niveau 2b, prenant en charge les prématurés naissant après 32 SA. En revanche, la clinique Brétéché et le centre hospitalier de Challans sont des maternités de niveau 1, ne prenant en charge que des nouveau-nés à terme.

Parmi ces patientes, 2 ont accouché prématurément dans les suites de leur transfert.

La patiente transférée de la Roche sur Yon a accouché à 28 SA+3 jours, soit 3,5 jours après la réalisation du test Partosure®. Ce dernier était positif.

La patiente transférée de Saint Nazaire a accouché à 26 SA, soit 4 jours après la réalisation du test Partosure®. Ce dernier était négatif.

La patiente transférée de Challans a accouché prématurément à 34SA+2 jours mais dans un contexte de pré éclampsie avec une césarienne réalisée en urgence 30 jours après son transfert.

Les transferts in utéro ont représenté, pour ces 8 patientes, un coût total de 1476,43 euros.

Parmi ces transferts, 6 auraient pu être évités, devant l'absence d'accouchement dans les 7 jours, ce qui représente un coût de 1067,23 euros.

3.5. Données obstétricales, néonatales et post-natales

Les données obstétricales concernant les 26 accouchements sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Données obstétricales des 26 accouchements

Variables		Total N=26
Terme à l'accouchement (SA)	Min-Max	[26.0;41.0]
	Moyenne	37.7
	Ecart-type	3.6
Délai test - accouchement (jours)	Min-Max	[3.0;104.0]
	Moyenne	51.2
	Ecart-type	26.8
Type de travail	Spontanée	23 (88.5%)
	Maturation-déclenchement	2 (7.7%)
	Césarienne avant travail	1 (3.9%)
Indication césarienne avant travail ou déclenchement	N	3
	Rupture prématurée des membranes	2 (66.7%)
	Pré éclampsie	1 (33.3%)
Présentation fœtale	Céphalique	24 (92.3%)
	Siège	2 (7.7%)
Mode accouchement	Voie basse	22 (84.6%)
	Césarienne au cours du travail	3 (11.5%)
	Césarienne avant travail	1 (3,8)
Indication césarienne pendant le travail	N	3
	Anomalie du rythme	2 (66.7%)
	Défaut d'engagement	1 (33.3%)

En moyenne, les femmes ont accouché à 37 SA+5 jours et dans un délai de 51,2 jours après la réalisation du test Partosure®.

Concernant la voie d'accouchement, une patiente a eu une césarienne avant travail pour pré-éclampsie à 34 SA+2 jours ; trois en ont eu une au cours du travail dont 2 pour anomalies du rythme cardiaque fœtal et la dernière pour non engagement du mobile fœtal.

Vingt-trois patientes (88,5%) ont eu un travail spontané et 22 ont accouché par voie basse (84,6%).

Deux patientes ont été déclenchées pour rupture spontanée de la poche des eaux sans mise en travail à 38 SA+5 jours et 36 SA+1 jour.

Le tableau 8 expose les données néonatales à la naissance des 26 nouveau-nés.

Tableau 8 : Données néonatales des 26 nouveau-nés

Variables		Total N=26
Sexe du bébé	Garçon	16 (61.5%)
	Fille	10 (38.5%)
Poids du bébé	Min-Max	[800.0;3770.0]
	Moyenne	2974.7
	Ecart-type	777.1
Apgar à 1minute	Min-Max	[6.0;10.0]
	Moyenne	9.2
	Ecart-type	1.3
Apgar à 5 minutes	Min-Max	[8.0;10.0]
	Moyenne	9.9
	Ecart-type	0.4
Apgar à 10 minutes	Min-Max	[9.0;10.0]
	Moyenne	9.96
	Ecart-type	0.2
pH artériel	N	19
	Min-Max	[7.0;7.4]
	Moyenne	7.2
	Ecart-type	0.1
pH veineux	N	13
	Min-Max	[7.2;7.4]
	Moyenne	7.3
	Ecart-type	0.1

Concernant les données néonatales, 61,5% des nouveau-nés étaient des garçons.

Le poids moyen à la naissance était de 2975 grammes.

Quatre nouveau-nés pesaient moins de 2500 grammes (15,4%).

Il s'agissait de prématurés dont un de 26SA pesant 800 grammes, un de 28 SA+3 jours pesant 1090 grammes, un de 34 SA+2 jours pesant 1410 grammes et un de 35 SA+1 jour pesant 2441 grammes.

Le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes était en moyenne supérieur à 9.

Un seul score d'Apgar inférieur à 7 a été relevé à 1 minute de vie. Il s'agissait du nouveau-né avec une prématurité extrême.

Les pH artériel et veineux étaient en moyenne de 7,22 et 7,28 respectivement. Aucun pH n'était en dessous de 7, valeur signant une acidose sévère.

Le tableau 9 présente les données post-natales concernant l'ensemble des nouveau-nés.

Tableau 9 : Données post-natales des 26 nouveau-nés

Variables		Total N=26
Hospitalisation en pédiatrie	OUI	5 (19,2%)
Durée d'hospitalisation du nouveau-né	N	5
	Min-Max	[11 ; 95.0]
	Moyenne	43,4
	Ecart-type	39.05
Détresse respiratoire	OUI	4 (15.4%)

Cinq nouveau-nés ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie avec une durée moyenne d'hospitalisation de 43,4 jours. L'ensemble des hospitalisations ne concernait que des nouveau-nés prématurés. La plus longue durée d'hospitalisation a été de 95 jours ; elle concernait l'enfant né à 26 SA.

Parmi les 5 nouveau-nés hospitalisés, 4 ont présenté une détresse respiratoire à la naissance.

3.6. Caractéristiques des 26 patientes ayant accouché et des nouveau-nés

Le tableau 10 présente les caractéristiques des patients ayant accouché.

Tableau 10 : Caractéristiques des 26 patientes ayant accouché

Variables		> 37SA N=19	< 37 SA N=7	Total N=26	p-value
Age maternel	Min-Max	[19.0;37.0]	[19.0;37.0]	[19.0;37.0]	0.39
	Moyenne	28.0	25.7	27.4	
	Ecart-type	5.3	6.5	5.6	
IMC	Min-Max	[18.0;33.7]	[16.5;26.3]	[16.5;33.7]	0.08
	Moyenne	23.9	20.6	23.1	
	Ecart-type	4.5	3.7	4.5	
Gestité>1	OUI	11 (57.9%)	4 (57.1%)	15 (57.7%)	1.0
Parité>0	OUI	9 (47.4%)	2 (28.6%)	11 (42.3%)	0.66
Interruption volontaire de grossesse	OUI	3 (15.8%)	3 (42.9%)	6 (23.1%)	0.29
Antécédent de fausse couche précoce	OUI	6 (31.6%)	1 (14.3%)	7 (26.9%)	0.63
Antécédent de MAP	NON	18 (94.7%)	6 (85.7%)	24 (92.3%)	0.47
Longueur du col <15 mm	OUI	13 (68.4%)	4 (57.1%)	17 (65.4%)	0.66
Tabagisme	Fumeuse	3 (15.8%)	4 (57.1%)	7 (26.9%)	0.06

Test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives et test exact de Fisher ou test de Chi2 selon les conditions d'application pour les variables qualitatives.

Parmi les 26 patientes ayant accouché, 7 ont accouché prématurément avant 37 SA (26,9%).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le risque d'accouchement prématuré et l'âge maternel ($p=0,39$) ou l'IMC ($p=0,076$) lors de notre analyse intermédiaire.

Il n'y avait pas de différence significative entre les primipares et les multipares concernant le risque d'accouchement prématuré ($p=0,66$).

Les antécédents de fausse couche précoce et d'interruption volontaire de grossesse n'étaient pas des facteurs de risque significatifs dans la prédiction du risque d'accouchement prématuré ($p=0,63$ et $p=0,29$ respectivement). De même, l'antécédent de MAP lors d'une grossesse précédente n'était pas un facteur de risque d'accouchement prématuré ($p=0,47$).

A l'échographie du col réalisée à l'inclusion, une longueur du col inférieure à 15 mm n'était pas prédictif d'un accouchement prématuré ($p=0,66$).

La consommation tabagique n'était pas un facteur de risque statistiquement significatif d'accouchement prématuré dans notre analyse intermédiaire ($p=0,06$).

3.7. Capacités diagnostiques du test Partosure®

Le tableau 11 montre les capacités diagnostiques du test Partosure® dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours.

Tableau 11 : Capacités diagnostiques du test dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours

		Accouchement dans les 7 jours		
		NON	OUI	Total
Test PARTOSURE	N	35	2	37
	Négatif	34 (97.1%)	1 (50.0%)	35 (94.6%)
	Positif	1 (2.9%)	1 (50.0%)	2 (5.4%)

	Estimation	Intervalle de confiance	
Sensibilité	50.0	1.3	98.7
Spécificité	97.1	85.1	99.9
VPN	97.1	85.1	99.9
VPP	50.0	1.3	98.7

Un des tests était non valide ; la bande contrôle n'était pas visible. L'analyse a donc porté sur 37 tests.

Le test Partosure® était négatif chez 35 des 37 patientes, dont 34 n'ont pas accouché dans les 7 jours.

Il était positif chez 2 patientes, dont 1 a accouché dans les 7 jours.

Le test avait une sensibilité, spécificité, VPP et VPN dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours respectivement de 50% [IC 95% ; 1,3-98,7], 97,1% [IC 95% ; 85,1-99,9], 50% [IC 95% ; 1,3-98,7] et 97,1% [IC 95% ; 85,1-99,9].

Parmi les patientes de l'analyse intermédiaire, 2 ont accouché dans les 7 jours dont 1 avait un test positif.

Les tableaux 12 et 13 présentent les capacités diagnostiques du test Partosure® dans la prédiction d'un accouchement avant 37 SA et 34 SA.

Tableau 12 : Capacités diagnostiques du test dans la prédiction d'un accouchement avant 37 SA

		Accouchement avant 37 SA		
		Non	Oui	Total
Test PARTOSURE	N	18	7	25
	Négatif	18 (100.0%)	5 (71.4%)	23 (92.0%)
	Positif	0 (0.00%)	2 (28.6%)	2 (8.0%)

	Estimation	Intervalle de confiance	
Sensibilité	28.6	3.7	71.0
Spécificité	100	81.5	100
VPN	78.3	56.3	92.5
VPP	100	15.8	100

Sept patientes parmi les 25 étudiées ont accouché prématurément avant 37 SA, dont 5 avaient un test négatif et 2 un test positif.

Le test Partosure® avait une sensibilité, spécificité, VPP et VPN dans la prédiction d'un accouchement avant 37 SA respectivement de 28,6% [IC 95% ; 3,7-71,0], 100% [IC 95% ; 81,5-100], 100% [IC 95% ; 15,8-100] et 78,3% [IC 95% ; 56,3-92,5].

Tableau 13 : Capacités diagnostiques du test dans la prédiction d'un accouchement avant 34 SA

		Accouchement avant 34 SA		
		Non	Oui	Total
Test PARTOSURE	N	23	2	25
	Négatif	22 (95.7%)	1 (50.0%)	23 (92.0%)
	Positif	1 (4.3%)	1 (50.0%)	2 (8.0%)

	Estimation	Intervalle de confiance	
Sensibilité	50.0	1.3	98.7
Spécificité	95.7	78.1	99.9
VPN	95.7	78.1	99.9
VPP	50.0	1.3	98.7

Deux patientes parmi les 25 étudiées ont accouché avant 34 SA. Un des tests était négatif.

Le test Partosure® avait une sensibilité, spécificité, VPP et VPN dans la prédiction d'un accouchement avant 34 SA respectivement de 50% [IC 95% ; 1,3-98,7], 95,7% [IC 95% ; 78,1-99,9], 50% [IC 95% ; 1,3-98,7] et 95,7 % [IC 95% ; 78,1-99,9].

Afin d'évaluer les capacités diagnostiques des tests PAMG-1, Partosure® et Amnisure®, nous avons comparé notre analyse intermédiaire aux différentes données de la littérature en réalisant un tableau récapitulatif (tableau 14).

Tableau 14 : Evaluation des performances diagnostiques des tests PAMG-1 dans la prédiction d'un accouchement spontané prématuré dans les 7 et 14 jours : revue de la littérature

	Ehsanipoor (61)	Nikolova (63)	Nikolova (62)	Werlen (64)	Bolotskikh (69)	Wing (70)	Cekmez (71)	Melchor (72)	Lotfi (73)	Ravi (74)	MAPOSURE Etude en cours
Nom du test	Amnisure	Partosure	Partosure	Partosure	Partosure	Partosure	Amnisure	Partosure	Partosure	Partosure	Partosure
Nombre de patientes	86	101	203	41	99	711	72	420	148	72	38
Terme d'inclusion (en SA)	16 – 34	20 ^{0/7} – 36 ^{6/7}	20 ^{0/7} – 36 ^{6/7}	24 ^{0/7} -34 ^{0/7}	22 ^{0/7} – 36 ^{6/7}	24 ^{0/7} - 34 ^{6/7}	24 ^{0/7} – 34 ^{0/7}	24 ^{0/7} – 34 ^{6/7}	24 ^{0/7} - 36 ^{6/7}	23 ^{0/1} – 34 ^{6/7}	24 ^{0/1} -33 ^{6/7}
Accouchement ≤ 7 jours :											
Sensibilité	54,6	90	80	90	100	50	73,3	50	66,7	66,7	50
Spécificité	82,7	93,8	95	93,8	95	98,4	92,9	96,9	98,6	95,7	97,1
VPN	92,5	97,4	96	97,4	100	99,5	92,9	98,3	97,9	98,5	97,1
VPP	31,6	78,3	76	78,3	75	23	73,3	35,3	75	40	50
Accouchement ≤ 14 jours :											
Sensibilité	-	80	-	80	100	-	-	41,2	53,8	40	-
Spécificité	-	96,1	-	96,1	98	-	-	97,1	99,3	95,5	-
VPN	-	93,6	-	93,6	100	98,6	-	97,1	95,7	95,5	-
VPP	-	87	-	87	88	31	-	41,2	87,5	40	-

3.8. Délai entre la réalisation du test et l'accouchement

Le tableau 15 présente le délai entre la réalisation du test et l'accouchement en fonction du résultat du test.

Tableau 15 : Délai entre la réalisation du test et l'accouchement, selon le résultat du test Partosure®

		Négatif N=23	Positif N=2	Total N=25	p- value*
Délai test - accouchement (jours)	N	23	2	25	0.04
	Min-Max	[4.0;104.0]	[3.0;15.0]	[3.0;104.0]	
	Moyenne	52.7	9.0	49.2	
	Ecart-type	23.1	8.5	25.3	

**Test de Wilcoxon Mann-Whitney*

Le délai de survenu de l'accouchement après la réalisation du test était en moyenne de 52,7 jours lorsque celui-ci était négatif.

Cinq d'entre elles ont accouché prématurément dont 4 au minimum 14 jours après la réalisation du test. Elles ont accouché à 36 SA+5 jours, 36 SA+1 jour, 35 SA+5 jours et 34 SA+2 jours. Il s'agissait d'une prématurité tardive sans prise en charge spécifique obstétricale.

Une seule patiente a accouché dans un délai de 4 jours après un test négatif ; il s'agissait d'une situation de prématurité sévère à 26 SA.

Le test était positif chez deux patientes. Une d'elles a accouché 3,5 jours après la réalisation du test. Elle était 28 SA+3 jours.

La seconde a accouché 14,9 jours après la réalisation du test ; soit à 35 SA+1 jour. Dans ces deux situations, elles ont donc accouché prématurément.

Un des tests était non valide, ne permettant pas définir le délai entre la réalisation du test et l'accouchement. Il n'a pas été réalisé de second test.

La différence de délai entre la réalisation du test et l'accouchement était statistiquement significative selon que le test était positif ou négatif ($p=0,04$). En effet, le délai était en moyenne de 9 jours pour les tests positifs et de 52,7 jours pour les tests négatifs.

3.9. Terme à l'accouchement selon l'âge gestationnel et la longueur du col à l'inclusion

Le tableau 16 présente la relation entre l'âge gestationnel et la longueur du col à l'inclusion et le terme à l'accouchement.

Tableau 16 : Terme à l'accouchement selon l'âge gestationnel et la longueur du col à l'inclusion

Variables		<37SA N=7	37-39SA N=7	>39SA N=12	Total N=26
Age gestationnel à l'inclusion	N	7	7	12	26
	24-27+6 SA	1 (14.3%)	2 (28.6%)	2 (16.7%)	5 (19.2%)
	28-31+6 SA	3 (42.9%)	2 (28.6%)	4 (33.3%)	9 (34.6%)
	32-33+6 SA	3 (42.9%)	3 (42.9%)	6 (50.0%)	12 (46.2%)
Longueur du col	N	7	7	12	26
	<15 mm	3 (42.9%)	2 (28.6%)	4 (33.3%)	9 (34.6%)
	15-19 mm	2 (28.6%)	1 (14.3%)	2 (16.7%)	5 (19.2%)
	20-25 mm	2 (28.6%)	4 (57.1%)	6 (50.0%)	12 (46.2%)

Quatre-vingts pourcents des patientes dont l'âge gestationnel à l'inclusion était inférieur à 28 SA ont accouché après 37 SA.

Les patientes ayant un âge gestationnel compris entre 28 SA et 31 SA+6 jours ont accouché après 37 SA dans 66,6% des cas.

Soixante-quinze pourcents des patientes dont l'âge gestationnel à l'inclusion était compris entre 32 SA et 33 SA+6 jours ont accouché après 37 SA.

Les patientes dont la longueur du col était ≥ 20 mm ont accouché après 37 SA dans 83,3% des cas.

Les patientes ayant un col compris entre 15 et 19 mm ont accouché après 37 SA dans 60 % des cas.

Les patientes dont la longueur du col était <15 mm ont accouché après 37 SA dans 66,6 % des cas.

4. Discussion

Cette analyse intermédiaire portait sur les premières données du protocole MAPOSURE avec un effectif de 38 patientes.

4.1. Capacités diagnostiques du test

4.1.1. Prédiction du risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours

Concernant la prédiction du risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours, la spécificité du test Partosure® était de 97,1% [IC 95% ; 85,1-99,9].

La sensibilité, la VPN et la VPP du test étaient respectivement de 50% [IC 95% ; 1,3-98,7], 97,1% [IC 95% ; 85,1-99,9] et 50% [IC 95% ; 1,3-98,7].

Dans l'étude de Nikolova *et al.*, dans laquelle 203 patientes entre 20 SA et 36 SA+6 jours avec des symptômes de mise en travail prématuré ont été incluses, la spécificité du test Partosure® dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours était de 93,8% [IC 95% ; 86,2-98,0].

La sensibilité, la VPN et la VPP du test étaient respectivement de 90% [IC 95% ; 68,3-98,8], 97,4% [IC 95% ; 91,0-99,7] et 78,3% [IC 95% ; 56,3-92,5] (62).

Dans cette étude, la prédiction d'un accouchement dans les 14 jours avait également été évaluée. La sensibilité, la spécificité, la VPN et la VPP étaient respectivement de 80% [IC 95% ; 59,3-93,2], 96,1% [IC 95% ; 88,9-99,2], 93,6% [IC 95% ; 85,7-97,9] et 87,0% [IC 95% ; 66,4-97,2].

Les auteurs ont conclu que ce test PAMG-1 était aussi efficace que les autres biomarqueurs pour exclure le risque d'accouchement prématuré. Il possédait en revanche une meilleure VPP permettant ainsi de prédire un accouchement prématuré imminent. Ce test était donc une alternative intéressante à la détection de fibronectine fœtale et pHIGFBP-1 (62).

Dans la prédiction du risque d'accouchement à 7 jours, la spécificité du test dans notre analyse semblait similaire à celle de l'étude de Nikolova *et al.*. Il ne s'agissait toutefois pas de la même population ; le terme de nos patientes était compris entre 24 SA et 33 SA+6 jours.

En revanche, la VPP était plus faible. Cette probabilité est dépendante de la prévalence du diagnostic ; à savoir l'accouchement dans les 7 jours dans notre étude, qui ne correspondait qu'à deux situations lors de notre analyse intermédiaire.

4.1.2. Prédiction du risque d'accouchement prématuré avant 34 SA et avant 37 SA

Peu d'études, à notre connaissance, se sont intéressées aux capacités diagnostiques du test avant 34 SA et avant 37 SA. Nous avons donc cherché à évaluer les performances du test selon l'âge gestationnel afin de voir si elles se modifiaient.

Concernant la prédiction du risque d'accouchement prématuré avant 34 SA, la spécificité du test Partosure® était de 95,7% [IC 95% ; 78,1-99,9].

La sensibilité, la VPN et la VPP du test étaient respectivement de 50% [IC 95% ; 1,3-98,7], 95,7 % [IC 95% ; 78,1-99,9], 50% [IC 95% ; 1,3-98,7].

La spécificité du test était performante mais la VPP était médiocre. Or, dans le cadre d'une MAP, les patientes nécessitent une prise en charge obstétricale et néonatale jusqu'à 34 SA. Le test semblait donc insuffisant pour éliminer tout risque d'accouchement prématuré avant 34 SA et éviter un retard voire une absence de prise en charge néonatale.

Concernant la prédiction du risque d'accouchement prématuré avant 37 SA, la spécificité du test Partosure® était de 100% [IC 95% ; 81,5-100].

La sensibilité, la VPN et la VPP du test étaient respectivement de 28,6% [IC 95% ; 3,7-71,0], 78,3% [IC 95% ; 56,3-92,5] et 100% [IC 95% ; 15,8-100]. Les capacités du test étaient donc performantes avant 37 SA, aussi bien dans la prédiction que dans l'exclusion d'un accouchement prématuré.

Selon Nikolova *et al.* (62), l'incidence du test Partosure® positif était constante, que ce soit entre 26-29 SA (25,8%), 30-33 SA (24,3%) et 34-36 SA (22,2%). Ainsi, le résultat du test ne variait pas en fonction de l'âge gestationnel. Le test semblait donc être aussi performant quel que soit le terme. Cependant, la VPN du test était de 100% entre 22-23 SA alors qu'elle diminuait à 90,5% au cours de 34-36 SA. A l'inverse, la VPP du test était de 100% à 34-36 SA alors qu'elle était à 66,7% à 30-33 SA et 75% à 26-29 SA. Cela s'explique probablement par le fait que, plus l'âge gestationnel est élevé, plus la probabilité d'accoucher augmente. Par conséquent, la VPP est nécessairement plus élevée avec l'âge gestationnel alors que la VPN diminue.

Dans l'étude MAPOSURE, l'évaluation des capacités diagnostiques de ce test dans la prédiction d'un accouchement avant 34 SA pourrait permettre de déterminer si une patiente avec un test positif serait plus à risque d'accoucher prématurément. Ainsi, selon les résultats

à la fin de l'étude, en plus de pouvoir prédire un accouchement prématuré imminent dans les 7 jours, il pourrait éventuellement permettre de mettre en place une surveillance adaptée.

4.2. Hospitalisation et traitements reçus

Parmi les 36 patientes hospitalisées, 26 avaient accouché au moment de notre analyse intermédiaire, dont 7 prématurément et seulement 2 dans les 7 jours suivant leur prise en charge. Ces données confirment les difficultés à cibler les patientes présentant une MAP et qui accoucheront réellement prématurément dans les 7 jours. Ce délai est pourtant essentiel pour la prise en charge. Au vu de ces premières données, il s'agit d'un nombre réduit de patientes parmi toutes celles consultant pour MAP. La difficulté réside donc dans le fait de ne pas méconnaître une menace d'accouchement imminente dont l'absence de prise en charge serait délétère pour le nouveau-né.

Concernant les deux patientes non hospitalisées, elles ne présentaient pas de contraction utérine, la MAP a été de découverte fortuite lors de l'échographie de croissance du troisième trimestre.

La première était à 33 SA+1 jour ; la longueur du col était de 21 mm. Elle n'a donc pas été hospitalisée et n'a pas reçu de corticothérapie. Une surveillance à domicile a été instituée.

La seconde était à 32 SA+6 jours avec un col mesuré à 24 mm. Elle est également rentrée à domicile avec instauration d'une surveillance régulière et réalisation d'une cure de corticothérapie.

A noter que ces 2 patientes n'ont pas accouché prématurément. Ainsi, bien que l'hospitalisation ait pu être évitée chez ces deux patientes, en l'absence de test diagnostique performant, cette attitude reste exceptionnelle et doit être évaluée selon une balance bénéfice-risque. En effet, ces deux patientes avaient un col de plus de 20mm et ne présentaient pas de contraction. Le risque d'accouchement prématuré imminent semblait peu probable. Néanmoins, une surveillance à domicile avait été instaurée afin de détecter la survenue de contractions ou de modifications cervicales.

Concernant les contractions, elles ont été objectivées à l'ERCF chez 24 patientes (63,2%). Parmi les 23 patientes ayant ressenti les contractions, celles-ci étaient considérées comme faibles chez 52,2% d'entre elles. Ces données montrent les difficultés diagnostiques de la MAP, où des femmes peuvent ressentir des contractions sans avoir de modification cervicale ou surtout ne pas en ressentir alors qu'il s'agit d'une réelle MAP avec un col court mesuré à l'échographie. Cela souligne la nécessité d'un outil diagnostique fiable et reproductible.

Une tocolyse a été nécessaire pour 25 des 36 patientes hospitalisées, dont 4 ont nécessité un renouvellement du traitement. Devant l'absence d'outil diagnostique prédictif d'un accouchement imminent, toutes les contractions utérines étaient considérées comme potentiellement responsables d'un accouchement imminent et amenaient donc à réaliser une tocolyse de façon systématique. Ce type de prise en charge engendre des traitements inutiles, parfois générateurs d'effets indésirables et de surcoûts.

Huit patientes (61,6%) ont nécessité l'administration d'au moins 9 ampoules de tractocile lors de leur prise en charge initiale. Ce nombre important d'ampoules utilisées s'explique par le fait que la tocolyse se déroule sur 48h, délai nécessaire pour réaliser la corticothérapie anténatale.

Parmi les 38 patientes incluses, 37 (97,4%) ont bénéficié d'une corticothérapie en accord avec les recommandations actuelles. Ces dernières préconisent 2 injections intramusculaires de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle entre 24 et 34 SA (5). Par ailleurs, le bénéfice maximal des corticoïdes survient lorsque l'accouchement a lieu entre 24 heures et 7 jours suivant l'administration des corticoïdes (18–20). Cet effet bénéfique décroît ensuite au-delà des 7 jours suivant leur administration (28). Or, dans notre analyse intermédiaire, seulement deux patientes ont accouché dans les 7 jours. Ainsi, bien que la corticothérapie anténatale soit le traitement le plus important dans la prématurité, l'absence d'outil diagnostique performant ne permet pas d'y avoir recours de façon optimale. De nombreux nouveau-nés ont donc reçu des corticoïdes par excès ou à un moment non opportun.

Parmi les 3 patientes ayant reçu du sulfate de magnésium du fait de l'imminence de l'accouchement avant 32 SA, 2 ont accouché dans les suites immédiates. L'administration du sulfate de magnésium a donc été réalisée de façon appropriée et en accord avec les recommandations (5). Selon le protocole au CHU de Nantes, la durée du traitement est de 12h maximum. Le traitement peut être interrompu avant ce laps de temps s'il n'existe plus de menace d'accouchement imminent lié à l'arrêt des contractions. C'est pourquoi, selon les patientes, le nombre d'ampoules diffère.

4.3. Facteurs de risque de MAP

Les facteurs de risque identifiés dans la littérature sont l'âge maternel (<18 ans ou >35 ans), le tabac, le niveau socio-économique défavorable et les antécédents gynéco-obstétricaux (malformations utérines, chirurgies du col, antécédents de fausses couches tardives, d'accouchements prématurés, de menaces d'accouchement prématuré, etc.) (1,4,5).

Une revue de la littérature de Torchin *et al.* a montré que le risque global de prématurité était plus élevé chez les femmes jeunes (< 18 ans) et chez les femmes âgées d'au moins 35 ans (et surtout d'au moins 40 ans) (75). De même, un IMC < 18,5 kg/m² pourrait être associé à une augmentation de la prématurité globale et spontanée. En revanche, l'obésité n'augmentait pas le risque de prématurité globale ou spontanée.

Dans notre analyse, il n'existait pas de différence significative entre le risque d'accouchement prématuré et l'âge maternel (p=0,39) ou l'IMC (p=0,08). Cependant, dans notre population, aucune patiente n'avait moins de 18 ans et seulement 3 étaient âgées de plus de 35 ans. Un IMC inférieur à 18,5 kg/m² était retrouvé chez 8 patientes.

Selon Torchin *et al.*, la consommation tabagique était également associée à une augmentation de la prématurité spontanée avec une relation dose-effet (75). C'est pourquoi, selon les recommandations du CNGOF de 2016, le sevrage tabagique est recommandé chez les patientes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse (5).

La consommation tabagique n'était pas un facteur statistiquement significatif dans le risque d'accouchement prématuré dans notre analyse (p=0,057). L'effectif était cependant faible, il était constitué de seulement 38 patientes alors que le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 400. Il est donc possible que ce facteur de risque devienne statistiquement significatif à la fin de l'étude.

Concernant les antécédents gynéco-obstétricaux, dans cette même revue de la littérature, le risque de prématurité était légèrement accru chez les nullipares (OR = 1,1, IC 95 % [1,0-1,2]) et chez les grandes multipares (parité ≥ 3, OR = 1,2 [1,1-1,4]) par rapport aux femmes de parité 1 à 2 (75). Chez les multipares, un antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive multiplierait par 2 à 5 le risque de nouvel accouchement prématuré.

Dans notre analyse, il n'existait pas de différence significative entre les primipares et les multipares concernant le risque d'accouchement prématuré (p=0,66). Les antécédents de MAP lors d'une grossesse précédente (p=0,47) et de fausse couche précoce (p=0,63) n'étaient pas des facteurs de risque significatifs d'accouchement prématuré.

Toujours selon cette même étude, le risque de prématurité était augmenté en cas d'antécédent d'interruption chirurgicale de grossesse (75). Cette association n'était pas retrouvée dans notre analyse intermédiaire ($p=0,29$).

Lors de l'échographie du col réalisée à l'inclusion, le fait d'avoir une longueur du col inférieure à 15 mm n'était pas un facteur de risque prédictif d'un accouchement prématuré ($p=0,66$). Ainsi, il n'existait pas de relation entre la longueur du col et le risque d'accoucher prématurément, ce qui est discordant par rapport aux données de la littérature (5).

Dans notre analyse intermédiaire, parmi les 5 patientes incluses entre 24 SA et 27 SA+6 jours, une seule a accouché avant 37 SA. En revanche, pour celles ayant été incluses entre 28 SA et 31 SA+6 jours et entre 32 SA et 33 SA+6 jours, 3 patientes sur 9 et 3 patientes sur 12 ont respectivement accouché avant 37 SA. L'effectif de notre analyse intermédiaire était trop faible pour pouvoir conclure quant à une relation entre l'âge gestationnel au moment de la MAP et le terme de l'accouchement.

La poursuite de l'étude Maposure est nécessaire pour infirmer ou confirmer ces premières conclusions.

4.4. Données obstétricales, néonatales et post-natales

Parmi les 26 accouchements, 69,2% des patientes ont accouché au-delà de 37 SA, donc à terme. Le terme moyen à l'accouchement était de 37 SA+5 jours, avec une mise en travail spontané dans 88,5% des cas et un accouchement par voie basse dans 84,6% des cas. Ces données confirment le fait que la plupart des femmes ayant une MAP, n'accouchent finalement pas prématurément (13).

Concernant les données néonatales, aucun des nouveau-nés n'avait de pH inférieur à 7, signant une acidose sévère. Cependant, l'analyse du pH du nouveau-né né à 28 SA n'était pas réalisable.

L'ensemble des scores d'Apgar à 10 minutes de vie était ≥ 9 , et ce même pour l'extrême prématuré, signant une bonne adaptation à la vie extra utérine. Celle-ci est en lien avec les thérapeutiques mises en place en anténatal. Ces données confirment que cette prise en charge est primordiale, tant en termes de morbidité que de mortalité.

Du fait de leur prématurité, 5 nouveau-nés ont été hospitalisés en pédiatrie, dont 4 ont présenté une détresse respiratoire. La durée d'hospitalisation était corrélée avec le terme au moment de la naissance : plus la prématurité était extrême, plus l'hospitalisation était longue. Les nouveau-nés hospitalisés avaient 26 SA, 28 SA+3 jours, 34 SA+2 jours, 35 SA+1 jour et 35 SA+5 jours.

Au moment de l'analyse intermédiaire, l'ensemble des nouveau-nés avaient quitté le service de pédiatrie et avaient pu regagner leur domicile.

4.5. Données médico-économiques

Une hospitalisation immédiate aurait pu être évitée pour 34 patientes. En effet, parmi les 36 patientes hospitalisées, seulement deux ont accouché dans les 7 jours. Ainsi, au moment de l'analyse intermédiaire, le gain économique espéré en l'absence d'hospitalisation serait de 31 892 euros pour l'hôpital et de 36 788 euros pour l'assurance maladie. En revanche, ce test est un outil d'aide diagnostique et non un outil décisionnel à lui seul. Les résultats sont à interpréter avec précautions et selon la situation clinique. De plus, ces gains espérés sont à mettre en regard avec le coût que pourrait représenter une situation dans laquelle une patiente aurait un test négatif et accoucherait prématurément dans les 7 jours. En effet, dans ce cas, outre les conséquences néonatales graves, les conséquences économiques seraient importantes du fait d'une hospitalisation longue avec une morbidité potentielle à long terme générateur de frais médicaux conséquents. De plus, en cas de transfert néonatal secondaire lors d'accouchement dans une structure non adaptée au terme, ces coûts seraient majorés.

Il est également important de prendre en compte l'impact organisationnel que pourrait engendrer l'utilisation de ce test. En effet, si la performance du test est validée à la fin de notre étude, son utilisation pourrait permettre de diminuer le nombre d'hospitalisations et réduire ainsi les tensions sur les disponibilités des lits dans le service de grossesse à haut risque. L'utilisation de ce test aurait donc un impact positif et permettrait de mieux déployer les moyens sur des situations plus critiques.

Concernant les transferts in utéro, devant l'absence d'accouchement dans les 7 jours, 6 des 8 transferts in utéro auraient également pu être évités ; ce qui représenterait une économie de 1067,23 euros.

En revanche, un des tests était négatif alors que la patiente a accouché dans les 7 jours. Ainsi, si l'on s'était fié au test, la naissance aurait eu lieu dans un niveau 2b, non adapté au terme du nouveau-né qui était de 26 SA. Celui-ci aurait dû être transféré après sa naissance

vers une maternité de niveau 3. Cela aurait pu avoir des conséquences néonatales importantes. Ainsi, dans la réflexion décisionnelle concernant la nécessité d'un transfert in utéro, ce test devrait être utilisé avec prudence, afin de ne pas engendrer un retard de prise en charge.

4.6. Délai entre la réalisation du test et l'accouchement

Concernant le délai écoulé entre la réalisation du test et l'accouchement, l'analyse intermédiaire a montré que, pour les deux tests positifs, ce délai était court : 3,5 et 14,9 jours. Deux des deux cas, les patientes ont accouché prématurément. En revanche, le délai moyen était de 52,7 jours lorsque le test était négatif. Une patiente a cependant accouché 4 jours après la réalisation du test alors que celui était négatif.

Un test positif semblait donc pouvoir prédire un accouchement prématuré voir imminent. La prévalence d'un accouchement dans les 7 jours n'est que de 10% ; ce qui limite nos résultats pour le moment. En revanche, un test négatif semblait pouvoir exclure un accouchement imminent dans les 7 jours, mais son analyse doit toujours mettre en balance le risque encouru en l'absence d'hospitalisation selon la situation clinique. La poursuite de l'étude est nécessaire pour pouvoir conclure.

Dans l'étude de Nikolova *et al.*, le délai moyen d'accouchement après la réalisation du test de détection de PAMG-1 était de 3,8 jours lorsque celui-ci était positif et 32 jours lorsqu'il était négatif (62).

Dans notre analyse, le délai entre la réalisation du test Partosure® et l'accouchement était statistiquement significatif selon le résultat du test. Il était en moyenne de 9 jours lorsque le test était positif, et 52,7 jours lorsqu'il était négatif ($p=0,04$). Les patientes seraient donc éligibles à une prise en charge active en cas de test positif. En revanche, lorsque le test est négatif, l'accouchement semble survenir à distance. Pour ces patientes, un contrôle à une semaine pourrait être envisagé en l'absence de récurrence de symptômes, afin de réitérer l'échographie du col et le test Partosure® si le col mesure ≤ 25 mm. Si la longueur du col est >25 mm ou si le test est négatif, la patiente poursuivrait son suivi de grossesse habituel. Néanmoins ce schéma original de suivi nécessiterait d'être validé par des études au préalable.

4.7. Revue de la littérature comparant les performances diagnostiques du test de détection PAMG-1 et des autres outils diagnostiques

L'étude de Ravi *et al.* (74) qui incluait 72 patientes entre 23 SA+1 jour et 34 SA+6 jours, avait pour but de comparer la fibronectine et le test PAMG-1 dans l'évaluation du risque d'accouchement imminent chez les femmes présentant des symptômes de mise en travail spontané. Dans cette étude, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du test PAMG-1 dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours étaient respectivement de 67%, 96%, 40%, et 99% (tableau 14). Les auteurs ont conclu que le test de détection de PAMG-1, comparé au test de détection de la fibronectine fœtale, était un meilleur outil prédictif d'accouchement spontané dans les 7 jours tout en maintenant une valeur prédictive négative très élevée. Ainsi, non seulement les performances diagnostiques du test Partosure® étaient confirmées, mais il surpassait les autres tests diagnostiques.

L'étude de Wing *et al.* (70) s'est également intéressée au test PAMG-1 par rapport à la fibronectine fœtale. Elle a démontré que le test PAMG-1 était aussi performant que la fibronectine pour exclure le risque d'accouchement prématuré spontané dans les 7 jours ou 14 jours chez les patientes présentant une MAP entre 24 SA et 34 SA+6 jours, à membranes intactes et une dilatation cervicale de moins de 3 cm. La VPN était comparable entre le test PAMG-1 et la fibronectine (99,5% vs 99,6%, $p=0,001$).

La VPP pour la prédiction d'un accouchement prématuré dans les 7 jours était cependant meilleure pour le test PAMG-1 que pour la fibronectine fœtale (23,1% vs 4,3% ; $p< 0,025$). Les auteurs ont donc conclu que le test PAMG-1 était aussi performant que la fibronectine fœtale pour exclure le risque d'accouchement prématuré. Ils ont suggéré que le test pourrait néanmoins permettre de réduire les hospitalisations et les traitements inutiles ainsi que certains transferts in utéro grâce à sa bonne VPP.

Dans une seconde étude de Nikolova *et al.* (63), incluant 101 patientes entre 20 SA et 36 SA +6 jours avec des symptômes de mise en travail prématuré, les auteurs ont comparé la sensibilité du test de détection de PAMG-1, de la fibronectine fœtale et de la longueur du col dans la prédiction d'un accouchement prématuré spontané imminent dans les 7 jours. Elle était respectivement de 80%, 50% et 57%. La spécificité était respectivement de 95%, 72% et 73%. La VPN était respectivement de 96%, 87% et 89%. La VPP était respectivement de 76%, 29% et 30%.

Ainsi chez les patientes ayant ainsi bénéficié du test de détection de PAMG-1 et de la mesure de la longueur du col par échographie endovaginale, l'étude a démontré que le test PAMG-

1 était statistiquement supérieur à la mesure de la longueur du col concernant la valeur prédictive positive ($p < 0,0001$), la valeur prédictive négative ($p = 0,0169$) et la spécificité ($p < 0,001$) dans la prédiction d'un accouchement prématuré spontané dans les 7 jours (63). De même, l'étude a démontré que le test PAMG-1 était statistiquement supérieur à la détection de la fibronectine fœtale concernant la valeur prédictive positive ($p = 0,0036$) et la spécificité ($p = 0,0074$) dans la prédiction d'un accouchement prématuré spontané dans les 7 jours. Ces données confirmaient donc l'intérêt du test PAMG-1 dans la prédiction du risque imminent d'un accouchement parmi les outils diagnostics actuels.

Les auteurs ont également démontré que lorsque la mesure de la longueur du col était inférieure à 25 mm, la valeur prédictive positive du test de détection de PAMG-1 et de la fibronectine fœtale dans la prédiction d'un accouchement prématuré spontané dans les 7 jours était respectivement de 75% et 33% (63).

Dans notre analyse intermédiaire, toutes les patientes avaient une mesure de la longueur du col ≤ 25 mm. En revanche la VPP n'était que de 50% ; ce qui est bien inférieure aux données de l'étude de Nikolova. Cependant, nos données confirmaient la bonne VPN du test diagnostique. Dans cette même étude, les patientes ayant une longueur du col comprise entre 10 et 15 mm, 100% d'entre elles ont accouché dans les 7 jours. Il en était de même dans notre analyse.

Dans cette étude de Nikolova *et al.* les patientes ont accouché dans les 7 jours dans 55%, 21%, 17%, 8% et 3% lorsque la longueur du col était comprise respectivement entre 15 et 20mm, entre 20 et 25 mm, entre 25 et 30 mm, entre 30 et 35 mm et au-delà de 35 mm.

En revanche, dans notre analyse intermédiaire, aucune autre de nos patientes n'a accouché dans les 7 jours.

Ainsi, Nikolova *et al.* ont suggéré que la supériorité statistique du test Partosure® par rapport à la fibronectine fœtale ($p < 0,01$), tant par sa spécificité que par sa VPP, pouvait améliorer les pratiques actuelles en réduisant l'administration inutile de thérapeutiques potentiellement nuisibles pour les patientes et en diminuant le fardeau économique associé aux hospitalisations et aux transferts in utéro évitables (63). En effet, ce test pourrait impacter la prise en charge des MAP des maternités de niveau 1 ou 2, afin de savoir s'il y a urgence à réaliser les transferts in utéro notamment dans les 48h suivant le diagnostic.

L'étude de Bolotskikh *et al.* (69) confirmait également ces données. La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du test Partosure® dans la prédiction du risque d'accouchement à 7 et 14 jours étaient respectivement de 100%, 95%, 75%, 100% et 100%, 98%, 88% et 100% (tableau 14). Selon cette même étude, le risque d'accouchement prématuré dans les

7 et 14 jours selon une longueur du col inférieure à 15 mm, entre 15-20 mm et 20-25 mm et avec un test Partosure® négatif était de 0%. Lorsque le test était positif, le risque d'accouchement dans les 7 jours était respectivement de 100%, 67% et 100%.

L'utilisation combinée de la mesure de la longueur du col avec le test Partosure® pourrait ainsi, selon Bolotskikh *et al*, réduire les traitements et les hospitalisations inutiles d'environ 53% comparé à une mesure du col seule, avec une valeur seuil de 25 mm. Néanmoins cette étude portait sur 99 patientes incluses entre 22 SA et 36 SA+6j ; ce qui ne correspond pas à notre pratiques nationales (24 SA-33 SA+6 jours). Il est donc nécessaire de poursuivre notre étude Maposure qui comporte des critères d'inclusion plus strictes.

L'étude prospective de Çekmez *et al*. (71) publiée en juillet 2017, a évalué l'utilité du test PAMG-1 dans la prédiction du risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours en cas de MAP entre 24 SA et 34 SA, comparé à l'échographie du col et à la fibronectine. Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de nos prises en charge pour MAP, au niveau national.

La sensibilité de PAMG-1, de la fibronectine et de l'échographie du col était respectivement de 73,3%, 73,6%, et 52,9% ; leur spécificité était respectivement de 92,9%, 94,3% et 90,9%. La VPP de PAMG-1, de la fibronectine et de l'échographie du col était respectivement de 73,3%, 82,3%, et 64,2% et la VPN était respectivement de 92,9%, 90,9%, et 86,2%. L'étude concluait que le test PAMG-1 n'était pas statistiquement supérieur à la fibronectine en termes de sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative ($p < 0,05$), pour prédire un accouchement prématuré dans les 7 jours et que la précision diagnostique de PAMG-1 était donc similaire à celle de la fibronectine. A noter qu'il s'agissait d'une étude portant sur 72 patientes, donc un effectif assez réduit, sans calcul initial de nombre de sujets nécessaires ne permettant pas d'avoir une puissance statistique significative. Ainsi, bien qu'il s'agisse de la même population que notre étude, les résultats sont à modérer.

Melchor *et al*. (72) ont réalisé une première étude rétrospective publiée en aout 2017, incluant 420 patientes, dans laquelle ils ont mis en évidence une différence significative concernant la spécificité du test PAMG-1 et celle de la fibronectine dans la prédiction d'accouchement prématuré dans les 7 et 14 jours ($p = 0,0004$, $p = 0,0002$), de même que la VPP ($p = 0,0187$, $p = 0,0062$).

L'étude concluait qu'un test PAMG-1 positif était quatre fois plus fiable qu'un résultat positif pour la fibronectine dans la prédiction d'un accouchement prématuré.

Dans notre étude, les performances du test PAMG-1 étaient similaires mais la VPP était meilleure (35,3% vs 50%).

Melchor *et al.* (76) ont ensuite publié en juin 2018 une revue de la littérature avec méta-analyse. Le but était d'évaluer la précision diagnostique de PAMG-1, de la fibronectine fœtale et de pHIGFBP-1 dans la prédiction d'un accouchement prématuré spontané dans les 7 jours chez les femmes présentant des symptômes de mise en travail prématuré. La VPP était respectivement de 76,3% [IC 95% ; 0,69-0,84] ($p < 0.05$), 34,1% [IC 95 ; 0,29-0,39] et 35,2% [IC 95% ; 0,31-0,40]. La VPN était respectivement de 96,6% [IC 95% ; 0,94-0,99], 93,3% [IC 95 ; 0,92-0,95] et 98,7% [IC 95% ; 0,98-0,99]. Ainsi, l'ensemble des outils diagnostiques étaient performants pour exclure le diagnostic de MAP du fait de leur bonne VPN. Cependant, le test PAMG-1 était statistiquement meilleur dans la prédiction d'un accouchement prématuré spontané dans les 7 jours grâce à sa VPP élevée.

Ainsi, le test Partosure® est un test fiable, rapide et analysé en temps réel. Il ne nécessite par ailleurs pas de pose de spéculum. Il s'agit donc d'un test facilement acceptable pour les patientes. En outre, il n'est pas affecté par les examens vaginaux ou les rapports sexuels. Il peut donc être réalisé facilement au décours d'une consultation en cas de suspicion de menace d'accouchement prématuré.

L'ensemble de ces avantages font de ce test un outil diagnostique intéressant. Par ailleurs, au vu de l'ensemble des données, il semble supérieur aux autres outils diagnostiques actuels pour prédire le risque d'accouchement prématuré.

Conclusion

Cette analyse intermédiaire, portant sur 38 patientes issues de notre protocole MAPOSURE, semble confirmer la bonne spécificité du test Partosure® dans la prédiction du risque imminent d'accouchement prématuré dans les 7 jours.

Ce test semble donc être un outil pertinent dans le diagnostic des menaces d'accouchement prématuré. La poursuite de l'étude MAPOSURE, qui portera sur 400 patientes, permettra de confirmer ou non ces données et précisera ainsi la place de ce test dans l'arbre diagnostic des MAP. Il pourrait permettre de cibler les patientes qui accoucheront réellement prématurément dans les 7 jours et d'instituer un traitement préventif efficace et bénéfique pour le nouveau-né. Par ailleurs, son utilisation éviterait des hospitalisations et des transferts in utéro générateurs d'effets indésirables et de dépenses inutiles.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. Mesure de la longueur du canal cervical du col de l'utérus par échographie par voie vaginale : Intérêt dans la prévision de l'accouchement prématuré spontané. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_894981/fr/mesure-de-la-longueur-du-canal-cervical-du-col-de-l-uterus-par-echographie-par-voie-vaginale-interet-dans-la-prevision-de-l-accouchement-premature-spontane
2. Hueston W. Preterm Contractions in Community Settings : II. Predicting Preterm Birth in Women With Preterm Contractions. *Obstet Gynecol.*1998;92:43-6.
3. Cabrol D, Goffinet F, Carbonne B, Dreyfus M, Ercole C, Ancel P-Y. CNGOF - RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE. La menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*2002;31.
4. Ancel P-Y. Menace d'accouchement prématuré et travail prématuré à membranes intactes : physiopathologie, facteurs de risque et conséquences. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*2002;31:10-21
5. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, 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.* 2016;210:217-24.
6. Thompson K, Conlon J, Magowan BA, Bain M. Neonatal mortality amongst Scottish preterm singleton births (2001-2010) : record linkage of maternity data and neonatal mortality data. *Public Health.* déc 2015;129:1597-601.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2001;98:709-16.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127 : Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2012;119:1308-17.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries : a systematic analysis and implications. *Lancet Lond Engl.* 2012;379:2162-72.
10. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2003;110 Suppl 20:8-16.
11. Castaigne V, Picone O, Frydman R. Accouchement du prématuré. *EMC - Gynécologie-Obstétrique.* 2005;2:354-63.
12. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, 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.*2015;169:230-8.

13. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012;41:151-66.
14. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl*. 2008;371:261-9.
15. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth : Causes, Consequences, and Prevention*. Behrman RE, Butler AS, éditeurs. National Academies Press (US); 2007. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/>
16. Lucovnik M, Chambliss LR, Garfield RE. Costs of unnecessary admissions and treatments for « threatened preterm labor ». *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:217.e1-3.
17. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol*. 2001;98:144-50.
18. Boesveld M, Heida KY, Oudijk MA, Brouwers HAA, Koenen SV, Kwee A. Evaluation of antenatal corticosteroid prescribing patterns among 984 women at risk for preterm delivery. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2014;27:516-9.
19. Vis JY, Wilms FF, Kuin RA, Reuvers JM, Stam MC, Pattinaja DAPM, et al. Time to delivery after the first course of antenatal corticosteroids : a cohort study. *Am J Perinatol*. 2011;28:683-8.
20. Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:311-4.
21. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 :CD004454.
22. Goldenberg RL, McClure EM. Appropriate Use of Antenatal Corticosteroid Prophylaxis. *Obstet Gynecol*. 2015;125:285.
23. Aghajanian P, Nguyen QT, Greene NH, Gregory KD. Can We Accurately Time the Administration of Antenatal Corticosteroids for Preterm Labor? *Obstet Gynecol Int*. 2016; Disponible sur: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC5116493/>
24. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50:515-25.
25. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr*. 2013;167:1102-10.
26. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD003935.

27. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:1415-21.
28. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DAPM, Kuin RA, Stam MC, Reuvers JM, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:49.e1-49.e7.
29. Peaceman AM, Bajaj K, Kumar P, Grobman WA. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1165-9.
30. Ring AM, Garland JS, Stafileil BR, Carr MH, Peckman GS, Pircon RA. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:457.e1-457.e6.
31. McEvoy C, Schilling D, Spitale P, Peters D, O'Malley J, Durand M. Decreased respiratory compliance in infants less than or equal to 32 weeks' gestation, delivered more than 7 days after antenatal steroid therapy. *Pediatrics*. 2008;121:e1032-1038.
32. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med*. 2002;346:250-5.
33. Davidson C, Monga M, Ellison D, Vidaeff A. Continuation of pregnancy after antenatal corticosteroid administration : opportunity for rescue? *J Reprod Med*. 2010;55:14-8.
34. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth : cervical sonography. *Semin Perinatol*. 2009;33:317-24.
35. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth : systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2009;13:1-627.
36. Lamont RF. Setting up a preterm prevention clinic : a practical guide. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113 Suppl 3:86-92.
37. 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*. 1991;325:669-74.
38. Ouaisi MA, Capron A. Fibronectines : Structures et fonctions. *Ann Inst Pasteur Immunol*. 1985;136:169-85.
39. Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, Casal D, Mitchell MD. Regulation of fetal fibronectin production in human chorion cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1431-5.
40. Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:66-72.
41. Leitch H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery : A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1465-72.

42. Skoll A, St Louis P, Amiri N, Delisle M-F, Lalji S. The evaluation of the fetal fibronectin test for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol Can JOGC*. 2006;28:206-13.
43. Verspyck E, Roman H, Marpeau L. Marqueurs biochimiques de la menace d'accouchement prématuré (en dehors de l'infection). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002;31:35-42.
44. Rutanen EM, Kärkkäinen TH, Lehtovirta J, Uotila JT, Hinkula MK, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1996;253:91-101.
45. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Rutanen E-M, Paavonen J. Factors affecting decidual IGFBP-1 levels in the vagina and cervix in the first and mid-second trimester of pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116:45-54.
46. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MHB, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:562-7.
47. Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E, Helmer H, Henrich W, Hoesli I, et al. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth : a European perspective. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2011;24:330-6.
48. Kiefer DG, Vintzileos AM. The utility of fetal fibronectin in the prediction and prevention of spontaneous preterm birth. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1:106-12.
49. Kwek K, Khi C, Ting HS, Yeo GS. Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33:780-3.
50. Paternoster D, Riboni F, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, et al. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:437-40.
51. Ting H-S, Chin P-S, Yeo GSH, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery : phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:399-402.
52. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2007;109:634-40.
53. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol*. 2005;22:317-20.
54. Petrunin DD, Griaznova IM, Petrunina IA, Tatarinov IS. [Immunochemical identification of organ specific human placental alphas-globulin and its concentration in amniotic fluid]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1977;62-4.

55. Boltovskaia MN, Zaráiskii EI, Fuks BB, Sukhikh GT, Kalafati TI, Starosvetskaia NA, et al. [Histochemical and clinical-diagnostic study of placental alpha 1-microglobulin using monoclonal antibodies]. *Biull Eksp Biol Med*. 1991;112:397-400.
56. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1988;31:553-84.
57. Pollet-Villard M, Cartier R, Gaucherand P, Doret M. Detection of placental alpha microglobulin-1 versus insulin-like growth factor-binding protein-1 in amniotic fluid at term: a comparative study. *Am J Perinatol*. 2011;28:489-94.
58. Chen FC-K, Dudenhausen JW. Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. *Am J Perinatol*. 2008;25:243-6.
59. Lee SM, Lee J, Seong HS, Lee SE, Park JS, Romero R, et al. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2009;22:305-10.
60. Lee SM, Romero R, Park JW, Kim SM, Park C-W, Korzeniewski SJ, et al. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with preterm labor and intact membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012;25:1690-8.
61. Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC, Wing DA, Tarabulsi G, Blakemore KJ. Placental α -Microglobulin-1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of Preterm Labor. *Am J Perinatol*. 2016;33:208-13.
62. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med*. 2014;42:473-7.
63. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med*. 2015;43:395-402.
64. Werlen S, Raia T, Di Bartolomeo A, Chauleur C. Menace d'accouchement prématuré : reproductibilité du test de détection de la PMAG-1 avant, puis après toucher vaginal et cervicométrie. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43(10):640-5.
65. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Fazzari MJ, Vintzileos AM. Practice patterns in the timing of antenatal corticosteroids for fetal lung maturity. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015;28:1598-601.
66. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor : a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:54-64.
67. ENC MCO | Stats ATIH. Disponible sur : <https://www.scansante.fr/applications/enc-mco>

68. Ambulances : les tarifs conventionnels. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/transporteur-sanitaire/exercice-professionnel/facturation/tarifs/ambulances-tarifs-conventionnels>
69. Bolotskikh V, Borisova V. Combined value of placental alpha microglobulin-1 detection and cervical length via transvaginal ultrasound in the diagnosis of preterm labor in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43:1263-9.
70. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130:1183-91.
71. 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* 2017;17.
72. Melchor JC, Navas H, Marcos M, Iza A, de Diego M, Rando D, et al. Retrospective cohort study of PAMG-1 and fetal fibronectin test performance in assessing spontaneous preterm birth risk in symptomatic women attending an emergency obstetrical unit. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;
73. Lotfi G, Faraz S, Nasir R, Somini S, Abdeldayem RM, Koratkar R, et al. Comparison of the effectiveness of a PAMG-1 test and standard clinical assessment in the prediction of preterm birth and reduction of unnecessary hospital admissions. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2017;1-5.
74. Ravi M, Beljorie M, El Masry K. Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with signs and symptoms suggestive of preterm labor. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018;1-6.
75. Torchin H, Ancel P-Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2016;45:1213-30.
76. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using placental alpha-microglobulin-1, fetal fibronectin and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 tests : systematic review and meta-analysis stratified by risk. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;

Annexes

Annexe 1 : Cahier d'observation du protocole MAPOSURE

«Etude prospective multicentrique évaluant l'intérêt du prélèvement vaginal à la recherche de PAMG-1 (Partosure®) chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré »

Initiales patiente : ____ - ____

Date de naissance (MM/AAAA) : ____ / ____

N° centre : ____

N° patiente : ____

INFORMATION GENERALE ET INCLUSION

VISITE D'INCLUSION :

Date de la visite : ____ / ____ / ____

Date de début de grossesse : ____ / ____ / ____

Age gestationnel ____SA ____jours

CRITERE D'INCLUSION :

- consentement par non opposition : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)
- patiente majeure : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)
- absence de tutelle ou curatelle : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)
- grossesse singleton : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)
- grossesse entre 24 SA incluse et 34 SA exclue : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)
- membranes intactes : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)
- longueur du col à l'échographie endovaginale inférieure ou égale à 25 mm : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)
longueur : ____mm
- Dilatation cervicale inférieure à 3 cm : ☐ Oui ☐ Non (exclusion)

CRITERE DE NON INCLUSION :

- grossesse de terme incertain : ☐ Oui ☐ Non
- métrorragie inexpliquée ou sur placenta prævia/recouvrant/accréta : ☐ Oui ☐ Non
- antécédent de conisation : ☐ Oui ☐ Non
- antécédent de malformation utérine (utérus bicorne bi cervicale, bicorne uni cervicale, cloisonné, unicorne) : ☐ Oui ☐ Non
- cerclage cervical : ☐ Oui ☐ Non
- mesure de la longueur du col lors de l'échographie endovaginale supérieure à 25mm :
☐ Oui ☐ Non
- hydramnios avec un index de liquide amniotique supérieur à 25 mm : ☐ Oui ☐ Non
- rupture prématurée des membranes : ☐ Oui ☐ Non
- suspicion de chorioamniotite clinique ou biologique (CRP >10 et/ou GB > 15000) : ☐ Oui ☐ Non
- patiente hospitalisée depuis plus de 24h dans un autre hôpital ou service pour le diagnostic de MAP :
☐ Oui ☐ Non
- pathologie intercurrente obstétricale pouvant induire une naissance prématurée (pré éclampsie sévère, RCIU sévère <3ème percentile avec anomalie doppler et/ou ARCF, SHAG, anémie foetale) : ☐ Oui ☐ Non

HABITUS :

-Tabac avant la grossesse : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, tabac pendant la grossesse : ☐ Oui ☐ Non

CARACTERE DEMOGRAPHIQUE :

-Age maternel : ans

-IMC : , kg/m²

ANTECEDENT GYNECO OBSTETRIQUE :

La patiente a-t-elle des antécédents gynéco-obstétricaux : ☐ Oui ☐ Non

-Gestité :

-Parité :

- IVG : ☐ Oui ☐ Non

si oui, nombre :

- Fausse couche précoce (4 SA -13 SA + 6 jours) : ☐ Oui ☐ Non

si oui, nombre :

-Antécédent de fausse couche tardive (entre 14 et 24 SA) : ☐ Oui ☐ Non

si oui, nombre :

- GEU : ☐ Oui ☐ Non

si oui, nombre :

- IMG : ☐ Oui ☐ Non

si oui, nombre :

-Existence de mort(s) foetale(s) in utero (>22 SA) : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, Nombre

-Antécédent de menace d'accouchement prématuré entre 24 SA incluse et 34 SA exclue (hors grossesse actuelle) : ☐ Oui ☐ Non

si oui, nombre :

- Antécédent d'accouchement prématuré entre 24 SA incluse et 37 SA exclue : ☐ Oui ☐ Non

si oui, nombre :

SIGNES CLINIQUES :

-contractions utérines ressenties par la patiente : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, Intensité des contractions utérines ressenties par la patiente : ☐ Faible ☐ Moyenne ☐ Intense

-ERCF : présence de contractions : ☐ Oui ☐ Non

-doute sur perte de liquide : ☐ Oui ☐ Non

Si oui : réalisation d'un test AmnioQuick : ☐ Oui ☐ Non

-Numéro du lot du test Partosure® :

-Heure de réalisation du test Partosure® : h min

-résultat du test de détection de PAMG-1 :

première lecture : ☐ Positif ☐ Négatif ☐ Non interprétable (car au-delà de 10 minutes) ☐ Non valide (car absence du trait de contrôle)

deuxième lecture (si elle est réalisée car premier test non interprétable ou non valide) : ☐ Positif ☐ Négatif

☐ Non interprétable (car au-delà de 10 minutes) ☐ Non valide (car absence du trait de contrôle)

BILAN INFECTIEUX A T0 :

-Leucocytes : , Giga/l

-CRP : mg/L

-PV: germe ☐ Oui ☐ Non

-ECBU : germe: ☐ Oui ☐ Non

AU COURS DE L'HOSPITALISATION :

-Cure de corticothérapie faite : ☐ Oui ☐ Non

Si oui : ☐ 1 injection ☐ 2 injections

-Sulfate de magnésium : ☐ Oui ☐ Non

Si oui : nombres d'ampoules :

-Sulfate de magnésium renouvelé pendant l'hospitalisation ? : ☐ Oui ☐ Non

Si oui : nombres d'ampoules :

-Utilisation d'une tocolyse : ☐ Oui ☐ Non

Si oui :

anhibiteur calcique : nifedipine (adalate©) ☐
antagoniste de l'ocytocine : atosiban (tractocile©) ☐
nombres d'ampoules :

tocolyse renouvelée pendant l'hospitalisation ? : ☐ Oui ☐ Non

si oui :

Inhibiteur calcique : nifedipine (adalate©) ☐
antagoniste de l'ocytocine : atosiban (tractocile©) ☐
nombres d'ampoules :

-Transfert in utero : ☐ Oui ☐ Non

Si oui : Transport non médicalisé (ambulance) ☐

Transport SAMU ☐

Transport en hélicoptère ☐

Lieu d'origine du transfert in utero : _____

-Durée d'hospitalisation de la patiente pour MAP ? jours

ACCOUCHEMENT :

Date d'accouchement : / /

Heure d'accouchement : h mn

Terme à l'accouchement : SA jours

-Délai d'accouchement après la réalisation du test de détection de PAMG-1 : jours

-Mode de mise en travail : spontané ☐ maturation ou déclenchement ☐ césarienne avant travail ☐

En cas de césarienne avant travail ou déclenchement, préciser :

Indication :

- ☐ Mort Fœtale In Utéro
- ☐ RPM
- ☐ Pré éclampsie
- ☐ Diabète gestationnel
- ☐ Cholestase gravidique
- ☐ RCIU
- ☐ Oligoamnios
- ☐ Diminution des MAF
- ☐ Terme dépassé
- ☐ ARCF
- ☐ Anomalie des Dopplers fœtaux
- ☐ IMG pour cause maternelle
- ☐ IMG pour cause fœtale
- ☐ Présentation du siège
- ☐ Autre, préciser :

-Présentation fœtale le jour de l'accouchement : céphalique ☐ siège ☐ transverse ☐

-Mode d'accouchement :

Accouchement voie basse ☐
Césarienne au cours du travail ☐

Préciser l'indication :

- ☐ stagnation de la dilatation
- ☐ ARCF
- ☐ échec de déclenchement
- ☐ défaut d'engagement
- ☐ métrorragie
- ☐ autres : _____

NOUVEAU NE :

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
Etat à la naissance : né vivant ☐ mort-né ☐
Poids de naissance : |_|_|_|_| g

APGAR à 1 minute /_/_/_/
APGAR à 5 minutes /_/_/_/
APGAR à 10 minutes /_/_/_/ ou NC ☐

Ph artériel :|_|_|, |_|_|
Ph veineux :|_|_|, |_|_| ou NC ☐

Transfert néonatal immédiat en USI :

- ☐ Oui
- ☐ Non

Durée d'hospitalisation du nouveau né ? |_|_|_|_| jours

Présence d'une détresse respiratoire :

- ☐ Oui
- ☐ Non

STATUT DU PATIENT EN FIN D'ETUDE :

La date du dernier jour de participation à l'étude correspond-elle à la date finale théorique de fin d'étude (*menu déroulant*) : ☐ Oui ☐ Non

Date du dernier jour de participation à l'étude : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|

En cas de sortie prématurée d'étude, préciser la raison (*menu déroulant*) :

- ☐ Retrait de consentement⁽¹⁾
- ☐ Perdu de vue
- ☐ Survenue d'un EIG empêchant la poursuite de l'étude
- ☐ Décès⁽²⁾
- ☐ Déviation au protocole empêchant la poursuite de l'étude⁽³⁾

⁽¹⁾ En cas de retrait de consentement, compléter la section « Retrait de consentement ».

⁽²⁾ En cas de décès, compléter la section « Décès ».

⁽³⁾ En cas de déviation au protocole, compléter le tableau des déviations.

RETRAIT DU CONSENTEMENT :

Si retrait de consentement,

-Date du retrait de consentement : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|

-Le patient s'oppose-t-il à l'analyse de ses données ? ☐ Oui ☐ Non

LEVÉE D'AVEUGLE :

L'aveugle a-t-il été respecté : ☐ Oui ☐ Non

Si non,

- Date de la levée d'aveugle : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

- Raisons : _____

DEVIATION :

Déviations au protocole : ☐ Oui ☐ Non

(Il peut s'agir, à titre d'exemples, de déviation liée au non-respect d'un critère d'inclusion, d'un non-respect du bras de randomisation, d'une erreur sur le critère de stratification, d'une visite non réalisée, etc...)

Si oui, préciser le type de déviation et la décision éventuelle pour le patient :

Déviations	Décision éventuelle pour le patient

DECES :

Si décès de la patiente,

- Date de décès : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

- Cause du décès : _____

- Autopsie (menu déroulant) : ☐ Oui ☐ Non

- Si oui, cause du décès déterminée par autopsie : _____

Annexe 2 : Lettre d'information remise aux patientes

Note d'information pour la participation à la recherche
« Etude prospective multicentrique évaluant l'intérêt d'un prélèvement vaginal à la recherche de PAMG-1 (Partosure®) chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré »

Titre abrégé : « MAPOSURE »

Promoteur : CHU de Nantes

N° Enregistrement :

Version n° 9 du 20/11/2017

Investigateur

Nom : DOCHEZ Vincent

Service : Gynécologie-Obstétrique

Adresse : 38 boulevard Jean Monnet 44093 NANTES

Téléphone : 02 40 08 77 30

Promoteur de la recherche

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : Secrétariat du Département Promotion

Téléphone : 02 53 48 28 35

Ce document est remis à la personne participant à la recherche

Un exemplaire est conservé dans le dossier médical

Madame,

Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes souhaite mener une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise). Notre recherche a pour but d'évaluer la performance diagnostique du test de détection de PAMG-1 (Partosure®) dans la prédiction d'un accouchement dans les 7 jours, chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré (MAP). La recherche se déroulera sur 2 ans, incluant 400 patientes avec la réalisation du test Partosure® chez l'ensemble des patientes présentant les critères d'inclusion. La MAP est la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse, or il n'existe actuellement aucun test diagnostique pour prédire un accouchement imminent. La naissance prématurée est pourtant un facteur essentiel de morbidité périnatale. L'échographie du col seule et la détection de la fibronectine fœtale (par un prélèvement vaginal) ont été évaluées pour identifier les patientes à risque d'accouchement prématuré spontané, cependant leur capacité à discriminer ces patientes est insuffisante. Selon le protocole actuel, lorsqu'une patiente présente une MAP entre 24 semaines d'aménorrhée (SA) et 34 SA et que le diagnostic est confirmé par l'échographie endovaginale, elle est hospitalisée. Un bilan infectieux est réalisé, comportant une prise de sang, une analyse urinaire et un prélèvement vaginal à la recherche d'une infection génitale. Au cours de cette prise en charge, le test Partosure® sera réalisé par la sage-femme. Ce test consiste en un prélèvement vaginal à l'aide d'un écouvillon. Celui-ci est placé quelques secondes dans un flacon avant d'y insérer une bandelette test dont la lecture est réalisée après quelques minutes. En cas de contractions utérines, un traitement pouvant éventuellement permettre de les diminuer peut être proposé. Un traitement par corticoïdes ayant pour but de favoriser le développement pulmonaire fœtal est souvent proposé. L'efficacité des corticoïdes dans la prévention

des maladies respiratoires néonatales est en lien avec le délai entre l'administration et l'accouchement. L'enjeu obstétrical consiste à administrer la cure de corticoïdes dans les 7 jours précédant la naissance afin de bénéficier du bénéfice néonatal maximal. La capacité à discriminer les patientes qui vont accoucher prématurément dans les 7 jours répond ainsi à un double objectif : permettre la mise en place d'un traitement préventif efficace et bénéfique pour le nouveau-né et éviter des traitements et des hospitalisations intempestives, générateurs d'effets indésirables et de dépenses inutiles. D'après de récentes études, le test Partosure® serait le meilleur test prédicteur de l'accouchement spontané dans les 7 jours comparé aux moyens actuels. Il n'existe à ce jour aucune recherche dans la littérature évaluant ce test diagnostique en population française. Une seule étude a étudié le test Partosure® avec critères d'inclusions basées sur les recommandations internationales, à savoir pour les patientes entre 24 et 34 SA. Des données complémentaires sont donc nécessaires pour définir les performances diagnostiques de ce test et déterminer s'il peut être appliqué en utilisation courante. La recherche actuelle est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge et lors de votre accouchement. Elle pourra également comprendre les données relatives à vos habitudes de vie. Des données concernant votre nouveau-né, notamment son adaptation à la vie extra-utérine, son poids et son sexe seront recueillis afin d'évaluer la morbidité périnatale de l'accouchement prématuré. Aucune prise de sang supplémentaire n'est nécessaire en dehors de celles réalisées dans le cadre de la prise en charge habituelle.

Chaque test Partosure® sera jeté après lecture. Il n'y aura aucune conservation ou utilisation future des échantillons.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec le centre hospitalier départemental de la Roche sur Yon et du centre de recherche clinique du CHU de Nantes. Les tests Partosure® seront fournis par le laboratoire NATech.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche. La participation à l'étude ne conditionne pas le versement d'une indemnisation.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la menace d'accouchement prématuré et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin permettre une amélioration de la prise en charge des patientes se présentant pour MAP.

L'investigateur pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles et celles de votre nouveau-né afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant les données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, les données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de l'investigateur dont les coordonnées se trouvent au début de ce document. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche.

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer votre faculté d'opposition à tout moment.

Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document-

Cette étude est conforme à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée. Cette étude a été enregistrée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) sera informée de la mise en œuvre de cette recherche par la transmission de l'avis favorable du CPP et du résumé de l'étude.

Vos coordonnées ou données nominatives seront transmises et centralisées au CHU de Nantes. Vous pourrez être contactée par ce centre qui détruira vos données nominatives en fin d'étude.

Les modalités de cette étude ont été soumises au Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France 8 qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits sont respectés. Ce comité a émis un avis favorable le 7/11/2017.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée.

- Votre décision ne modifiera pas votre prise en charge médicale ni vos relations avec les médecins. De même, vous pouvez retirer votre consentement à tous moments sans avoir à vous justifier. Dans ce cas, les données obtenues avant que votre consentement n'ait été retiré pourront être utilisées, sauf opposition expresse de votre part. Les données recueillies après le retrait de votre consentement ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

- Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

L'investigateur qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

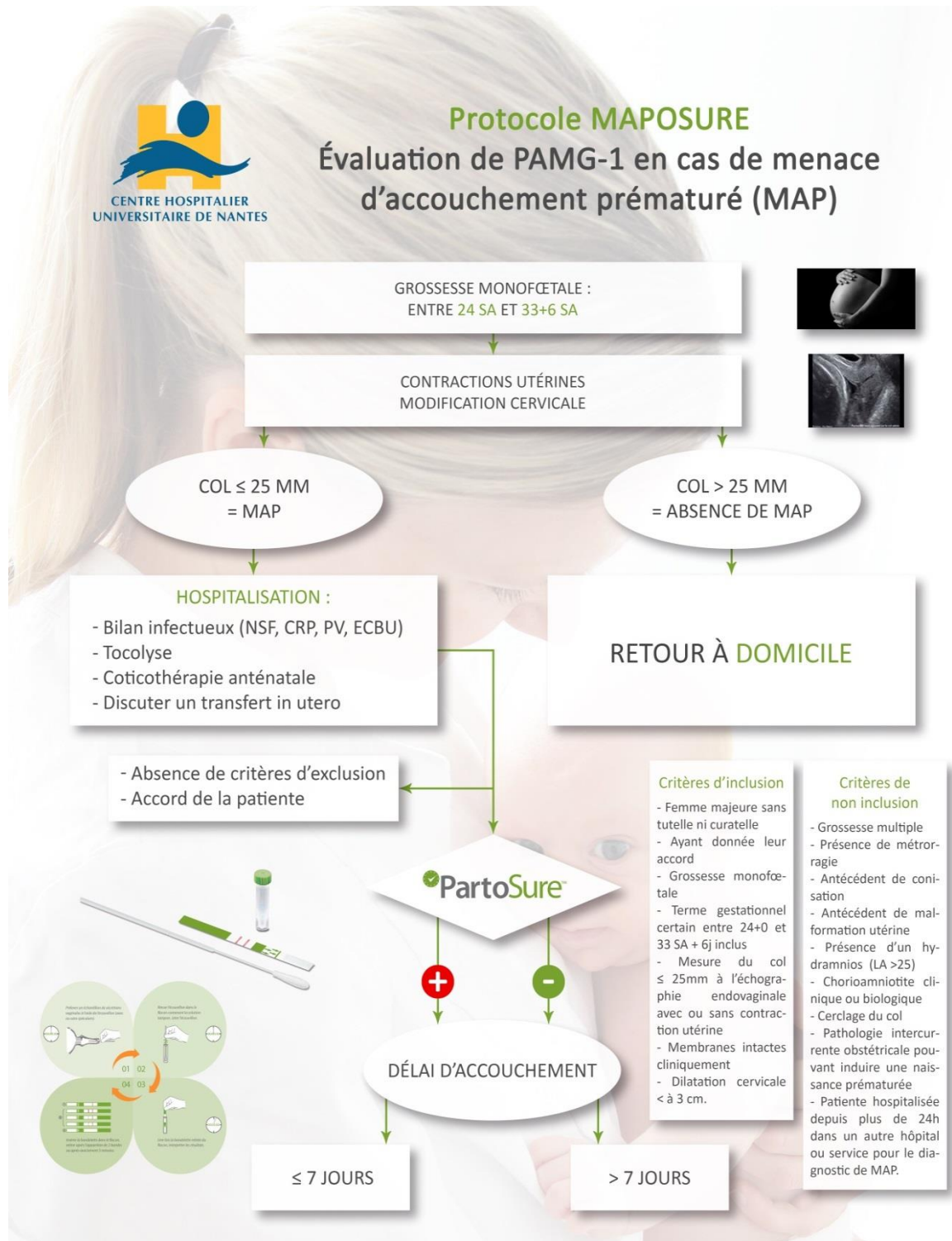
Si vous acceptez de participer à l'étude, votre accord par non-opposition sera documenté dans votre dossier médical.

Le docteur confirme avoir donné une information claire, loyale et éclairée à la patiente et certifie que cette dernière ne s'est pas opposée à participer à l'étude, ni au recueil des informations concernant son enfant.

Si le père est présent, le docteur..... confirme avoir donné une information claire, loyale et éclairée et certifie que ce dernier ne s'est pas opposé au recueil des informations concernant son enfant.

Merci de conserver cette notice d'information
--

Annexe 3 : Poster du protocole MAPOSURE



Pour toutes questions concernant le test PartoSure, merci de contacter la société NAtech :
commandes@natech.pro - +33 4 42 86 51 01 - www.natech-sante.fr

Poster édité et imprimé gracieusement par la société NAtech selon les informations fournies par votre service d'obstétrique et validé par le médecin ci-contre mentionné. La responsabilité de la société NAtech ne serait ainsi être engagée. Lire attentivement la notice fournie avec le test PartoSure. Le test PartoSure est une aide au diagnostic. Il permet d'évaluer, suite à un prélèvement d'échantillon de sécrétions cervico-vaginales, le risque d'accouchement prématuré sous 7 ou 14 jours chez les femmes enceintes présentant des signes et symptômes évoquant un travail prématuré, des membranes intactes et une dilatation du col minimale (≤ 3 cm). Les résultats du test PartoSure doivent impérativement être utilisés conjointement avec d'autres informations cliniques.

Validé par :
Dr Vincent DOCHEZ

Version 1.0 - 12/2017

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Norbert WINER

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Vincent DOCHEZ

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : MARIE

PRENOM : Emilie

Titre de thèse :

**Etude prospective multicentrique évaluant l'intérêt d'un prélèvement vaginal à la recherche de PAMG-1 (Partosure®) chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré :
Mise en place du protocole Maposure.**

RESUME

Introduction : La menace d'accouchement prématuré (MAP) est la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse. Elle se complique d'un accouchement prématuré dans 30% des cas, responsable d'une morbi-mortalité périnatale importante. Cette situation constitue un véritable problème diagnostique et de santé publique. Aucun outil diagnostique ne permet, à ce jour, de prédire avec certitude un accouchement prématuré. L'objectif principal de notre étude MAPOSURE était d'évaluer la spécificité du test de détection de PAMG-1 (Partosure®) dans la prédiction du risque imminent d'accouchement prématuré dans les 7 jours, chez les patientes présentant une MAP.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude diagnostique, prospective, multicentrique, non randomisée et en double aveugle, au sein du CHU de Nantes et du CHD de La Roche Sur Yon. Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 400 patientes. Les patientes présentant une grossesse monofoetale entre 24 SA et 33 SA+6 jours et une longueur du col $\leq 25\text{mm}$ à l'échographie endovaginale, à membranes intactes et avec une dilatation cervicale inférieure à 3 cm ont été incluses. Le test Partosure® a été effectué chez chacune des patientes. Une analyse intermédiaire portant sur 38 patientes a été réalisée.

Résultats : Parmi les 38 patientes incluses, 36 ont été hospitalisées et 2 ont accouché dans les 7 jours. La spécificité du test Partosure® dans la prédiction d'un accouchement prématuré dans les 7 jours était de 97.1% [IC 95% ; 85,1-99,9]. La sensibilité, la VPP et la VPN étaient respectivement de 50% [IC 95% ; 1,3-98,7], 50% [IC 95% ; 1,3-98,7] et 97.1% [IC 95% ; 85,1-99,9].

Conclusion : Notre analyse intermédiaire confirme la bonne spécificité du test Partosure® dans la prédiction d'un accouchement prématuré dans les 7 jours. La poursuite de l'étude permettra de préciser la place du test PAMG-1 dans l'arbre diagnostique des MAP. Il pourrait permettre de cibler les patientes nécessitant une prise en charge spécifique et éviter des traitements et des hospitalisations, générateurs d'effets indésirables et de dépenses inutiles.

MOTS-CLES

Menace d'accouchement prématuré, PAMG-1, Test Partosure®, Accouchement prématuré, Corticothérapie anténatale