

**UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTE DE MEDECINE**

Année 2015

2015 TOU3 1578

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Chloé CARTOUX

Le 29 septembre 2015

**DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE MODÈLES
PRÉDICTIONNELS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT
PRÉMATURÉ :
IDENTIFICATION D'UNE POPULATION À BAS RISQUE**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mickaël ALLOUCHE

JURY

Monsieur le Professeur Olivier PARANT
Monsieur le Professeur Xavier MONROZIES
Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE
Monsieur le Docteur Mickaël ALLOUCHE
Madame le Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014**

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBALT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESCQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M B	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESCOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHE
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOLX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S. Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. AGAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUFANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALNIER Ph.	Chirurgie infantile
M. GALNIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STOWNAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Généralie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOLLIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TALBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A.	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactériologie, Virologie, Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J. C.	Histologie – Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CAMBUS J. P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biochimie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N.	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie, Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie, Virologie, Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie, Virologie, Hygiène	M. DELPLA P. A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A. M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie, et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDI S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie, Virologie, Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biochimie et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M. L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUE B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M. F.	Bactériologie, Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUSSANT B.	Immunologie	M. RIMAIHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie, Virologie, Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie, Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J. A.	Biophysique		
M. TRENER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J. L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOLLAA B.

Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

LES REMERCIEMENTS,

Je remercie tous les membres de mon jury.

Merci à mon président de jury, le Professeur Olivier Parant,

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Je suis honorée que tu sois mon président de jury, je te remercie pour la transmission de toutes tes connaissances, pour ta gentillesse, et ton accessibilité.

Merci au Professeur Xavier Monrozies,
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Gynécologue Obstétricien

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse. Soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance.

Merci au Professeur Christophe Vayssière,
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Gynécologue Obstétricien

Je suis très heureuse d'avoir appris à tes côtés. Merci pour ta bonne humeur, ton humour et surtout ton savoir.

Merci au Docteur Mickaël Allouche,
Praticien hospitalier
Gynécologue Obstétricien

Micka, tu es un modèle pour moi. Merci pour tout ce que tu m'as appris et ce que tu m'apprends encore. Merci pour ta gentillesse, ton humour, ta patience, ta rigueur et ta persévérance. Mille mercis pour ton investissement dans ce travail.

Merci au Docteur Béatrice Guyard Boileau,
Praticien hospitalier
Gynécologue Obstétricien

Je te remercie pour ta présence dans mon jury, et pour toutes ces connaissances partagées, apprendre à tes côtés a été un privilège. Tu es une excellente pédagogue

Et un grand merci,

À ma Chachou. Tu es incroyable. Tous les jours, ma vie est plus belle depuis que tu es là. Je t'aime tellement.

À Guilhem. Cette thèse, tu l'as éprouvée encore plus que moi. Tu es toujours là pour moi, merci de ton soutien depuis le début de mes études. Partager ma vie avec toi et avec notre Cha est mon plus grand bonheur ; et bien d'autres à venir.

À mes parents, toujours présents, toujours prêts à m'aider. Vous êtes là depuis le début.

À Cédric, mon frère préféré, le littéraire. On ne se ressemble pas, mais pourtant on se comprend tout le temps. Je t'embrasse fort.

À Delphine, plus qu'une belle sœur, je me sens proche de toi comme une sœur.

À Camille-Marie, à Mélodie, à Clémence, vous êtes des nièces fabuleuses et des cousines exemplaires.

Aux Smaichs, merci pour votre gentillesse, votre générosité.

À ma belle famille, Marie Françoise, merci pour tout votre soutien.

À mes supers copines de toujours, ma Snoop, ma Jeni, ma Méli, ma Debbie, ma Marion. Dédicace à Antoine pour ses connaissances en Anglais.

À Thierry, pour ta patience et ton endurance à la pression. Et surtout pour tout ton travail fourni pour cette thèse.

À tous mes co-internes,

Amanda, la première qui m'a ouvert sa maison. Quelle gentillesse. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite dans l'Aveyron.

Ma petite Oriana, my Little American. Tu as été le chronomètre de ma thèse. Merci pour tout. Merci pour tous ces fous rires, pour ton soutien dans mes débuts de médecin remplaçante. Je te souhaite plein de bonheur (même si bientôt - 70%).

Mon incroyable Popo, tu es à mes yeux la perfection. On se retrouve très bientôt dans la plus belle ville de France. Pleins de bonheur avec Anna et Pierre Ju.

Ma Tiphaine, tu es toujours à l'écoute et prête à m'aider à tout moment. Toute nouvelle maman, je te souhaite le meilleur avec votre petit Raphaël.

Mon petit Cabri, le stage Recamier nous a rapproché. Tu es une personne géniale. On rigole, on papote, on potine. Je suis contente de partager ce moment important, qu'est notre thèse, avec toi. Quoique éloignées, nous prendrons nos fonctions de docteur en même temps et je compte bien débriefer avec toi de ces nouvelles aventures.

Pradao, Chantalou, le clan des mamans de Récamier ! Vous et vos petites, êtes des supers chatons trop mignons !

Ma petite promo : Christella, Pascal, Anne Sophie, Cindy ; merci à vous, nous avons appris en même temps, nous nous sommes soutenus pendant ces 5 années. Je vous souhaite le meilleur à tous.

Mon petit Ali, mon binôme de l'échographie, merci pour tous ces bons moments de rigolade.

Tous les autres, les petits et les moyen grands, Paul, Claire, les Juliettes (à très vite Bernardo), Vogli, Benoit, Marine, Louise, Héloïse, Julie, Charlotte, Descazeaux, Clémence, Yazigi, les Camille, Rémi, Clélia, Marie Charlotte, Florence, Oriane... j'en oublie, mais j'ai beaucoup apprécié travailler avec vous

À tous mes chefs, aux professeurs, merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre patience.

Mes chefs tarbais, je pense bien sûr à toi, Emilie, tu m'as fait découvrir la spécialité et comprendre que je ne m'étais pas trompée dans mon choix. Merci aussi Monsieur Gailleton, pour votre gentillesse et pour cette super formation coelioscopique.

Les gynécologues rangueillois, en particulier mon chef attitré, le bon Dr Vidal, ta rigueur est un exemple pour moi.

Les chefs des grossesses pathos, Caroline, Olivier, Laure, Béatrice, Emilie, j'ai découvert l'obstétrique avec vous ; le stress des Bips, ma première césarienne. Merci pour votre patience et pour votre gentillesse.

Les chefs de l'ICR, apprendre à vos côtés a été une grande fierté pour moi.

Les supers chefs de J. Ducuing, merci pour la confiance que vous m'avez accordée, vous m'avez appris à croire en moi.

Les urologues de Ranguel, j'ai beaucoup appris auprès de vous. Merci pour votre accueil, votre bonne humeur, votre disponibilité.

Les échographistes de Paule De Viguier, Agnès, Christophe. Je garde de très bons souvenirs de ce stage. Merci pour votre formation et pour votre bonne humeur.

Gégé et Yann, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez portée au cours de mon semestre. Vous m'avez beaucoup appris.

Tous les chefs de picnic, Marion V., Fanny, Edith, Steph, Laïa, Grisotte, Christine, Marion G., Martin, Marie Cha, Marie, merci pour votre présence rassurante dans les débuts, quel bonheur les gardes avec vous. Et particulièrement merci à Adeline, pour avoir été mon docteur et avoir fait naître Charlotte.

Melle Hastoy, merci mille fois pour ton bureau (tea time, travail, crèche...)

À tous ceux de l'hôpital J. Ducuing, sage femmes, infirmières, secrétaires je vous remercie tous pour votre accueil chaleureux.

À toutes les sage femmes de Paule de Viguier ; celles des urgences, je pense surtout à toi Christine qui t'es occupée de moi quand j'étais de « l'autre côté » ; celles des grossesses pathologiques, à ma facétieuse Florence Decuq ; celles de la salle de naissance, les bleues, les blanches.

À toutes les secrétaires croisées au cours de mes stages, merci de votre aide, de votre accueil. Particulièrement, merci à toi Aurélie, pour ces 844 dossiers.

Au Professeur Boukerrou, vous m'offrez l'opportunité de découvrir de nouveaux horizons.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	1
II. CONTEXTE.....	2
A. LA PREMATURITE.....	2
1) <i>Définition.....</i>	<i>2</i>
2) <i>Épidémiologie descriptive.....</i>	<i>3</i>
a) Les chiffres de la prématurité dans le Monde :	3
b) Les chiffres de la prématurité en France :	4
3) <i>Conséquences de la prématurité.....</i>	<i>4</i>
a) Morbi-mortalité :	4
b) Impact financier :	6
B. L'IDENTIFICATION DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE.....	7
1) <i>Objectifs.....</i>	<i>7</i>
2) <i>Les facteurs prédictifs de l'accouchement prématuré.....</i>	<i>8</i>
a) Les facteurs socio-démographiques	8
i. <u>L'âge maternel</u>	8
ii. <u>L'appartenance ethnique</u>	8
iii. <u>L'Index de masse corporelle faible</u> :	9
iv. <u>L'activité professionnelle et les facteurs psycho sociaux</u>	9
b) Les antécédents maternels.....	10
i. <u>L'antécédent d'accouchement prématuré</u> :	10
ii. <u>L'antécédent d'avortement au premier trimestre</u>	10
iii. <u>L'antécédent de conisation</u>	10
iv. <u>L'exposition <i>in utero</i> au diéthylstilbestrol</u>	10
c) Les facteurs liés au déroulement de la grossesse	11
i. <u>Les procréations médicalement assistées</u>	11
ii. <u>Les grossesses multiples</u>	11
iii. <u>L'échographie du col utérin</u>	11
iv. <u>Les facteurs infectieux maternels</u>	18
v. <u>Les contractions utérines (CU)</u>	19
3) <i>Les marqueurs biologiques prédictifs de l'accouchement prématuré.....</i>	<i>20</i>
a) La fibronectine fœtale (FNf).....	20
b) Les autres facteurs biologiques.....	21
4) <i>D'autres idées.....</i>	<i>22</i>
5) <i>La combinaison des facteurs prédictifs : la création de scores prédictifs d'accouchement prématuré.....</i>	<i>22</i>
C. LA PRÉVENTION DE LA PRÉMATURITÉ ET DE SES COMPLICATIONS	25
1) <i>Les programmes de santé publique.....</i>	<i>25</i>
2) <i>La progestérone.....</i>	<i>26</i>
3) <i>Les antibiotiques.....</i>	<i>28</i>
4) <i>Le cerclage et le pessaire.....</i>	<i>28</i>
5) <i>La prévention chez les patientes symptomatiques</i>	<i>29</i>
a) Définition.....	29
b) Mesures de prévention.....	31
i. <u>Le repos au lit</u>	31
ii. <u>Les traitements tocolytiques</u>	31
iii. <u>Mesures visant à diminuer la morbi-mortalité néonatale</u>	32
D. MODELE MATHEMATIQUE DE PREDICTION	37
1) <i>Création d'un modèle prédicteur.....</i>	<i>37</i>
2) <i>MÉTHODE DE VALIDATION.....</i>	<i>37</i>
a) Validation externe	38
b) Validation interne.....	38
3) <i>Courbe ROC et discrimination.....</i>	<i>38</i>
4) <i>La calibration.....</i>	<i>38</i>
5) <i>Le nomogramme.....</i>	<i>39</i>
III. MATERIEL ET METHODES.....	39
A. ELABORATION DE L'ÉTUDE	39
1) <i>Objectif.....</i>	<i>39</i>

2) Critères d'inclusion.....	39
3) Critères d'exclusion.....	40
4) Critères de jugement.....	40
B. RECUEIL DES INFORMATIONS.....	40
C. VARIABLES.....	41
D. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTES A LEUR ARRIVEE.....	42
E. ANALYSE STATISTIQUE.....	43
IV. RESULTATS.....	44
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	44
B. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT AVANT 32SA.....	47
1) Descriptif de notre population avant 32SA (= population B).....	47
2) Analyse bivariée de notre population.....	48
3) Analyse multivariée.....	50
4) Nomogramme et Aire sous la Courbe.....	51
5) Seuil définissant une population à bas risque.....	53
6) Validation externe du modèle prédictif.....	54
C. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT AVANT 34SA.....	56
1) Analyse bivariée de notre population.....	56
2) Analyse multivariée.....	57
3) Nomogramme et Aire sous la Courbe.....	58
4) Seuil définissant une population à bas risque.....	60
5) Validation interne.....	61
D. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT AVANT 37SA.....	61
1) Analyse bivariée de notre population.....	61
2) Analyse multivariée.....	63
3) Nomogramme et Aire sous la Courbe.....	64
4) Validation interne.....	66
E. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT DANS LES 48 HEURES.....	67
1) Analyse bivariée.....	67
2) Analyse multivariée.....	68
3) Nomogramme et Aire sous la Courbe.....	68
4) Validation interne.....	70
F. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT DANS LES 7 JOURS.....	71
1) Analyse bivariée.....	71
2) Analyse multivariée.....	72
3) Nomogramme et Aire sous la Courbe.....	72
4) Validation interne.....	74
V. DISCUSSION.....	75
A. LE CHOIX DES ISSUES.....	75
B. DESCRIPTIF DE LA POPULATION.....	75
C. LES FACTEURS DE RISQUE.....	76
1) L'âge gestationnel au diagnostic.....	77
2) L'IMC ET L'âge.....	77
3) Les grossesses multiples.....	78
4) Les malformations utérines.....	78
5) Les métrorragies.....	78
6) L'hydramnios.....	79
7) Les patientes symptomatiques et la tocolyse.....	79
8) La CRP et Globules Blancs.....	80
9) L'échographie cervicale : longueur et protrusion.....	81
10) Le diabète gestationnel.....	82
11) Antécédents d'AP et de Fausses Couches Tardives.....	82
D. LES MODÈLES PRÉDICTIONNELS ET LES NOMOGRAMMES.....	83

<i>E. VALIDATION EXTERNE DU MODÈLE PRÉDICTIF ÉVALUANT LE RISQUE D'AP AVANT 32SA84</i>	
<i>F. VALIDATION INTERNE</i>	85
<i>G. SEUIL ÉTABLISSANT UNE POPULATION À BAS RISQUE</i>	85
<i>H. L'IMPLICATION CLINIQUE : UTILISATION EN PRATIQUE</i>	86
<i>I. LES LIMITES DE L'ÉTUDE</i>	87
<i>J. LES PERSPECTIVES</i>	87
VI. CONCLUSION	88
VII. BIBLIOGRAPHIE	90

I. INTRODUCTION

Le CNGOF, en 2002, définit la menace d'accouchement prématuré (MAP) comme survenant entre 22 et 36SA et 6 jours et se caractérisant par l'association de modifications cervicales et de contractions utérines (CU) régulières et douloureuses qui conduiront à l'accouchement prématuré en l'absence d'intervention médicale.

Actuellement, sont hospitalisées des patientes présentant des MAP comme définies ci dessus, mais aussi des patientes ayant des CU sans modifications cervicales ou à l'inverse des patientes ayant des modifications cervicales sans CU. Le plus souvent, l'évaluation du risque repose sur l'échographie du col. Mais toutes ces patientes encourent-elles le même risque d'Accouchement Prématuré (AP) ?

Le risque d'AP est la première cause d'hospitalisation au cours de la grossesse. La fréquence de l'AP parmi ces patientes hospitalisées varie entre 15 et 50%. Ceci est la marque, d'une part, de la possible efficacité de l'hospitalisation pour prévenir l'AP ; et mais surtout de la probable imprécision des critères diagnostiques actuels.

Les chiffres de la prématurité sont en augmentation dans la plupart des pays industrialisés. L'AP et sa conséquence redoutée, la venue au monde d'un enfant prématuré demeurent au centre des préoccupations du corps médical. Depuis des décennies, les chercheurs ont tenté d'identifier les facteurs associés au risque d'AP. Des modèles de score ont été établis afin de cibler les patientes à risque et d'optimiser leur prise en charge. La faible puissance prédictive de ces modèles témoigne de nos lacunes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques du travail prématuré. Son origine est plurifactorielle, conjuguant des facteurs acquis, environnementaux et une origine génétique, ce qui explique la faiblesse des mesures préventives et des traitements visant à différer l'accouchement.

L'objectif de notre étude est d'élaborer un nomogramme capable de chiffrer le risque

d'un accouchement prématuré (avant 37SA, 34SA, 32SA, dans les 48 heures et dans les 7 jours suivant l'identification du risque). Et à partir de là, identifier un seuil établissant une population à bas risque, qui constituerait un seuil de non-intervention médicale.

II. CONTEXTE

A. LA PREMATURITE

1) Définition

La prématurité se définit comme une naissance avant 37SA. Le niveau de risque est différent en fonction du terme de naissance.

– Prématurité extrême	22 à 27 SA + 6j	≈ 5%
– Grande prématurité	28 à 31 SA + 6j	≈ 15%
– Prématurité modérée	32 à 33 SA +6j	≈ 20%
– Prématurité tardive	34 à 36 SA +6j	≈ 60-70%

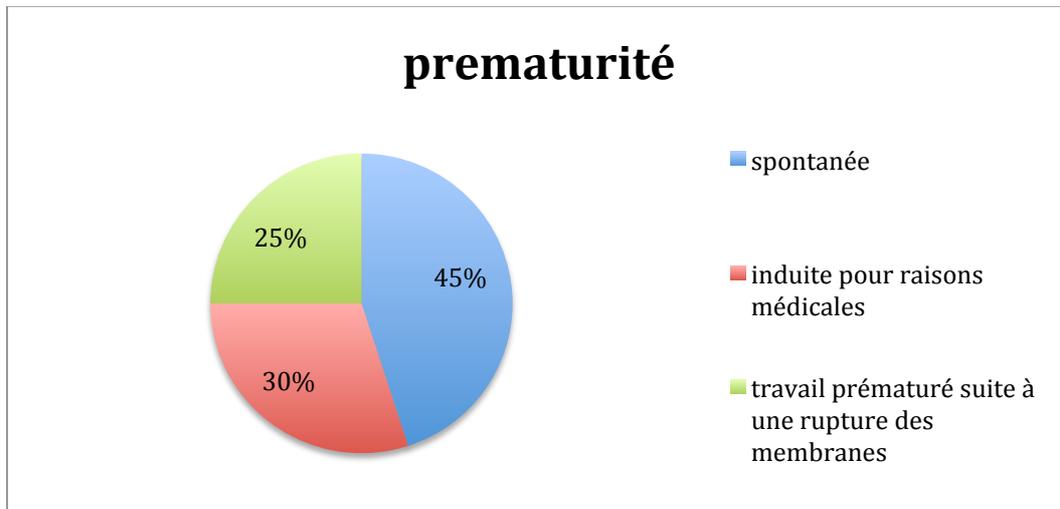
La prématurité est responsable de 35% des décès néonataux dans le monde [1].

On trouve deux types de prématurité :

- la prématurité spontanée qui concerne les naissances avant terme non liées à une intervention médicale,
- et la prématurité induite, découlant de pathologies gravidiques maternelles ou fœtales pour lesquelles une indication médicale d'extraction avant terme est posée.

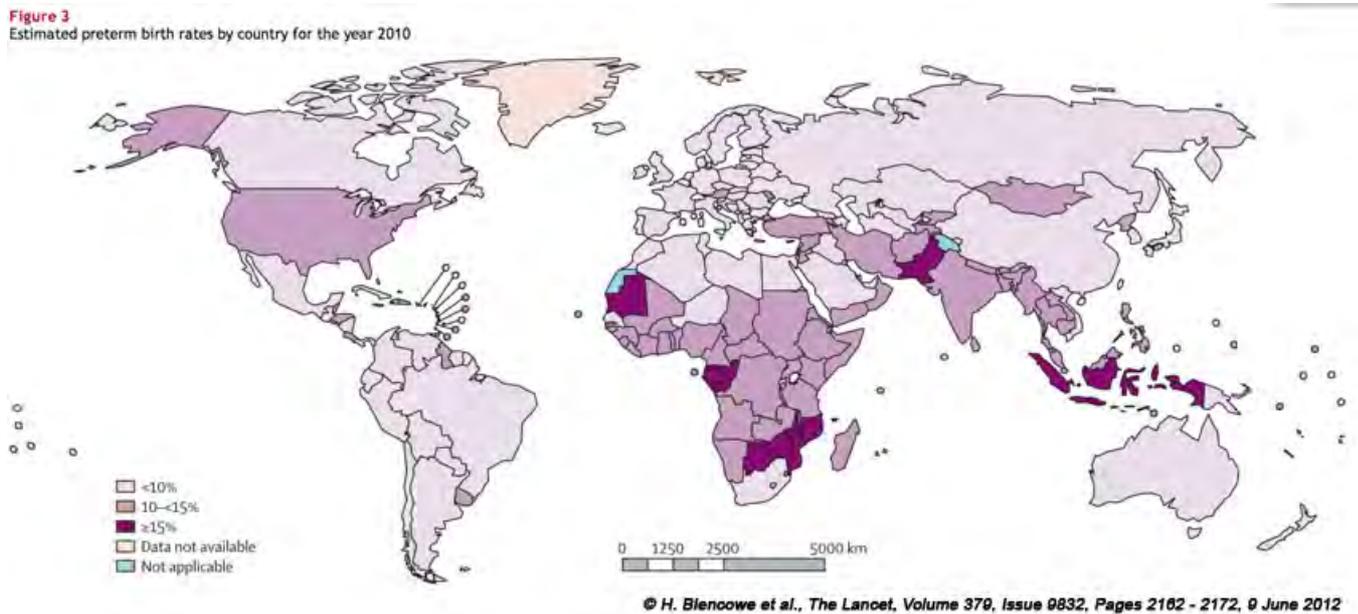
Le poids de la prématurité sur les budgets de la santé est très important et estimé à 8 milliards de dollars par an aux Etats-Unis.

Schéma 1 : pourcentage des prématurités induites spontanées et liées à une rupture prématurée des membranes



2) Épidémiologie descriptive

Schéma 2 : Taux d'accouchements prématurés par pays en 2010



a) Les chiffres de la prématurité dans le Monde :

Le taux de prématurité varie d'un pays à un autre.

En Asie du sud-est et en Afrique sub saharienne, le taux est de 12-13%, en 2010. [1]

Le taux des naissances prématurées a augmenté ces dernières années dans la plupart des pays industrialisés. Aux Etats-Unis, il était de 9,5% en 1981 et est passé à 12% en 2010 ; ce malgré l'avancée des connaissances sur le travail prématuré et l'application d'interventions multiples de santé publique pour tenter de le réduire.

Cette tendance est liée à l'augmentation de l'incidence des grossesses multiples, associée au développement des techniques de procréation médicalement assistée, et à l'augmentation des accouchements prématurés médicalement induits encouragés par les progrès des soins néonataux. Actuellement, 15 à 20 % des naissances prématurées sont liées à des grossesses gémellaires et 1 % à des grossesses triples. [2]

b) Les chiffres de la prématurité en France :

En France, le taux d'accouchement prématuré entre 1995 et 2010 est plutôt stable. Il est passé de 5,4% à 6,6% toutes grossesses confondues (singletons, gémellaires, triples). Pour la catégorie « grossesses gémellaires », le taux est passé de 39,2% en 1995 à 41,7% en 2010. [3].

Selon les données du réseau AUDIPOG (réseau constitué depuis 1994, d'un ensemble de maternités volontaires publiques et privées provenant de toutes les régions françaises), le taux de prématurité induite est passé de 37,4 % en 2001 à 41,2 % en 2005.

3) Conséquences de la prématurité

a) Morbi-mortalité :

L'étude EPIPAGE a montré que 15 % des enfants nés avant 33 SA décédaient en maternité ou au cours de leur hospitalisation dans les services de néonatalogie. La mortalité passe de 100 % à 22-23 SA à 3 % à 32 SA. [4]

Les trois principales complications de la prématurité sont les détresses respiratoires,

les hémorragies intraventriculaires (HIV) et les entérocolites ulcéro-nécrosantes. La fréquence de ces trois complications diminue avec l'avancée de l'âge gestationnel.

Parmi les survivants entre 24 et 26SA, 12,9% présentent une HIV, 5,1% ont une entérocolite nécrosante et 25,6% développeront une dysplasie bronchopulmonaire. Entre 32 et 34SA, 96,8% des enfants nés vivants n'ont aucune de ces complications.[5]

Figure 1. Survie sans complications en fonction du terme de naissance[5]

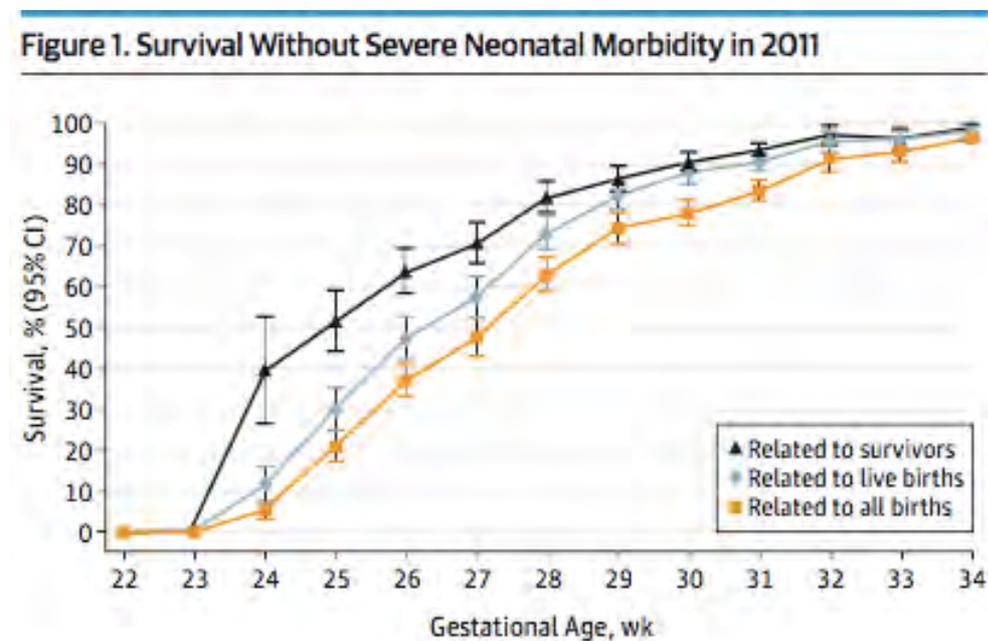
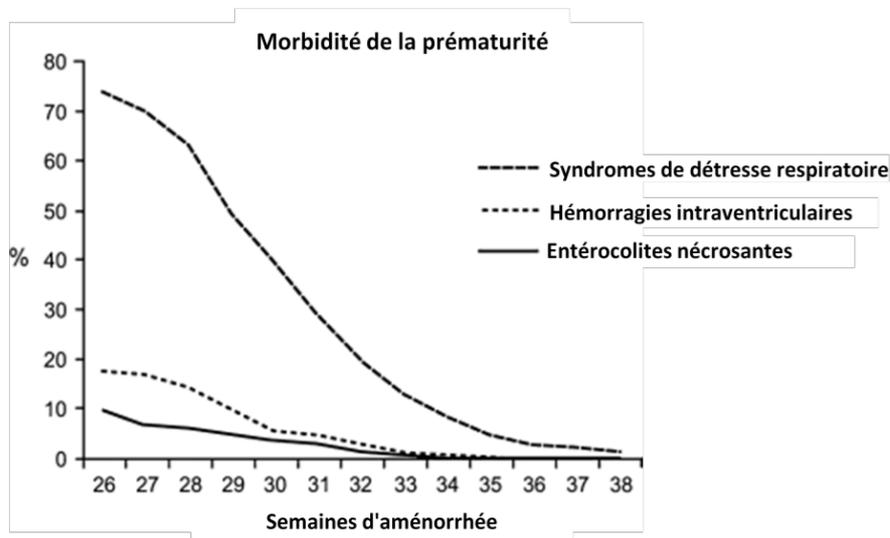


Figure 2. Fréquence des détresses respiratoires, des hémorragies intra-ventriculaires et des entérocolites ulcéro-nécrosantes en fonction de l'âge gestationnel en 1996. [6]

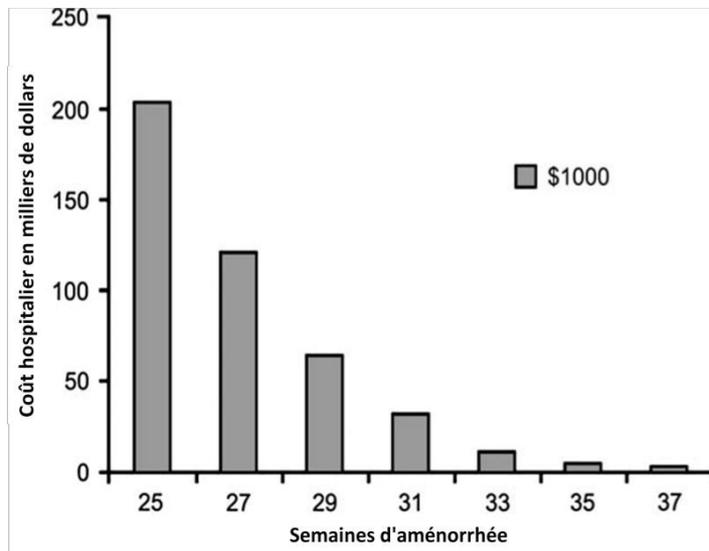


D'après l'étude Epipage 2, la prématurité est le principal facteur de risque d'infirmité motrice cérébrale (IMC). 14,5% de handicap moteur et 30% de déficience intellectuelle. Les accouchements avant 32 SA représentent 2 % des naissances mais sont responsables de 25 % des cas d'IMC. Le risque d'IMC est plus élevé dans le groupe des grossesses multiples.

b) Impact financier :

Aux Etats-Unis, en 2003, l'association caritative « the March of Dimes » a évalué le coût total lié à la prématurité à 18 milliards de dollars.

Figure 3. Coût hospitalier (en milliers de dollars) en 1996 des soins administrés individuellement aux enfants prématurés en fonction de l'âge gestationnel. [6]



B. L'IDENTIFICATION DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE

1) Objectifs

La lutte contre la prématurité s'inscrit dans une démarche globale d'amélioration des paramètres de morbi-mortalité néonatale. L'identification de femmes à risque d'AP spontané permet d'initier des traitements spécifiques et des actions de prévention. La détermination de ces facteurs de risque permet également d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes physiopathologiques du travail prématuré, comprendre pourquoi le col diminue. [7][8]

De nombreux travaux ont permis d'identifier des facteurs prédictifs d'AP spontané. La plupart de ces études ont inclus des femmes enceintes asymptomatiques le plus souvent, et ont comparé celles qui accouchaient prématurément à celles qui accouchaient à terme. Cette comparaison a permis d'identifier des facteurs associés de façon significative au risque d'AP.

Les facteurs prédictifs primaires du travail et de l'accouchement prématurés sont basés

à la fois sur des facteurs socio démographiques (facteurs socio économiques, antécédents, style de vie) et sur des informations cliniques obtenues durant la grossesse (longueur du col, contractions utérines, métrorragies). Ces dernières années, de nouveaux marqueurs de risque sont apparus permettant l'identification de femmes à haut risque.

2) Les facteurs prédictifs de l'accouchement prématuré

Les premières méthodes d'évaluation du risque d'AP ont fait appel aux caractéristiques maternelles telles que l'âge, la parité, l'appartenance ethnique, les antécédents obstétricaux. Papiernick en 1969, a conçu un score de prédiction de l'accouchement prématuré basé sur ces facteurs. Ce score a ensuite été modifié par Creasy.

Mais ces facteurs de risque ne suffisent pas à créer un score de prédiction sensible et spécifique.

a) *Les facteurs socio-démographiques*

i. L'âge maternel

Les taux de prématurité sont plus élevés dans le groupe des mères âgées de moins de 17 ans ou de plus de 35 ans.[9] Dans une étude rétrospective portant sur 14 718 naissances, Eure *et al.* en 2002 [10] ont retrouvé un risque plus élevé d'AP chez les adolescentes comparé aux femmes adultes.

ii. L'appartenance ethnique

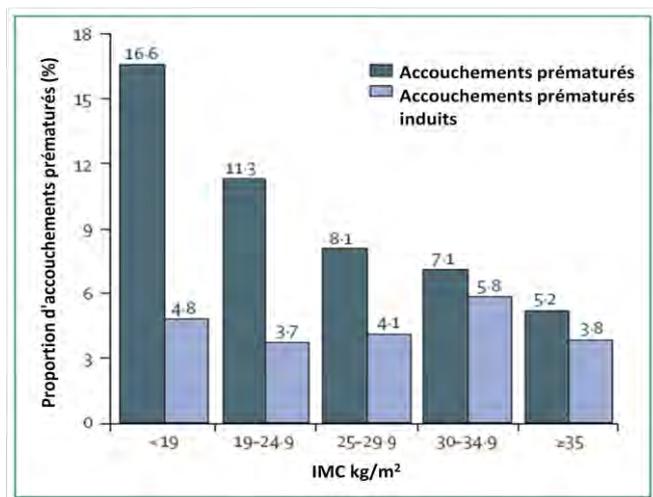
Les taux de mortalité néonatale et de prématurité sont plus élevés dans la population afro-américaine que dans les autres groupes ethniques aux Etats- Unis. Les femmes de couleur noire ont un risque d'accouchement prématuré trois fois plus élevé que les

femmes de couleur blanche pour les naissances avant 32SA.[9].

iii. L'Index de masse corporelle faible :

L'IMC inférieur à 19,8 augmente le risque d'accouchement prématuré chez les patientes. [11]. La faible prise de poids au cours de la grossesse est aussi un facteur de risque. [9].

Figure 4. Fréquence des accouchements prématurés spontanés et induits (%) en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (kg/m^2). [2]



iv. L'activité professionnelle et les facteurs psycho sociaux

L'étude multicentrique EUROPOP sur 6378 patientes comparant accouchement avant 37SA et accouchement à terme ; on retrouve comme facteur significatif le fait de travailler plus de 42 heures par semaine, ou encore le fait d'être debout plus de 6 heures par jour.[12]

Selon Berkowitz en 1993, le stress, par le biais d'une sécrétion de catécholamines, entrainerait des contractions utérines.[9]. Goldenberg met en cause l'augmentation des marqueurs biologiques de l'inflammation. [2]

v. Le tabac :

Plusieurs études ont montré que le tabac augmentait modérément le risque d'AP. [9]

b) Les antécédents maternels

i. L'antécédent d'accouchement prématuré :

L'antécédent d'accouchement prématuré ou de perte fœtale au deuxième trimestre de la grossesse est le principal facteur de risque d'accouchement prématuré, avec un risque relatif à 3. Le risque augmente avec le nombre d'antécédents d'accouchement prématuré. Il est de 14 % en cas d'antécédent unique d'accouchement prématuré, et passe à 28% pour une troisième grossesse si les deux précédents sont prématurés.[9]

ii. L'antécédent d'avortement au premier trimestre

La plupart des études ont démontré l'absence de lien entre avortements spontanés ou induits au premier trimestre et la prématurité pour les prochaines grossesses.

iii. L'antécédent de conisation

Dans une étude de 2009 comprenant 721 patientes ayant subi une conisation, on retrouvait un risque accru d'accouchement avant 37SA et encore plus avant 28SA , avec un odds ratio respectivement à 2,8 et 4,9, par rapport à une parturiente sans antécédent de conisation.[13].

Une autre étude de 2008, retrouve un pourcentage plus élevé d'accouchement prématuré chez les patientes conisées par rapport aux non conisées (17% contre 6%).[14]. Dans l'étude belge de Van de Vijver, on retrouve un terme et un poids de naissance plus bas, chez les patientes conisées récemment.[15]

iv. L'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol

le risque d'accouchement prématuré serait multiplié par un facteur 2 à 5 dans le cas d'une exposition *in utero* au distilbène[®]. Ce résultat s'explique par la fréquence des cas de malformations utérines et d'incompétence cervicale dans cette population exposée.

c) Les facteurs liés au déroulement de la grossesse

i. Les procréations médicalement assistées

Le risque d'accouchement prématuré pour les grossesses par PMA, même en l'absence d'infertilité féminine, est plus élevé pour les singletons, par rapport à la population générale. L'infertilité d'origine féminine est plus à risque d'AP que l'infertilité d'origine masculine. [16]. Les grossesses multiples obtenues par procréation médicalement assistée contribuent à l'augmentation des taux d'accouchement prématuré.

ii. Les grossesses multiples

Une étude récente montre que 50% des patientes avec une grossesse multiple accouche avant 37SA et parmi elles, 9% avant 32SA.[17]

iii. L'échographie du col utérin

La meilleure approche pour mesurer la longueur cervicale est l'échographie par voie transvaginale. Par voie abdominale, le col n'est pas visualisé dans plus de 50 % des cas si la vessie n'est pas pleine (et une vessie pleine augmente de façon artificielle la valeur de la mesure). La voie transpérinéale n'est pas adaptée à cette mesure à cause du manque de corrélation entre cette voie d'abord et la voie transvaginale et du fait de la non visualisation du col dans plus de 25 % des cas. Pour la voie transvaginale, la vessie doit être vide, patiente en décubitus dorsal, la sonde étant introduite dans le cul de sac vaginal antérieur. Une coupe sagittale du col doit être obtenue et on utilise les calipers pour mesurer la distance entre l'orifice interne et l'orifice externe. Dans 1 % des cas, des modifications dynamiques de la longueur du col interviennent, liées aux contractions utérines. On enregistre alors la plus petite mesure. L'échographie du col utérin est un examen hautement reproductible et dans 95 % des cas, la variabilité intra observateur ne dépasse pas 3,5 mm et la variabilité inter observateurs 4,2 mm.

Les bénéfices théoriques de l'échographie par voie transvaginale comparés au toucher vaginal sont les suivants : une meilleure reproductibilité, une étude de la totalité du col

(en particulier la portion supravaginale) et de la « morphologie » de l'orifice interne qui ne sont pas toujours accessibles à l'examen clinique.

α. Chez les singletons,

Un travail de Joel D. Larma *et al.*, publié en 2012, retrace l'intérêt de l'utilisation de l'échographie du col à partir de nombreuses études. Entre autre, il cite une étude de Anderson *et al.* portant sur 3000 grossesses de singletons ; qui retrouve un risque relatif d'accouchement avant 35 SA à 3,79 et à 6,19 si le col est, respectivement, inférieur à 30mm et inférieur à 26mm (mesuré entre 22-24 SA). Dans ce travail, d'autres études sont relatées, évaluant les risques d'accouchement prématuré chez les patientes à haut ou faible risque. Une patiente à haut risque du fait de ses antécédents, a un risque inférieur à 10% si le col est supérieur à 35mm. Une patiente à bas risque a 40% de risque d'accouchement prématuré si le col est inférieur à 25mm.

Il a également étudié l'effet des protrusions des membranes (funneling au travers de l'orifice interne du col). Dans les quelques études menées, on ne retrouve pas d'influence significative de ce facteur. D'autres études regardaient le sludge au sein de l'Orifice interne, s'il est présent, le délais entre le diagnostic et l'accouchement est raccourci.[18].

❖ Les patientes asymptomatiques :

Une étude scandinave a réalisé un travail sur des patientes asymptomatiques avec singleton. Les patientes ont bénéficié d'une échographie du col. Sur 2122 patientes, 11 patientes avaient un col inférieur à 25mm, et 73, inférieur à 30mm. On retrouvait une association significative entre l'accouchement avant 34SA et le col raccourci.[19].

Une revue de la littérature datant de 2008, a voulu évaluer l'échographie cervicale chez les patientes à haut risque, asymptomatiques ; un col inférieur à 25mm, s'associe à une élévation franche du risque d'accouchement prématuré en fonction du terme de la patiente, avant 24SA.[20].

Honest *et al.* [21] ont reviewé 33 études réalisées chez des patientes asymptomatiques. Ils ont conclu que l'échographie transvaginale permettait d'identifier les patientes à

risque élevé. Avant 25 SA, une longueur cervicale inférieure à 25 mm était associée au risque d'accouchement prématuré avec un rapport de vraisemblance positif de 6,29 et un rapport de vraisemblance négatif de 0,79. Il résulte donc qu'un col court au deuxième trimestre est associé à un risque accru d'accouchement prématuré en population générale.

❖ Les patientes symptomatiques :

Boots *et al.* ont voulu évaluer la longueur du col pour prédire un accouchement dans les 48 heures ou dans les 7 jours, chez des patientes symptomatiques. Pour cela, ils ont réalisé une revue de la littérature regroupant 72 articles. Pour prédire un accouchement dans les 48 heures, la sensibilité et la spécificité de l'échographie du col sont respectivement de 0,77 (0,54-0,90) et 0,88 (0,84-0,91). Dans les 7 jours, elles sont de 0,74 (0,58-0,85) et 0,89 (0,85-0,92).

Pour un risque basé à 10% de risque d'accouchement prématuré dans les 48 heures avant le test, le risque passe à 42% si la longueur du col est inférieure à 15mm et passe à 3% si supérieure. L'échographie peut aider à classer une patiente dans une catégorie à bas ou à haut risque.[22].

Le choix du seuil pour l'échographie du col est un compromis entre sensibilité et spécificité. Par exemple, une étude de Copenhague de 2011, a évalué le nombre de Faux Négatifs à 9% en choisissant un seuil à 15 millimètres. Donc grâce à ce seuil, peu de patientes accouchant prématurément seraient mal classées.

β. Le cas des grossesses multiples :

La méta analyse de Lim *et al.* de 2011 a inclus 21 études soit 2757 patientes. Il s'agissait d'une revue concernant la capacité de prédiction de la longueur du col, au deuxième trimestre, de l'accouchement prématuré, dans les grossesses multiples. Lim *et al.* concluent que l'échographie cervicale est un très bon prédicteur de l'accouchement prématuré.

Une autre méta-analyse de 2010, a inclus 16 études sur des gémellaires asymptomatiques et 5 études sur des gémellaires symptomatiques, soit 3523 femmes. Ainsi chez les patientes asymptomatiques, bénéficiant d'une échographie systématique entre 20 et 24SA, on retrouve l'échographie cervicale comme un bon

facteur prédictif d'accouchement prématuré, le rapport de vraisemblance est à 9,6 pour prédire un accouchement avant 28SA. Par contre chez les patientes symptomatiques, le test n'est pas prédictif.[23].

La récente étude de Fox *et al.*, va dans le même sens, et retrouve une forte association entre longueur cervicale et accouchement prématuré chez des patientes porteuses d'une grossesse gémellaire et asymptomatiques.[24]

Toujours concernant les grossesses gémellaires, le travail de Ehsanipoor *et al.* en 2011, étudiant l'accouchement avant 35 SA, nous montre que l'âge gestationnel est un élément à prendre en compte dans le calcul de prédiction du risque d'accouchement prématuré. Chaque semaine d'âge gestationnel gagné diminue le risque d'AP de 6%. L'étude nous montre aussi que chaque millimètre supplémentaire de la longueur de l'échographie cervicale, diminue le risque d'AP de 5%. L'étude montre une corrélation entre un col court entre 16 et 31 SA, et l'accouchement prématuré.[25].

Dans le cadre des grossesses gémellaires, une revue récente de la littérature a étudié la longueur du col utérin comme facteur prédictif de l'accouchement prématuré mais cette fois chez des patientes symptomatiques (col modifié ou CU). Pour les auteurs, les mécanismes en cause sont différents des singletons, en lien avec la surdistension utérine. L'échographie cervicale présente une mauvaise valeur prédictive chez les grossesses gémellaires symptomatiques. [17]

χ. Echographie cervicale et Fibronectine :

Dans l'étude de DeFranco *et al.*, la sensibilité du test combiné associant longueur du col et fibronectine était mauvaise mais la spécificité et la valeur prédictive négative (93% et 82%) pourrait permettre de mettre en avant des patientes à bas risque, pour diminuer le nombre d'hospitalisation ou adapter la prise en charge. Les auteurs ont analysé accouchement avant 37, 35, 34, 28SA, et dans les 7 ou 14 jours.[26]. Une autre étude récente va dans le même sens, elle a testé longueur du col et fibronectine. L'étude incluait 714 patientes symptomatiques (CU, saignement, douleurs), grossesses singletons et multiples (16%). Quand le col est entre 15 et 30 mm et que le test fibronectine est négatif, la patiente a le même risque pour un accouchement dans

les 7 jours, qu'une patiente avec un col supérieur à 30mm.[27]. La récente étude de Deplagne *et al.* va dans le même sens, en utilisant un test séquentiel avec échographie cervicale et plus ou moins fibronectine, la prédiction de l'accouchement prématuré en utilisant cette combinaison serait améliorée.[28]

Récemment, des dosages quantitatifs de la fibronectine ont été étudiés. Plus le seuil augmente (en ng/mL), plus le risque relatif d'accouchement avant 34SA augmente. Pour un seuil à 10ng/mL, le RR est à 5,6 et pour un seuil à 200ng/mL, il est à 51,3. [29]

δ. L'intérêt d'un dépistage universel :

Parry *et al.* en 2012, ont repris les populations de 3 essais cliniques pour étudier l'intérêt d'un dépistage universel au deuxième trimestre par échographie cervicale. Si le col est inférieur à 15mm, la patiente est alors traitée par progestérone tous les jours. Ils concluent que le dépistage associé au traitement systématique permet une diminution du taux d'accouchement avant 34SA. Dans cette étude, les auteurs proposent d'étudier l'échographie cervicale par voie abdominale pour faciliter les dépistages systématiques.[30].

Pourtant, une patiente avec une grossesse singleton, sans antécédent asymptomatique, qui bénéficie d'un dépistage systématique par échographie du col et qui alors bénéficierait d'un traitement par progestérone si son col était inférieur à 20mm, a autant de risque d'accoucher avant terme que les patientes sans dépistage. C'est ce que nous montre la récente étude de Orzechowski *et al.* [31] remettant en cause, l'intérêt d'un dépistage universel, entraînant des dépenses pour peu de bénéfices. Bien sûr, d'autres études sont nécessaires avant de confirmer tout cela. La Cochrane en 2013 va dans le même sens, indiquant qu'il n'y a pas d'intérêt à un dépistage, elle préconise la mise en place de protocoles pour la suite de la prise en charge.

La question du dépistage systématique de la longueur cervicale s'est posée aussi pour les femmes présentant un antécédent d'accouchement prématuré. Orzechowski *et al.* ont comparé des femmes avec un antécédent d'accouchement prématuré avec des femmes nullipares. Le nombre de patientes avec un col inférieur à 20mm était similaire dans les deux groupes, et parmi elles on retrouvait des taux d'accouchements

prématurés similaires. D'autres études sont donc nécessaires pour évaluer l'intérêt de l'échographie cervicale systématique chez ces patientes à haut risque. [32].

ε. Etude du raccourcissement de la longueur échographique du col entre deux mesures:

Fox *et al.* se sont interrogés sur la possibilité de prédire un accouchement prématuré en utilisant le raccourcissement de la longueur cervicale dans le temps. L'étude est réalisée chez des grossesses gémellaires asymptomatiques, et effectivement une diminution de plus de 20% du col est un prédicteur d'accouchement prématuré, quelque soit la longueur du col au départ. Pour un accouchement avant 32SA, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la négative du test étaient respectivement de 54,5%, 88,1%, 31,6% et 95%.[33]. Dans le même esprit, avec des grossesses singletons, Iams a montré que le col avait tendance à diminuer progressivement chez les patientes qui avaient un travail prématuré ou présentant une rupture prématurée de la poche des eaux. (respectivement moins 0,96mm et moins 0,82mm par semaine). Par là, Iams montre que le travail prématuré est un phénomène qui débute précocement par une modification progressive du col.[34]. Clock *et al.* ont aussi étudié le caractère dynamique du col, en réalisant une échographie du col pendant 10 minutes chez des patientes symptomatiques avec un col supérieur à 30mm. Lorsqu'il y a un raccourcissement, plus de patientes accouchent avant 37SA que lorsque le col est stable. (43% contre 19%).[35].

Chez les jumeaux, le raccourcissement a aussi été regardé et a été évalué comme un bon prédicteur, entre 18 et 21 SA puis entre 22 et 25SA.

φ. Etiologie du raccourcissement du col :

L'inflammation systémique pourrait être responsable ou du moins liée au risque d'accouchement prématuré. C'est ce qu'a voulu montrer l'équipe de Moroz *et al.* avec 334 femmes ayant des grossesses uniques ; ils ont retrouvé un lien significatif entre col court et les protéines de l'inflammation que sont la CRP et l'ACTH.[36].

Guimaraes Filho *et al.*, dans sa revue de la littérature concernant le dépistage par l'échographie du col et les mesures de prévention secondaire, concluent que la

meilleure approche devrait être individualisée pour chaque patiente. Le col raccourci doit être vu comme un symptôme. Il faut découvrir l'étiologie pour trouver le traitement adapté.[37].

γ. Adapter échographie du col en fonction de l'âge gestationnel :

Hiersch *et al.* ont étudié la valeur prédictive de l'échographie du col en fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic de MAP. Dans chaque groupe, le risque d'accouchement prématuré diminue quand le col est plus long. Par contre, plus on avance dans la grossesse, plus le seuil de la longueur cervicale doit augmenter pour maintenir la même valeur prédictive négative d'un accouchement dans les 14 jours (36 mm entre 32 et 33+6 SA contre 20,5mm entre 24 et 26+6SA) [38]. Les auteurs concluent qu'il faudrait envisager la longueur du col en fonction de l'âge gestationnel de survenue de la MAP pour évaluer le risque d'AP.

η. Dépister le raccourcissement du col par une combinaison « échographie-toucher vaginal »:

Le toucher vaginal associée à l'échographie cervicale pourrait aider à cibler les patientes à risque. Une revue de la littérature va dans ce sens, elle souhaite associer en plus de l'étude de la longueur cervicale échographique, les modifications au toucher vaginal et associer également aussi la présence d'une protrusion (orifice interne ouvert, et protrusion des membranes). Cette revue de la littérature montre que la capacité de prédiction d'un accouchement prématuré augmente en associant ces différents paramètres.[39].

Une étude de Myers *et al.* de 2015, propose d'explorer les paramètres biomécanique à l'origine des modifications cervicales in vivo et ex vivo, pour comprendre les étapes qui précèdent le raccourcissement.[40].

L'échographie cervicale en résumé

Chez les singletons, l'échographie du col est un bon prédicteur chez les patientes asymptomatiques et chez les patientes symptomatiques.

Pour les grossesses multiples, l'échographie du col est aussi un bon prédicteur chez les patientes asymptomatiques. Mais chez les patientes symptomatiques, la valeur prédictive de cet examen est pauvre.

Mais l'échographie seule n'est pas suffisante à établir le risque d'accouchement prématuré, d'autres données, comme l'âge gestationnel au diagnostic doivent être pris en compte, pour établir le risque d'accouchement prématuré.

Les recherches avancent pour comprendre les mécanismes des modifications cervicales (inflammation). L'objectif serait d'intervenir avant les signes échographiques.

iv. Les facteurs infectieux maternels

❖ La vaginose

La vaginose bactérienne est le plus fréquent des déséquilibres de la flore vaginale chez les femmes en âge de procréer. Le déséquilibre de cette flore aboutit à une disparition quasi complète des lactobacilles au profit de la flore anaérobie. La prolifération de cette flore anaérobie est polymorphe même si *Gardnerella vaginalis* est très fréquemment retrouvée. La réduction de l'activité lactobacillaire entraîne une élévation du pH vaginal qui dépasse 5, responsable alors des leucorrhées malodorantes.

Les causes sont multiples (telle que l'excès d'hygiène, les carences estrogéniques, les

antibiotiques).

En France, la prévalence chez les femmes serait de 15 à 20%. La vaginose interviendrait dans 16 à 29% des cas de prématurité, chorioamniotite, avortements spontanés ou petits poids à la naissance.[41]

La relation entre la vaginose bactérienne et le risque d'accouchement prématuré a été le sujet de nombreuses études ces vingt dernières années. La plupart d'entre elles ont montré une relation significative entre ces deux événements. En 2003, une méta-analyse incluant 20 232 patientes a montré que la vaginose bactérienne doublait le risque d'accouchement prématuré (OR=2,19 95 % IC 1,54-3,12) [42]

❖ La parodontite :

La parodontite est une infection chronique des tissus de support des dents.

Baskaradoss *et al.*, en 2012, ont réalisé une revue de la littérature autour des risques engendrés par la parodontite durant la grossesse. Il semble que les patientes ayant un accouchement prématuré ou un enfant avec un faible poids de naissance, présentent des plus grandes prévalence et gravité de parodontites. L'étude propose donc une hygiène dentaire particulièrement soignée chez les patientes à risque d'un accouchement prématuré.

v. Les contractions utérines (CU)

Les contractions utérines commandent l'effacement et la dilatation du col. L'utérus n'est pas atone pendant la gestation. L'activité contractile augmente régulièrement au cours de la grossesse.

Une récente étude sur les grossesses gémellaires, étudie la fréquence des CU comme facteur de risque de la prématurité. Les contractions sont plus fréquentes dans les groupes accouchement avant 32SA et accouchement entre 32 et 35+6SA par rapport au groupe accouchement après 36SA (respectivement 6,5/30min et 6,3/30min contre 2,8/30min, $p < 0,0001$)[43].

Iams en 2002, montre que le nombre et l'intensité des CU sont plus élevés parmi les patientes accouchant prématurément. Mais ce test a une faible sensibilité et une faible

valeur prédictive positive, ne permettant pas son utilisation en routine.[44].

3) Les marqueurs biologiques prédictifs de l'accouchement prématuré

a) La fibronectine fœtale (FNf)

La fibronectine fœtale est une glycoprotéine extracellulaire localisée à la surface des membranes, sécrétée à l'interface entre la mère et le fœtus par le trophoblaste. Elle assure l'adhésion du blastocyte à l'endomètre. Sa présence dans les sécrétions vaginales, le placenta et le liquide amniotique est normale jusqu'à 20 SA.

Après la fusion des membranes à 22 SA, la FNf est normalement absente dans les sécrétions vaginales sauf en cas de rupture de la poche des eaux. A la fin de la grossesse, la FNf subit une glycosylation et perd ses propriétés d'adhésion entre les membranes et le mur utérin. Deux mécanismes pourraient expliquer la présence de FNf dans les sécrétions vaginales en cas de travail prématuré : la séparation entre le chorion et les membranes déciduales du segment inférieur, ou sa sécrétion dans le canal cervical du fait d'une inflammation du chorion.

Le test utilisé pour quantifier les taux de FNf est réalisé à l'aide d'un anticorps spécifique (FDC-6) avec un seuil de 50 ng/ml. Son inconvénient est que le résultat n'est obtenu qu'au bout de plusieurs heures. Des méthodes de test rapide ont été développées. Ces dernières ont montré une bonne corrélation avec les dosages réalisés en laboratoire mais des faux positifs et des faux négatifs témoignent des difficultés d'interprétation de ces méthodes colorimétriques.

De nombreux essais cliniques ont étudié la valeur prédictive des tests de dosage de la FNf.

Pour Chien *et al.*, la valeur prédictive positive pour prédire un accouchement avant 37SA chez des patientes symptomatiques (en MAP) est de 4,6 (IC : 3,5-6,1) et la valeur prédictive négative de 0,5 (IC : 0,4-0,6). Les résultats étaient aussi significatifs

pour prédire un accouchement avant 34SA ou un accouchement dans les 7 jours.[45]

La Cochrane a réalisé une méta analyse sur la fibronectine, qui concluait que la connaissance des résultats de la fibronectine entraînait une baisse du nombre d'accouchement avant 37SA, prouvant donc l'intérêt de cette dernière.[46]

Enfin, une méta analyse a étudié la FNf dans les grossesses multiples, incluant 1221 patientes. Parmi les patientes asymptomatiques, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive pour prédire l'accouchement à 32,34 et 37SA étaient respectivement de 33 à 45%, de 80 à 94%, de 2 à 5,5 et de 0,68 à 0,76. Pour les patientes symptomatiques (présentant une MAP), le test avait de bons résultats pour prédire un accouchement à 7 jours (sensibilité 85%, spécificité à 78%, VPP à 3,9 et VPN à 0,2). [47].

La fibronectine fœtale pour les grossesses gémellaires est plus forte dans la prédiction de l'accouchement prématuré que l'échographie cervicale. [50]

b) Les autres facteurs biologiques

De nombreuses études ont été réalisées sur l'implication de plusieurs marqueurs sériques dans le risque d'accouchement prématuré.

L'étude de Goldenberg *et al.* en 2005 propose de nombreux marqueurs biologiques à étudier dans différents types de fluides. (prélèvements vaginal, urinaire, salive, plasma). Pour prédire un accouchement avant 35SA, on retrouve alors une significativité des taux pour l'alfafoetoprotéine, les phosphatases alcalines, la lactoferrine, la fibronectine fœtale et le Chlamydia.[48].

En 2013, Priya *et al.* regardent la progestérone salivaire, et identifient une faible concentration comme étant un facteur prédictif d'accouchement prématuré chez des patientes asymptomatiques, à risque.[49]

Dans les grossesses gémellaires, Conde-Agudelo *et al.* ne mettent aucun marqueur en

avant sauf la fibronectine lorsqu'elle est négative. (parmi hCG, bhCG, PAPP-A, Interleukine 8...).[50].

4) D'autres idées

L'élastographie ultrasonore du col permet de produire une cartographie couleur relative à l'élasticité des tissus. Une première étude retrouve une corrélation entre élasticité et délai d'accouchement, mais aussi avec le risque accouchement prématuré. Les mouvements respiratoire fœtaux : plusieurs études ont regarder ce facteur. L'hypothèse est la suivante : le taux de prostaglandines augmentant, les mouvements respiratoires sont alors inhibés par un effet sur la moelle épinière. On retrouve une bonne spécificité de ce facteur pour évaluer un accouchement dans les 48 heures et dans les 7 jours.[29]

L'électromyographie de l'utérus ; la vitesse de propagation du signal électrique dans le myomètre est significativement plus élevée pendant le travail à terme ou prématuré.[29]

La mesure échographique de la taille de la glande surrénale fœtale : une étude de 2011, a étudié la glande surrénale fœtale à l'échographie, comme marqueur prédictif d'un accouchement dans les 7 jours. On retrouve une sensibilité de 100% et une spécificité de 89%, qui dépasserai même la capacité prédictive de la longueur cervicale. L'étude était sur 74 parturientes.[51]

5) La combinaison des facteurs prédictifs : la création de scores prédictifs d'accouchement prématuré

Le concept de la combinaison des facteurs prédictifs, antécédents maternels et résultats d'examens complémentaires, s'est développé en obstétrique. Par exemple, dans le cadre de la détection des grossesses à risque élevé de trisomie 21, la méthode

traditionnelle basée sur l'âge et les antécédents maternels offre un taux de détection de 30 % pour un taux de faux positifs de 5 %. En combinant des facteurs maternels avec les données de l'échographie du premier trimestre et le dosage des marqueurs sériques maternels, le taux de détection atteint 90 % sans augmentation du taux de faux positifs.

Un outil d'évaluation du risque a été développé en France par Papiernik-Berkhauer en 1969 et a été utilisé dans les travaux de Herron, Katz, et Creasy en 1982. Cet outil intégrait des facteurs sociodémographiques, des facteurs liés au mode de vie, les antécédents médicaux et obstétricaux de la patiente, et des facteurs liés à la grossesse en cours. Les femmes considérées à haut risque étaient étroitement surveillées, avec des consultations prénatales plus rapprochées, des évaluations cliniques du col plus fréquentes, et la mise en place de surveillances par sage femme à domicile. Néanmoins aucune de ces mesures n'a démontré son efficacité dans la réduction du risque d'accouchement prématuré.

Tableau 1. Le Coefficient de Risque d'Accouchement Prématuro (CRAP) créé par E. Papiernik. L'addition des points donne un coefficient qui schématise le risque. Si le CRAP est inférieur à 5, il n'y a pas de danger de prématurité. Entre 5 et 10 le risque est potentiel. Au-dessus de 10, le risque est certain.

1	Deux enfants ou plus sans aide familiale. Conditions socio-économiques médiocres.	Un curetage. Court intervalle après la grossesse précédente (un an entre accouchement et fécondation).	Travail à l'extérieur.	Fatigue inhabituelle Prise de poids excessive.
2	Grossesse illégitime non hospitalisée en maison maternelle. Moins de 20 ans. Plus de 40 ans.	Deux curetages.	Plus de trois étages sans ascenseur. Plus de 10 cigarettes par jour.	Moins de 5 kg de prise de poids. Albuminurie. Tension artérielle : maxima supérieure à 13. minima supérieure à 8.
3	Mauvaises conditions socio-économiques. Moins de 1,50 m. Moins de 45 kg.	Trois curetages ou plus. Uterus cylindrique.	Long trajet quotidien. Efforts inhabituels. Travail fatigant. Grand voyage.	Chute de poids le mois précédent. Tête trop bas située pour un fœtus loin du terme. Segment inférieur déjà formé à une date éloignée du terme. Siège à plus de 7 mois.
4	Moins de 18 ans.			Pyélonéphrite Métrorragies du deuxième trimestre Col court. Col perméable. Utérus contractile.
5		Malformation utérine. Un avortement tardif. Un accouchement prématuré.		Grossesse gémellaire. Placenta praevia. Hydramnios.

Une étude brésilienne de 2012, a réalisé un modèle prédictif pour évaluer accouchement prématuré avant 35SA, prenant en compte les facteurs démographiques, les antécédents obstétricaux, la longueur cervicale et la présence ou non d'une protrusion. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 78,2% et 93%, avec une aire sous la courbe ROC à 0,9050.[52].

Une autre étude de 2012, grecque, a réalisé un modèle prédictif associant des dosages de protéines dans le sérum maternel (27 protéines testées) avec la longueur du col utérin. Ils ont établi que leur modèle était un bon prédicteur d'un accouchement dans les 7 jours. Avec une sensibilité à 74% et une spécificité à 87%.[53].

L'étude CLEOPATRA de 2005, reste dans ce registre avec pour objectif d'établir un score de prédiction en utilisant les facteurs de risque personnels, le résultat de la fibronectine, et la longueur du col utérin. Au final, le meilleur test était celui associant les antécédents et la Fibronectine foetale [54].

Allouche *et al.* ont réalisé deux nomogrammes pour prédire un accouchement dans les 48 heures et pour prédire un accouchement avant 32SA, dans le cadre de patientes transférées pour MAP en maternité de type III. Les variables prises en compte sont la longueur cervicale, la présence de contractions utérines, la rupture prématurée des membranes, la présence de métrorragie, âge gestationnel, type de grossesse. Les nomogrammes ont été validés en interne et en externe, avec de bons indices de concordance pour prédire un accouchement dans les 48h et un accouchement avant 32SA ; respectivement 0,73 et 0,72. [55].

Récemment, Mailath-Pokorny *et al.* ont revalidé ce nomogramme en ajoutant deux autres variables que sont la FNf et la Protéine C Réactive (CRP). L'équipe a réalisé une validation interne de ce modèle avec un indice de concordance de 0,8 (IC 0,70-0,81) à 48h et de 0,85 (IC 0,82-0,90) avant 32 SA.[56].

Ces systèmes de score classent finalement les patientes à haut ou à bas risque d'accouchement prématuré ce qui permettrait alors d'adapter la prise en charge ultérieure. Mais ceux ci ne sont pas encore validés dans les recommandations, pourtant les scores les plus récents retrouvent des résultats intéressants, par rapport aux score plus anciens (Papiernik, Creazy).

C. LA PRÉVENTION DE LA PRÉMATURITÉ ET DE SES COMPLICATIONS

1) Les programmes de santé publique

En octobre 2013, la ministre des droits de la femme a participé à des Etats Généraux sur la prématurité. Il a été conclu à 10 propositions pour redresser la situation ; d'une part un volet « prévention », d'autre part un axe d'accompagnement des parents

d'enfants nés prématurément.

L'entretien prénatal précoce, créé en 2004, s'oriente aussi dans l'identification précoce de facteurs de risque socio-démographiques. Il s'agit d'un entretien, individuel ou en couple, avec une sage-femme ou un médecin, pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, et qui doit se dérouler, de préférence, durant le premier trimestre de la grossesse. C'est un temps d'échange et d'écoute, pendant lequel on peut exprimer ses attentes, ses difficultés médicales, psychologiques ou sociales. Le professionnel de santé peut ainsi dépister des facteurs de risque d'AP et orienter la patiente vers un suivi adapté.

2) La progestérone

Il s'agit de l'hormone libérée par le corps jaune, pendant la phase lutéale. Elle est essentielle au maintien de la grossesse. Il existe deux sortes de supplément progestatif : la progestérone vaginale et la 17-alfa hydroxyprogestérone caproate.

Une revue de la littérature de Romero *et al.*, datant de 2014, fait un point sur l'efficacité et l'intérêt d'une supplémentation par Progestérone chez des patientes avec un antécédent (d'AP ou de fausse couche tardive) ou chez des patientes présentant un col court. [57]. On y retrouve l'étude de Fonseca *et al.*, étudiant la progestérone vaginale chez des patientes présentant un col inférieur à 15mm. Il s'agit d'un essai randomisé contre placebo. Le traitement est pris de 24SA à 34SA. Il en ressort une diminution significative des accouchements avant 34SA dans le groupe progestérone, sans effets secondaires marqués. Malheureusement, la morbidité et la mortalité néonatale ne sont pas étudiées. Un autre essai randomisé, multicentrique, PREGNANT trial, de Hassan *et al.* a comparé la progestérone vaginale contre placebo, chez 458 patientes ayant une grossesse singleton, avec un col entre 10 et 20mm. Le traitement était entrepris de la 23^{ième} SA à la 36^{ième} SA. On retrouve une baisse significative des accouchements avant 33SA et aussi une baisse significative du nombre de détresse respiratoire néonatale dans le groupe traité.

Une méta analyse de Stewart *et al.* portant sur 775 femmes, confirme que la progestérone vaginale est associée à une baisse significative du risque d'accouchement avant 33SA, avant 35SA et avant 28SA et aussi sur une diminution significative de la morbi mortalité néonatale.

La 17 alfa hydroxyprogestérone, a été comparé contre placebo, dans un essai randomisé de Meis en 2003, il s'agit d'injections intramusculaires hebdomadaires, chez des patientes à risque, ayant un antécédent d'accouchement prématuré spontané. Le risque d'accouchement prématuré, avant 37SA, avant 35SA et avant 32SA, est diminué significativement chez les patientes traitées par Progestérone. Plusieurs critiques face à cette étude, entre autre, une augmentation (non significative) du nombre de fausses couches tardives, de décès néonatal dans les 2 premiers mois de traitement dans le groupe progestérone. Le traitement a été autorisé par la FDA (US Food and Drug Administration).

Pour les grossesses gémellaires, un essai avec la 17 OH progestérone, retrouvait une augmentation des accouchements prématurés dans le groupe traité. Pour la progestérone vaginale, aucun essai n'a retrouvé de résultats significatifs à ce jour.

La progestérone en résumé,

Chez les patientes à haut risque est proposé le traitement par 17 alfa hydroxyprogestérone.

Chez les patientes avec un col court est proposé un traitement par progestérone vaginale.

La Cochrane en 2006 [87], va dans le même sens, elle ajoute que la progestérone a un effet bénéfique chez des patientes en MAP ou chez des patientes présentant d'autres facteurs de risque d'accouchement prématuré que les antécédents (diminution du nombre d'enfants nés en dessous de 2500gr).

3) Les antibiotiques

Une revue systématique des essais randomisés incluant 4249 patientes a comparé le traitement antibiotique au placebo. Les antibiotiques utilisés dans le traitement de la vaginose bactérienne durant la grossesse (OR=0,21 95 % IC 0,18-0,24), diminuaient le risque de rupture prématurée des membranes (OR=0,32 95 % IC 0,15-0,67). Néanmoins le traitement n'améliorait pas le risque d'accouchement prématuré. [58]

Une revue de la littérature récente montre que le traitement systématique d'un déséquilibre de la flore vaginale par la clindamycine orale avant 22SA, diminue le risque d'accouchement prématuré de manière significative avant 37SA mais malheureusement, pas de résultats significatif avant 33SA. [59]

La COCHRANE [60], en 2013, a réalisé une méta-analyse sur le traitement des vaginoses bactériennes au cours de la grossesse, incluant alors 21 essais, soit 7847 patientes. La conclusion des auteurs était que l'antibiotique traite bien l'infection, mais le risque d'AP n'est pas modifié. Par contre si on élargit le traitement à toutes les patientes avec une flore anormale, le traitement antibiotique montre une diminution de 47% du risque d'accouchement prématuré.

4) Le cerclage et le pessaire

Le cerclage est un acte réalisé au bloc opératoire sous anesthésie loco régionale, introduite par Shirodkar et Mc Donald dans les années 50.

Il est indiqué, en prophylactique, dans les cas suivant :

- patientes à haut risque ayant deux ou plus de deux antécédents de FCT ou d'AP avant 37SA avec une histoire clinique évocatrice
- patientes ayant un antécédent de FCT ou d'AP avec une histoire clinique évocatrice et un antécédent de conisation
- patientes ayant un antécédent de FCT ou d'AP avec une histoire clinique évocatrice et un DES syndrome ou une malformation utérine.

En thérapeutique, il est indiqué chez des patientes présentant un antécédent de FCT ou d'AP lié à une incompétence cervicale et des modifications cervicales échographiques

lors de la surveillance au cours de la grossesse.[61]

En 2014, une revue de la littérature confirme l'efficacité de ce traitement à visée thérapeutique. [62]

Récemment la Cochrane a réalisé une méta analyse concernant les grossesses gémellaires et cerclage. Ils concluent à partir de quatre petites études en l'absence de preuves d'efficacité de ce traitement. [63]

Concernant le pessaire, des études comme PECEP et ProTWINS suggèrent que ce dispositif pourrait être intéressant mais ces résultats doivent encore être confirmés et la place du pessaire face à la progestérone et au cerclage doit encore être étudiée. [64]. La Cochrane en 2013, a étudié la littérature concernant ce dispositif, un seul essai clinique randomisé bien conçu (Goya 2012, The Lancet) a montré des effets bénéfiques du pessaire, avec une réduction du nombre de naissances prématurées chez les patientes présentant un col raccourci. [65]

5) La prévention chez les patientes symptomatiques

a) Définition

Le CNGOF, en 2002, définit le travail prématuré comme la présence de contractions utérines douloureuses et régulières accompagnées de modifications cervicales. Ces paramètres ont une faible sensibilité et spécificité pour prédire l'accouchement prématuré.

La menace d'accouchement prématuré se situe au premier rang des complications de la grossesse. En France en 1998 près de 20 % des femmes ont été hospitalisées au cours de leur grossesse. Parmi elles, près de 38 % l'ont été en raison d'une menace d'accouchement prématuré. Haas *et al.* rapportent des chiffres comparables aux Etats-Unis. Parmi les femmes hospitalisées en cours de grossesse (18 %), le travail prématuré était la première cause d'hospitalisation (29 %), loin devant l'hypertension (13 %), le diabète (10 %), les métrorragies (9 %) et la rupture prématurée des

membranes (7 %). [66]

Parmi les patientes hospitalisées pour un risque d'accouchement prématurées figurent des MAP (association de CU et de modifications cervicales), mais également des patientes présentant soit des CU sans modification du col soit des modifications cervicales sans contraction.

Une étude récente aux Etats Unis a évalué le coût de l'hospitalisation des patientes, jugées à risque d'accouchement prématuré avec un longueur cervicale supérieure à 30 mm, à noter qu'aucune d'entre elles n'a accouché avant terme. Sur un an, 139 patientes ont été hospitalisées pour ce motif, 50 avaient un col supérieur à 3cm, et le coût engendré par ces hospitalisations a été évalué à 1 018 589 dollars soit en moyenne 14 444 dollars par personne. [67]

Dans l'étude de Parant *et al*, en 2008, regroupant 107 maternités (niveaux I, II et III). Parmi les patientes hospitalisées pourmenaces d'accouchement prématuré, seulement 42% accouchent avant 37SA. Dans cette étude, les patientes ayant une MAP représentent 5,7% à 6,7% des femmes enceintes (le pourcentage varie en fonction du type de maternité).[68].

Un rapport de l'HAS nous dit que les MAP représentent 38% des hospitalisations des femmes enceintes et seulement 20 à 40% d'entre-elles accouchent prématurément.

Une autre étude économique a montré qu'en utilisant une évaluation standardisée pour sélectionner des patientes à risque qui consultent pour contractions, il était possible de diminuer le nombre d'hospitalisations. Il s'agit de l'étude de Rose *et al*. qui se sert de l'échographie du col et de la fibronectine (lorsque la longueur cervicale est comprise entre 16 et 29 mm). L'économie annuelle est estimée à 39 000 dollars dans cette étude concernant 201 patientes.[69]

b) Mesures de prévention

i. Le repos au lit

Une revue de la Cochrane menée par Sosa *et al.* n'a pas retrouvé de différence significative sur le risque d'accouchement prématuré entre repos au lit et un groupe contrôle [70].

Chez la patiente asymptomatique nullipare présentant un col court, la restriction des activités ne modifie pas le taux d'accouchement prématuré. [71]

Le repos au lit pour les grossesses gémellaires a fait l'objet d'une étude dans la Cochrane et cela montre que le repos ne diminue pas le risque d'accouchement prématuré.

ii. Les traitements tocolytiques

La contraction utérine est considérée comme l'agent initiateur de la parturition, responsable des modifications cervicales. De ce fait la plupart des stratégies thérapeutiques ont pour objectif de stopper ces contractions.

Les agents tocolytiques ont une efficacité limitée, retardant l'accouchement prématuré de 48 heures à 7 jours, sans bénéfice néonatal. Les plus efficaces semblent être les inhibiteurs du flux calcique.

Les bêtamimétiques sont les agents tocolytiques ayant la plus grande incidence d'effets indésirables maternels sévères, et leur utilisation devrait être découragée.

Les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine (Atosiban) sont les agents tocolytiques ayant le meilleur profil de tolérance maternelle. D'après la méta-analyse de Flenady *et al.*, il n'y a pas de supériorité de l'Atosiban par rapport aux bêtamimétiques, à la nifédipine ou au placebo en terme de prolongation de grossesse ou de santé néonatale. De plus, des doutes persistent sur la tolérance fœtale ; car l'ocytocine apporterait une neuroprotection au fœtus que l'Atosiban inhiberait.

La nifédipine et les inhibiteurs de la cyclo oxygénase semblent être les tocolytiques les plus efficaces. La nifédipine est l'agent tocolytique présentant le meilleur profil de

tolérance fœtale. Par contre, des doutes persistent sur la tolérance fœtale et néonatale des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase. Effectivement, l'Indométacine a été associée à des risques accrus de leucomalacie périventriculaire et d'entérocolite nécrosante.

Les traitements par tocolytiques combinés ou séquentiels n'ont pas fait la preuve de leur supériorité par rapport à une monothérapie tocolytique alors qu'ils sont également associés à une incidence élevée d'effets indésirables maternels.

Cette modeste efficacité ne doit cependant pas faire perdre de vue leur intérêt majeur en cas de travail prématuré : permettre le transfert *in utero* de la mère vers une maternité de type II ou III selon l'âge gestationnel, et surtout gagner du temps afin d'obtenir le délai optimal nécessaire à l'efficacité de la corticothérapie anténatale. La fenêtre d'utilisation des tocolytiques s'étend jusqu'à 34SA. Ils doivent être utilisés pour une période courte, vu leur faible efficacité et vu leurs effets secondaires potentiels. [72]

Tableau 2. Efficacité et tolérance des tocolytiques, d'après Rozenberg *et al.* en 2015

Tableau 1 Efficacité et tolérance des tocolytiques.			
	Efficacité pour retarder l'accouchement	Tolérance maternelle	Tolérance fœtale et néonatale
Bêtamimétiques	+	-	+
Nifédipine	+ / ++	+	++
Atosiban	+ / -	++	? / -
Inhibiteurs de la COX	++	++	? / -

iii. Mesures visant à diminuer la morbi-mortalité néonatale

❖ Les corticoïdes :

Retarder l'accouchement permet de réduire la morbidité infantile au long terme en facilitant la maturation des organes et des systèmes du fœtus. L'administration de glucocorticoïdes en anténatal permet de réduire l'incidence et la sévérité des syndromes de détresse respiratoire du nouveau-né. La plupart des accouchements prématurés surviennent entre 28 et 34 SA, ramenant la question de la survie au second

plan. La question essentielle devient celle de la maturation de certains systèmes du fœtus et de l'indication du traitement tocolytique (en pesant le risque des complications de la prématurité et celui d'un environnement intra-utérin hostile).

L'immaturation pulmonaire fœtale est responsable du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, facteur essentiel de la mortalité et de la morbidité néonatales. En l'absence de traitement, 25 à 30 % des enfants souffrant de détresse respiratoire nés avant 28 SA mourront dans les 28 jours suivant la naissance, 25 % développeront une maladie respiratoire chronique et responsable d'une oxygénodépendance durant plusieurs années. La maturité pulmonaire fœtale est le résultat d'une synthèse suffisante au plan quantitatif et qualitatif de surfactant et de changements structurels du parenchyme pulmonaire.

La découverte par Liggins en 1969 de l'effet de l'administration des glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire d'agneaux prématurés a ouvert le jour à de nombreuses études chez l'homme.

Il s'agit de la seule thérapeutique anténatale qui a radicalement amélioré le devenir néonatal des enfants nés prématurément.

Dans la méta-analyse de Crowley en 1995, regroupant 21 essais contrôlés randomisés, avec 4269 enfants, la cure de corticoïdes anténatal diminue de 34% le risque de détresse respiratoire, de 50% le risque d'hémorragie intraventriculaire et autant le risque d'entérocologie ulcéro-nécrosante, il diminue aussi le risque de sepsis et diminue de plus de 30% le risque de décès néonatal.

Deux produits sont utilisables, la Bétaméthasone et la Dexaméthasone, ce sont des glucocorticoïdes fluorés qui passent la barrière placentaire. Ils ont une faible activité minéralocorticoïde et un faible effet immunosuppresseur. Les 2 produits ont des effets similaires, la posologie est différente. En France, l'habitude reste cependant de donner la bétaméthasone, 12mg à renouveler une fois à 24 heures. L'administration anticipée à H12 de la 2^{ème} injection de bétaméthasone, en cas d'accouchement imminent, pourrait avoir un effet identique dans la prévention de la détresse respiratoire sans

occasionner a priori d'effet néfaste chez l'enfant.

L'effet des corticoïdes est maximal entre la 24^{ème} heure et le 7^{ème} jour suivant la cure. Ce qui amène à se poser la question de cures répétées, tout en considérant le risque de retard de croissance chez l'enfant. Le seul schéma actuellement admis, est l'administration d'une cure de rappel avant 33SA, à plus de 14 jours de la première cure. Cela apporte des bénéfices néonataux supérieurs à une seule cure sans pour autant augmenter les effets indésirables. Ce sont les recommandations 2011 de l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) et celles de 2010 du Royal College of Obstetrics and Gynecology.[73].

Tableau 3. de Fuch sur les glucocorticoïdes [73]

Tableau 1 Administration de corticoïdes en prénatal pour la prévention des complications de la prématurité: questions/réponses.
Prenatal corticosteroids to prevent complications of prematurity: questions/answers.

Questions	Réponses
Quel produit choisir : Bétaméthasone ou dexaméthasone ?	L'un ou l'autre Bétaméthasone IM 12 mg (2 injections à 24 h d'intervalle) Dexaméthasone IM 6 mg (4 injections à 12 h d'intervalle)
Peut-on raccourcir l'intervalle entre les injections ?	Oui en cas d'accouchement imminent, on peut réaliser la 2 ^e injection de bétaméthasone à H12 de la 1 ^{re} . Pas d'effet bénéfique, ni néfaste démontré
Peut-on réaliser, sans inquiétude pour la mère ou le fœtus, des cures de corticoïdes tous les 15 jours ou tous les mois ?	Non, en cas de cures répétées de corticoïdes, il existe un risque de complications de croissance (poids et périmètre crânien) à la naissance, et de complications neurologiques (paralysie cérébrale) ou de l'attention à 2–3 ans. De plus, aucun bénéfice n'est démontré à la réalisation de ces cures multiples
Combien de cures de corticoïdes au maximum peut-on réaliser pour une grossesse donnée ?	Pas plus de 2 cures de corticoïdes au total pendant une grossesse
En cas de récurrence de menace d'accouchement imminent chez une patiente ayant déjà reçu une cure complète, vaut-t-il mieux faire une cure complète de rappel ou une injection unique seulement ?	En cas de récurrence de menace d'accouchement imminent à plus de 14 jours de la 1 ^{re} cure et avant 33 SA, une cure de rappel pourra être prescrite. Les résultats concernant les injections uniques sont à l'heure actuelle non concluants
En cas de rupture prématuré des membranes ayant déjà reçu une cure complète, y a-t-il un intérêt à renouveler une autre cure ?	En cas de rupture prématuré des membranes, il n'a pas été démontré d'intérêt de réaliser des cures de rappel. Une seule cure apparaît comme suffisante

SA : semaines d'aménorrhée.

❖ Le transfert *in utero*

Retarder l'accouchement, permet aussi d'accéder à une maternité de niveau II ou III en fonction de l'âge gestationnel, permettant d'avoir une prise en charge optimale dès la

naissance.

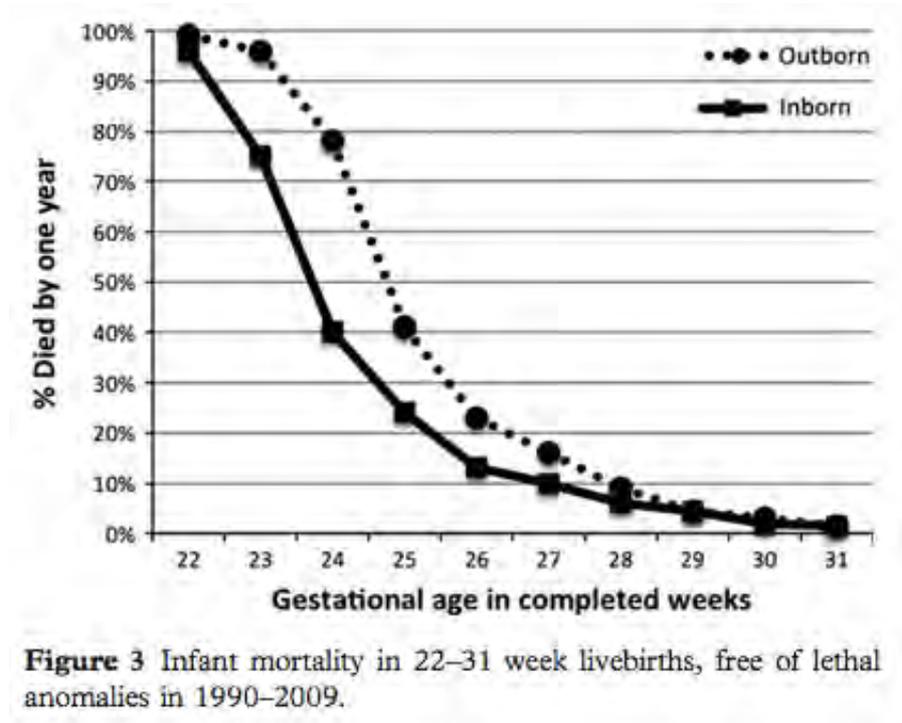
- type I: ils disposent d'une unité d'obstétrique avec une présence organisée d'obstétriciens, de pédiatres et d'anesthésistes réanimateurs. Ils assurent le suivi permanent de la grossesse, l'accouchement, les actes de chirurgie abdomino-pelvienne liés à la grossesse, à l'accouchement et à la délivrance, et le suivi des nouveau-nés atteints d'affections sans gravité ne nécessitant pas une hospitalisation en unité de néonatalogie.

- type II : ils disposent d'une unité d'obstétrique et d'une unité de néonatalogie pouvant accueillir des enfants nés ou non dans l'établissement. Ils assurent la surveillance et les soins spécialisés des nouveau-nés à risques et de ceux dont l'état s'est dégradé après la naissance. Ils sont classés en 2 groupes : IIA et IIB. Les centres IIB disposent en plus d'un secteur de soins intensifs leur permettant notamment d'assurer une ventilation artificielle pendant quelques heures, la présence d'un pédiatre y est continue.

- type III : ils disposent d'une unité d'obstétrique, d'une unité de néonatalogie avec un secteur de soins intensifs et d'une unité de réanimation néonatale permettant la surveillance et les soins spécialisés (y compris la chirurgie) des nouveau-nés qui présentent des détresses graves ou des risques vitaux, qu'ils soient nés ou non dans l'établissement.

Des publications récentes ont montré des taux de survie plus élevés des enfants prématurés et de faibles poids de naissance lorsque la naissance avait lieu dans des centres de niveau III (inborn) par rapport aux outborn. Une récente étude nous venant d'Australie, nous montre que le taux de mortalité néonatal pour des naissances entre 23 SA et 31 SA passe de 18% à 9,9%, si la naissance a lieu dans une maternité de niveau III. [74]

Figure 5. issue de l'étude de Boland sur la mortalité inborn/outborn [74]



❖ Le Sulfate Magnésium

L'article de Oddie *et al.* nous affirme l'intérêt du traitement par Sulfate de Magnésium chez des grand prématurés. [75]

25% des enfants présentant une encéphalopathie sont nés avant 34SA.

Une méta-analyse regroupant 4 essais confirme que le Sulfate de Magnésium est un facteur protecteur d'encéphalopathie, avec un risque relatif à 0,68 (95% IC 0,54-0,87).

Plusieurs effets secondaires maternels sont retrouvés, mais ceux-ci sont transitoires et maîtrisables. On retrouve un flush au niveau de la face et une sensation de chaleur au niveau du site d'injection. Il y a un risque de dépression respiratoire par atteinte musculaire. Par contre, on ne retrouve pas d'effets secondaires notables chez l'enfant à naître, à l'heure actuelle.

Les recommandations du Collège de Gynécologie-Obstétrique du Canada proposent l'administration de Sulfate de Magnésium à partir de la viabilité et jusqu'à 31SA et 6 jours. Il doit être envisagé lorsque l'accouchement est imminent (dans les 24 heures). Il faut démarrer avec une dose de charge de 4 grammes IV sur 30 minutes. Puis 1 gramme par heure jusqu'à 24 heures. Lorsque l'accouchement est planifié, le protocole démarre idéalement 4 heures avant la naissance. Il ne faut pas que ce traitement retarde l'accouchement si l'urgence se justifie.[76]

Des recommandations d'Australiennes vont exactement dans le même sens.[75]

D. MODELE MATHEMATIQUE DE PREDICTION

Les modèles mathématiques sont une traduction simplifiée de la réalité. Ils permettent d'étudier différents paramètres et leur relation. Ces modèles sont surtout utilisés pour anticiper des événements et modéliser des situations cliniques.

1) Création d'un modèle prédicteur

L'analyse univariée teste l'association entre une variable et un événement sans tenir compte des autres facteurs. Celle-ci permet de constater une relation. Il en ressort un odds ratio brut et non ajusté sur d'éventuelles variables de confusion.

L'utilisation des modèles multivariés permet de prendre en compte ces facteurs de confusion. La régression logistique est un des modèles d'analyse multivariée explicatif couramment utilisée en épidémiologie. La mesure d'association calculée est l'odds ratio qui quantifie la force de l'association entre la survenue d'un événement et les facteurs susceptibles de l'influencer, représentés par des variables explicatives.

2) MÉTHODE DE VALIDATION

La validation d'un modèle prédictif est une étape indispensable afin de juger de son exportabilité.

a) Validation externe

Il s'agit d'une validation du modèle sur une population indépendante. Elle confère au modèle des critères de reproductibilité et d'exportabilité.

b) Validation interne

Des méthodes de validation interne sont disponibles, à défaut d'une validation externe. La principale méthode est le Bootstrap. Il s'agit d'une méthode d'inférence statistique adaptée basée sur une succession de ré-échantillonnages obtenus par des simulations successives et requérant des calculs informatiques intensifs. On établit le modèle dans cet échantillon et on répète cela un grand nombre de fois. Puis on étudie la distribution des caractéristiques relevées. On regarde alors l'aire sous la courbe ROC calculée et la courbe de calibration après Bootstrapping.

3) Courbe ROC et discrimination

Le meilleur test serait celui qui aurait une sensibilité à 100% et une spécificité à 100%. En réalité la sensibilité et la spécificité d'un test varient souvent en sens opposé.

Les courbes ROC (Receiving Operator Characteristic) sont tracées dans un système d'axe avec en abscisse la spécificité 1- spécificité et en ordonnée la sensibilité. Pour une valeur seuil choisie, on peut calculer la sensibilité et la spécificité correspondante. Elles permettent de choisir le seuil optimal pour un examen selon ce que l'on souhaite privilégier.

L'aire sous la courbe (AUC) permet de quantifier la discrimination du modèle prédictif créé. La discrimination est jugée bonne pour une AUC supérieure à 0,7.

4) La calibration

La calibration permet de comparer les probabilités prédites par un modèle aux proportions observées en réalité.

Un modèle est correctement calibré lorsque les différences entre les probabilités prédites sont statistiquement non significativement différentes par rapport aux fréquences observées.

5) Le nomogramme

L'utilisation pratique du modèle prédictif peut être facilité par une représentation graphique

Le nomogramme contient des échelles pour calculer le poids pronostique d'une valeur pour chaque variable. Le modèle peut aussi être utilisé sous forme d'une interface informatique avec un calcul automatique du score de prédiction de l'issue clinique recherchée.

III. MATERIEL ET METHODES

A. ELABORATION DE L'ÉTUDE

1) Objectif

L'objectif de notre étude était de créer un modèle mathématique de prédiction de l'accouchement prématuré à partir de variables cliniques et échographiques et, à partir de là, identifier un seuil établissant une population à bas risque, qui constituerait un seuil de non-intervention médicale.

2) Critères d'inclusion

Étaient éligibles pour l'étude ; les patientes « à risque d'AP » défini par la présence :

- d'une MAP (association de contractions utérines et modifications cervicales)
 - ou de contractions utérines nécessitant une tocolyse sans modifications cervicales,
 - ou de modifications cervicales asymptomatiques.
- entre 22 et 34 SA,
- à membranes intactes,
- qu'elles soient secondairement prises en charge en hospitalisation ou en externe.

3) Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- les grossesses avec enfants nés sans vie (IMG, MFIU),
- les grossesses compliquées d'une rupture prématurée des membranes,
- les grossesse marquées par une pathologie maternelle ou fœtale susceptible d'entraîner une prématurité induite,
- les patientes arrivées en travail (passage en salle de naissance immédiat, sans hospitalisation),
- ainsi que les transferts *in utero*. Ces derniers ont été exclus pour éviter les données manquantes (terme de l'accouchement, présence de CU à l'entrée, utilisation de tocolytiques à titre systématique pour le transport).

4) Critères de jugement

Nos critères de jugement ont été choisis pour répondre au mieux aux attentes des cliniciens :

- le risque d'AP avant 32 SA, 34 SA et 37 SA
- l'AP dans les 48 h et 7 jours qui suivent l'identification du risque

B. RECUEIL DES INFORMATIONS

À partir du PMSI de la maternité Paule de Viguier, nous avons identifié les dossiers de patientes ayant présenté un risque d'AP entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2014. Les dossiers ont été étudié un à un, pour en extraire les variables souhaitées.

Dans un deuxième temps, nous avons exclu les grossesses ayant pour terminaison un accouchement prématuré induit (déclenchement ou césarienne) ; les hospitalisations avant 22 SA et après 34 SA.

C. VARIABLES

Les variables étudiées sont les suivantes :

Données maternelles et antécédents obstétricaux :

Age

IMC

Gestité – Parité

Tabac

Malformation utérine

Utérus cicatriciel (antécédent de césarienne ou dans les suites d'une chirurgie gynécologique)

Antécédent Conisation

Antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive (après 15SA)

Contexte de la grossesse en cours:

Type de grossesse : unique ou multiple (gémellaire ou triple)

Présentation fœtale

Diabète gestationnel

Anomalie de l'insertion placentaire (prævia, accreta)

Réalisation d'un cerclage en début de grossesse (prophylactique ou thérapeutique)

Date et terme de la sortie, s'il y a eu hospitalisation.

Terme au moment de l'accouchement et voie d'accouchement

Présence d'une chorioamniotite au moment de l'accouchement

Données cliniques à l'admission :

Date et terme au moment de la consultation en urgence

Motif de consultation aux urgences (CU, métrorragies, adressée pour col modifié ou TV ou pour col raccourci à l'échographie)

Métrorragies, CU, nombre de CU par dix minutes.

Réalisation d'une tocolyse, réponse à la première ligne de tocolyse.

Réalisation ou non de la corticothérapie anténatale

Hospitalisation ou prise en charge ambulatoire.

Données paracliniques à l'admission :

Protéine C réactive (CRP) en milligramme par Litre

Numération leucocytaire par mm³

Test de détection de la fibronectine foetale au cours de l'hospitalisation

Cervicométrie par échographie endovaginale en millimètres, présence ou non d'une protrusion

D. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTES A LEUR ARRIVEE

Une évaluation initiale était réalisée aux urgences de la maternité par la sage femme et le médecin de garde. Celle-ci comportait un toucher vaginal, un monitoring avec tocométrie, et une échographie, estimant le poids foetal, visualisant la présentation, et mesurant le col utérin. Le longueur cervicale était mesurée par voie endovaginale, vessie vide. Trois clichés étaient pris et la mesure la plus péjorative était enregistrée. La patiente était jugée à risque lorsque la longueur fonctionnelle était en deçà de 25 mm. La présence d'une protrusionspontanée ou à la pression utérine était notée.

De manière systématique, était réalisé à l'entrée un prélèvement vaginal, un ECBU, une Numération Formule Sanguine, un dosage de la CRP.

En fonction, il était décidé de la prise en charge :

- Réalisation d'une tocolyse selon les protocoles en vigueur:

Dans un premier temps, en l'absence de contre-indication, protocole Nifédipine 10 milligrammes : 1 comprimé toutes les 15 minutes, 5 comprimés maximum

En deuxième lieu, si échec de la Nifédipine, en l'absence de contre-indication, protocole Atosiban : à la seringue électrique (bolus, dose de charge puis dose d'entretien).

En cas d'échec, peut être envisager le Salbutamol par voie intra veineuse, en

l'absence de contre-indication. Avant 2014, le Salbutamol était parfois utilisé en deuxième intention, en cas d'échec de la Nifédipine.

- Réalisation de la corticothérapie anténatale
Bétaméthasone 12mg, une dose en injection intraveineuse ou intramusculaire à renouveler à 24 heures d'intervalle (voire à 12 heures en cas de risque imminent)
- Hospitalisation ou prise en charge ambulatoire.

E. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels STATA et R avec des tests bilatéraux et un seuil de significativité définie à 5%.

Les tests utilisés pour la comparaison des variables qualitatives entre les différentes issues (48 heures, 7 jours, 32 SA, 34 et 37 semaines d'aménorrhées) sont les tests du Chi-deux (χ^2) ou de Fischer (F) en fonction des critères de réalisation de ces tests.

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

Des régressions logistiques ont permis de déterminer la relation entre chaque variable explicative et les probabilités d'accoucher avant les différentes issues étudiées.

Enfin, les analyses multivariées ont permis d'ajuster l'effet des variables les unes par rapport aux autres afin de prendre en compte d'éventuels effet de confusion. Les variables rentrées dans le modèle multivarié sont celles dont la significativité lors de l'analyse bivariée était inférieure à 0.2.

Les nomogrammes ont été construits pour chaque issue. Ils permettent d'évaluer visuellement la part de chaque variable sur la probabilité d'accoucher prématurément

et de quantifier le risque individuel à partir des données obstétricales de la patiente. La discrimination est représentée par la courbe ROC et par l'aire sous la courbe. Les variables au sein du nomogramme ont été choisies à partir de l'analyse multivariée ; en fonction de l'AIC (Critère d'Information d'Akaike). Le meilleur modèle est celui possédant l'AIC le plus faible.

Pour l'étude du risque d'AP avant 32SA, a été réalisé une validation externe du modèle. Pour les autres issues, nous avons effectué une validation interne, selon la méthode du Bootstrap. Ceci permet de simuler la performance du nomogramme s'il est, par la suite, exporté à d'autres patientes. Le calibrage du modèle a été évaluée graphiquement .

IV. RESULTATS

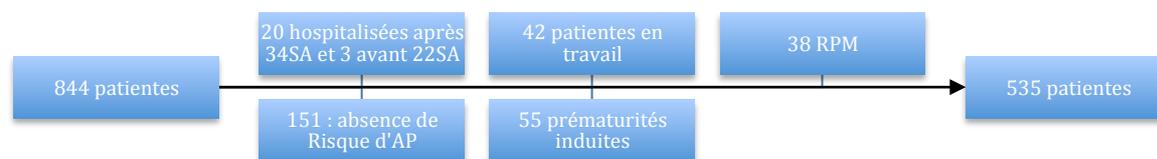
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Il s'agit d'une étude rétrospective, s'étendant 06 octobre 2011 au 19 janvier 2015, à l'Hôpital Paule De Viguier.

844 dossiers ont été étudiés, parmi eux, 151 n'étaient en fait pas des patientes à risque d'accouchement prématuré (mal classées par le PMSI). Sur les 694 dossiers restants, 120 ont été exclus. 55 pour une prématurité induite, 20 car il s'agissait d'une hospitalisation après 34SA, 3 car il s'agissait d'une hospitalisation avant 22SA, et 42 patientes qui sont arrivées en travail et ont été installées directement au bloc naissance. Parmi les patientes restantes, 38 présentaient une Rupture Prématurée des Membranes (RPM) et ont été exclues.

Au total 535 patientes ont été incluses dans l'analyse statistique (Population A).

Figure 6 . Diagramme de flux



Le tableau 4 résume les caractéristiques individuelles et obstétricales des patientes incluses :

Tableau 4. Description de la population

VARIABLES	POPULATION A
Âge (années)	29,5
IMC (kg/m2)	22,5
Nullipare (%)	274 (51,2)
Tabac (%)	87 (16,3)
Malformation utérine (%)	13 (2,4)
Utérus cicatriciel (%)	38 (7,1)
Conisation (%)	24 (4,5)
ATCD AP et FCT (%)	76 (14,2)
Grossesses multiples (%)	101 (19)
Présentation céphalique (%)	474 (88,6)
Diabète Gestationnel (%)	51 (9,5)
Hydramnios	9 (1,7)
Terme accouchement (SA)	37,4
Âge Gestationnel à l'entrée (SA)	30,2
Asymptomatiques (%)	279 (52,4)
Tocolyse (%)	251 (48,5)
Métrorragies (%)	18 (3,4)
Hospitalisation (%)	463 (86,5)
Longueur du col (mm)	20,2
Accouchement Voie Basse (%)	447 (83,6)
Accouchement avant 37SA (%)	166 (31)
Accouchement avant 34SA (%)	72 (13,5)
Accouchement avant 32SA (%)	36 (10,5)
Accouchement dans les 48h (%)	11(2,06)
Accouchement dans les 7 jours (%)	33 (6,17)

Les nullipares représentaient 51,2% de la population étudiée et 101 de grossesses multiples parmi lesquelles 14% de gémellaires bichoriales biamniotiques, 4% de gémellaires monochoriales biamniotiques et 1% de grossesses triples.

Nous avons relevé 13 malformations utérines (2,4%), regroupant des utérus unicornes, bicornes ou cloisonnés, un utérus distilbéne, et des utérus polymyomateux.

Les patientes asymptomatiques représentaient 52,4% (découverte d'un col modifié au toucher vaginal ou lors d'une échographie du col). Les patientes symptomatiques étaient les patientes qui présentaient des contractions utérines, des saignements, des douleurs abdominales, ou d'autres symptômes tels que la diminution des mouvements fœtaux, des troubles digestifs ou de la fièvre.

Parmi toutes nos patientes, 51,7% des patientes présentaient des Contractions Utérines (CU), même s'il ne s'agissait pas toujours du motif de consultation au départ.

Parmi les patientes avec des contractions utérines, 251 ont eu une première ligne de tocolyse (91% des patientes contractant, soit 46,9% des patientes de l'étude).

Sur toutes les patientes tocolysées : 82,9% ont eu un calme utérin au terme de la première ligne de tocolyse. 17,1% ont eu un traitement de deuxième ligne : l'Atosiban ou le Salbutamol et seulement une patiente a bénéficié d'un deuxième protocole Nifédipine.

Sur les 535 patientes incluses, 463 ont été hospitalisées, et 72 ont été prise en charge en ambulatoire. (86,5% contre 13,5%).

85 patientes ont bénéficié d'un test à la fibronectine au cours de leur hospitalisation. Et pour 69 d'entre elle, le test est revenu négatif (81% de fibronectine négatif).

Concernant le fœtus, dans 88% des cas, il était en présentation céphalique. Dans 11% des cas, il était en podalique. Et dans 1% des cas, en transverse. Pour les jumeaux, nous n'avons regardé que la présentation de J1.

19 patientes ont bénéficié d'un cerclage ou de la pose d'un pessaire. 6 cerclages thérapeutiques entre 20 et 24+6 SA ; 7 cerclages prophylactiques autour de 13 SA ; et 3 poses de pessaires.

Parmi nos 535 patientes, l'échographie du col retrouvait une longueur cervicale allant

0 millimètre à 55 millimètres. En moyenne le col mesurait 20,2mm. On retrouvait une protrusion des membranes dans 14,6% des cas.

31% de nos patientes à risque ont accouché avant 37SA (166 sur 535 patientes). 13,46% ont accouché avant 34SA (72 sur 535 patientes). 10,47% ont accouché avant 32SA (36 sur 344 patientes hospitalisées avant 32SA). 11 patientes ont accouché dans les 48 heures et 33 patientes dans les 7 jours (respectivement 2,06% et 6,17%).

B. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT AVANT 32SA

1) Descriptif de notre population avant 32SA (= population B)

Il s'agit de toutes nos patientes prises en charge avant 32SA. Cela correspond à 344 patientes.

Sur le tableau qui suit, nous pouvons voir l'analyse descriptive de cette population B.

Tableau 5. Description de la population avant 32SA

VARIABLES	POPULATION B
Âge (années)	29,5
IMC (kg/m ²)	22,4
Nullipare (%)	182 (52,9)
Tabac (%)	48 (13,9)
Malformation utérine (%)	11 (3,2)
Utérus cicatriciel (%)	22 (6,4)
Conisation (%)	18 (5,2)
ATCD AP et FCT (%)	54 (15,7)
Grossesses multiples (%)	77 (22,4)
Présentation céphalique (%)	296 (86,1)
Diabète Gestationnel (%)	32 (9,3)
Hydramnios	6 (1,7)
Terme accouchement (SA)	36,9
Âge Gestationnel à l'entrée (SA)	28,7
Asymptomatiques (%)	182 (53,2)
Tocolyse (%)	144 (43,4)
Métrorragies (%)	13 (3,8)
Hospitalisation (%)	301 (87,5)
Longueur du col (mm)	20
Accouchement Voie Basse (%)	287 (83,4)

2) Analyse bivariée de notre population

Les 2 tableaux qui suivent présentent les facteurs de risque identifiés par l'analyse bivariée concernant le risque d'AP avant 32SA.

Tableau 6. Facteurs de risque d'accouchement avant 32SA : analyse bivariée (variables qualitatives)

Variables	Analyse bivariée accouchement avant 32SA		
	OR	95% IC	p
Âge <18 ans	–	–	0,423
Âge > 35 ans	1,51	[0,59-3,89]	0,389
IMC < 18,5	0,32	[0,07-1,]	0,127
IMC > 25	1,21	[0,53-2,]	0,645
Terme à l'entrée < 30SA	6,83	[2,05-22,78]	< 0,001
ATCD conisation	1,78	[0,49-6,46]	0,377
ATCD FCT-AP	0,85	[0,31-2,30]	0,75
Primi-multipare	1	[0,50-2,01]	0,99
Grossesse multiple	2,47	[1,20-5,11]	0,012
Malformations utérines	1,95	[0,40-9,42]	0,39
Cerclage	1,15	[0,25-5,24]	0,86
Métrorragies	12,15	[3,83-38,57]	<0,001
Hydramnios	9,24	[1,79-47,65]	0,001
Placenta praevia	–	–	0,55
Présentation podalique / transverse	2,3	[1,006-]	0,043
patientes symptomatiques	1,48	[0,74-2,97]	0,26
Réalisation d'une tocolyse	1,89	[0,91-3,91]	0,083
Absence réponse à une première ligne de tocolyse	1,67	[0,55-5,12]	0,36
contractions utérines	1,93	[0,95-3,92]	0,063
CRP > 5	2,57	[1,19-5,51]	0,013
Longueur cervicale < 15mm	3,89	[1,90-7,95]	< 0,001
longueur cervicale < 25mm	0,69	[0,32-1,50]	0,257
longueur cervicale > 25mm	1,57	[0,71-3,47]	0,257
Protrusion membranaire	1,64	[0,70-3,82]	0,25
diabète gestationnel	2,73	[1,09-6,86]	0,027
Tabac	1,27	[0,50-3,23]	0,62

Tableau 7. Facteurs de risque de risque d'accouchement avant 32SA : analyse bivariée (variables quantitatives)

Variables Quantitatives	Analyse bivariée accouchement avant 32SA		
	OR	95%IC	p
Âge	1,05	[0,99-1,12]	0,11 T
IMC	1,04	[0,97-1,11]	0,11 M
Parité	1,07	[0,75-1,52]	0,81
Terme à l'entrée	0,75	[0,65-0,87]	0,0001 M
CRP	1,009	[0,98-1,03]	0,06
Globules Blancs	1	[1,00-1,00]	0,07
Longueur du col	0,96	[0,92-1,01]	0,06

3) Analyse multivariée

Le tableau 8 présente les résultats des régressions logistiques analysant la relation des variables ajustées entre-elles avec le critère de jugement.

Les variables retenues dans ce modèle sont ; les métrorragies, l'hydramnios, le diabète gestationnel, les grossesses multiples, la longueur du col inférieure à 15mm, le terme à l'entrée, et les globules blancs.

Tableau 8. Facteurs prédictifs du risque d'accouchement avant 32SA : analyse multivariée

Variables	Analyse multivariée accouchement avant 32SA			
	OR	IC 95%	p	AIC
Diabète gestationnel	4,66	[1,35-15,98]	0,014	139,56
Globules blancs	1,0002	[1,00007-1,0003]	0,0027	142,78
Terme à l'entrée	0,82	[0,66-1,008]	0,059	137,55
grossesse multiple	3,07	[1,01-9,32]	0,048	137,93
Métrorragies	40,95	[7,79-215,28]	<0,001	152,49
Hydramnios	9,81	[0,93-102,91]	0,057	137,75
lg col < 15mm	2,99	{1,08-8,28}	0,035	138,42

4) Nomogramme et Aire sous la Courbe

À partir de l'analyse multivariée, nous avons créé, un modèle prédictif, représenté par le nomogramme suivant.

La courbe ROC, évaluant la discrimination du modèle, retrouve une aire sous la courbe à 0,856 IC [0,777-0,935]

Figure 7. Nomogramme évaluant le risque d'accouchement avant 32SA

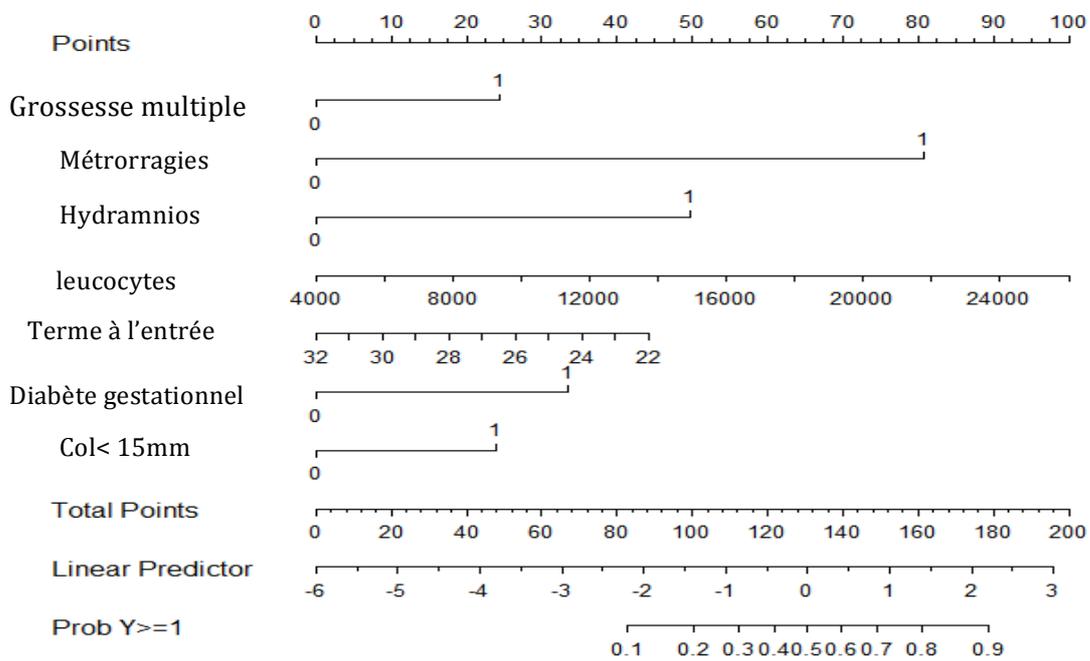


Figure 8. Courbe ROC pour le modèle prédictif de l'accouchement avant 32SA AUC : 0,86

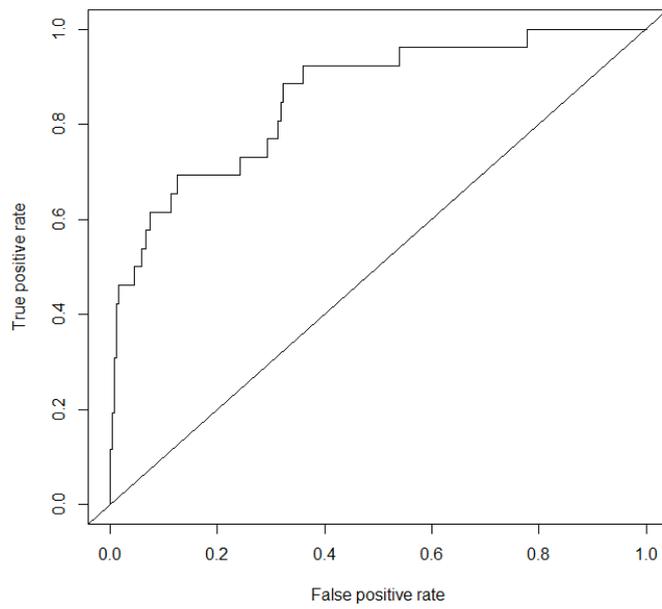
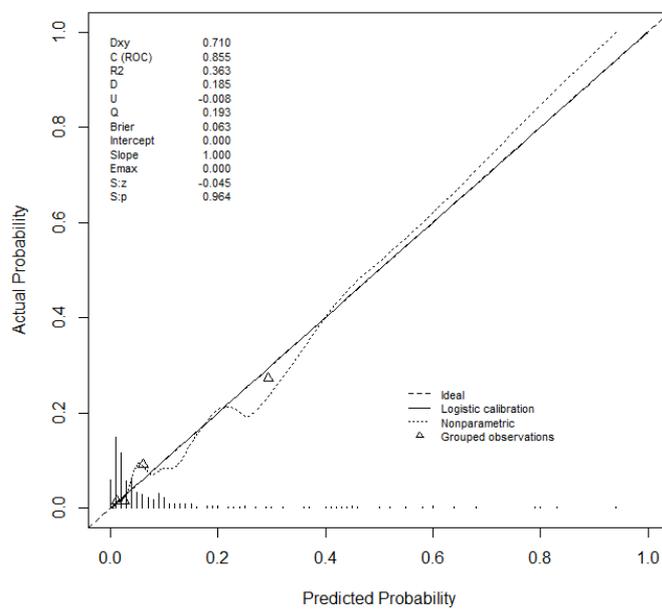


Figure 9. Courbe de calibration pour le modèle prédictif de l'accouchement avant 32SA



5) Seuil définissant une population à bas risque

Nous avons créé le seuil pour notre population à risque d'AP avant 32SA.

Nous avons recherché un seuil offrant au test, une valeur prédictive de 99% pour prédire le risque d'accouchement avant 32SA et ainsi préserver les patientes à haut risque. Le seuil choisi est celui de 2,9%.

110 patientes accouchant au delà de 32SA sont bien classées et seulement 1 patiente accouchant prématurément est mal classée.

Tableau 9. Classement des patientes avec un seuil de 2,9%

seuil 2,9%	Accouchement avant 32SA	Accouchement après 32SA	Total
Classée accouchement avant 32SA (sup au seuil)	25	129	154
Classée accouchement après 32SA (sup au seuil)	1	110	111
Total	26	239	265

Tableau 10. Sensibilité, spécificité, Valeur Prédictive Positive (VPP) et Valeur Prédictive Négative (VPN)

seuil de	
2,9%	32SA
sensibilité	96,15%
spécificité	46,02%
VPP	16,23%
VPN	99%

Sur les 110 patientes pour qui nous éviterions une action, seulement 2 étaient prise en charge en ambulatoire, toutes les autres ont été hospitalisées.

La seule patiente qui accouche prématurément et qui est mal classée, accouche en fait à 31SA et 5 jours.

6) Validation externe du modèle prédictif

Nous avons réalisé une validation externe avec une population issue de la base de données de l'étude de Allouche *et al.* , comprenant 108 patientes : POPULATION C.

Nous avons pris 108 patientes et avons rajouté les données manquantes en étudiant le dossier médical de chaque patiente.

Ci-dessous, nous retrouvons l'analyse descriptive comparative des 2 populations (interne « population B » et externe « population C »).

Tableau 11. Comparaison des données descriptives des populations B et C

VARIABLES	POPULATION B	POPULATION C
Âge (années)	29,5	29,5
Nullipare (%)	182 (52,9)	68 (63)
Utérus cicatriciel (%)	22 (6,4)	5 (4,7)
ATCD AP et FCT (%)	54 (15,7)	15 (13,9)
Grossesses multiples (%)	77 (22,4)	33 (30,5)
Diabète Gestationnel (%)	32 (9,3)	15 (13,9)
Hydramnios	6 (1,7)	2 (1,8)
Âge Gestationnel à l'entrée (SA)	28,7	28,3
Tocolyse (%)	144 (43,4)	42 (39,2)
Métrorragies (%)	13 (3,8)	6 (5,6)
Longueur du col (mm)	20	14,2
Accouchement avant 32SA (%)	36 (10,4)	40 (37)

Nous retrouvons, pour cette validation externe, une aire sous la courbe à 0,74

Sur les schémas suivants, on peut voir la courbe de calibration qui permet d'évaluer le degré d'accord entre les probabilités prédites et observées : le modèle sous-estime le risque des patientes à bas risque et sur-estime celui des patientes à haut risque.

Figure 10. Calibration de la validation externe

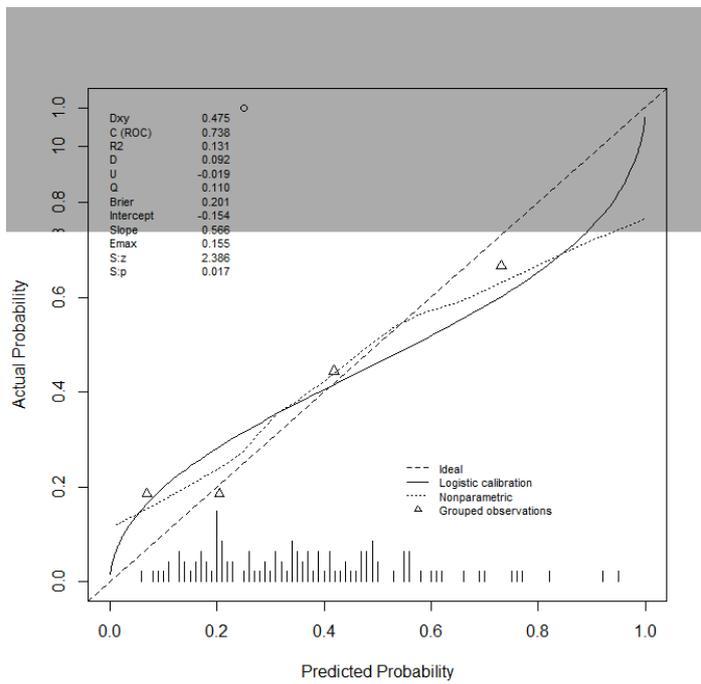
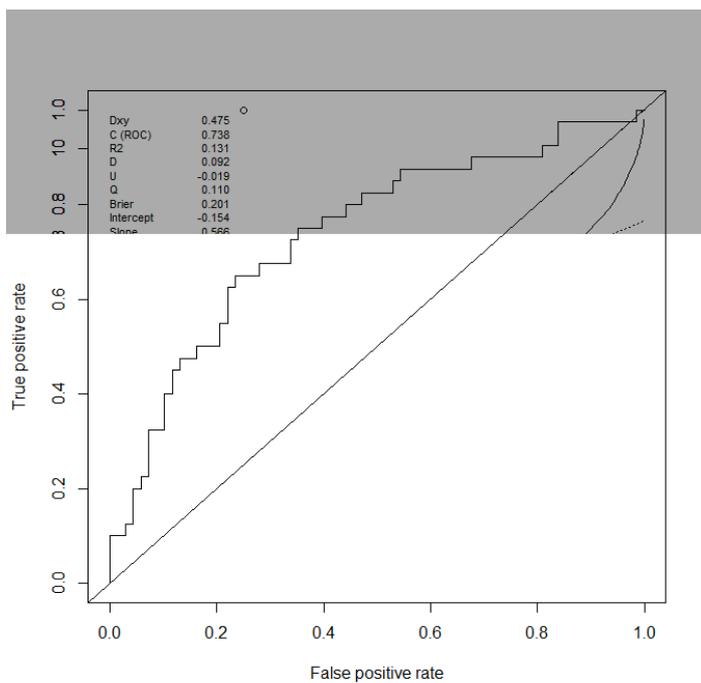


Figure 11. Courbe ROC de la validation externe du modèle prédictif du risque d'accouchement avant 32SA. AUC : 0,74.



C. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT AVANT 34SA

1) Analyse bivariée de notre population

Les 2 tableaux qui suivent présentent les facteurs de risque obtenus après analyse bivariée concernant le risque d'AP avant 34SA.

Tableau 12. Facteurs de risque d'accouchement avant 34SA : analyse bivariée (variables qualitatives)

Variables	Analyse bivariée accouchement avant 34SA		
	OR	95% IC	p
Âge <18 ans	–	–	0,144
Âge > 35 ans	1,57	[0,83-2,99]	0,177
IMC < 18,5	0,32	[0,11-0,]	0,033
IMC > 25	1,48	[0,83-2,0]	0,182
Terme à l'entrée < 30SA	3,29	[1,94-5,56]	< 0,001
ATCD conisation	1,3	[0,43-3,93]	0,64
ATCD FCT-AP	1,56	[0,82-2,97]	0,17
Primi-multipare	0,82	[0,5-1,35]	0,43
Grossesse multiple	3,92	[2,3-6,68]	< 0,001
Malformations utérines	2,96	[0,89-9,9]	0,064
Cerclage	2,39	[0,83-6,86]	0,094
Métrorragies	5,66	[2,15-14,87]	< 0,001
Hydramnios	13,94	[3,40-57,08]	< 0,001
Placenta praeviae	–	–	0,43
Présentation podalique transverse	2,13	[1,11-4,]	0,021
patientes symptomatiques	1,44	[0,87-2,38]	0,149
Réalisation d'une tocolyse absence réponse à une première ligne de tocolyse contractions utérines	2,25	[1,31-3,84]	0,003
CRP > 5	3,25	[1,81-5,85]	< 0,001
Longueur cervicale < 15mm	4,47	[2,63-7,60]	< 0,001
longueur cervicale < 25mm	1,35	[0,71-2,57]	0,35
longueur cervicale > 25mm	0,74	[0,39-1,40]	0,35
Protrusion membranaire diabète gestationnel	2,58	[1,42-4,67]	0,001
diabète gestationnel	3,12	[1,61-6,05]	< 0,001
Tabac	0,81	[0,4-1,65]	0,56

Tableau 13. Facteurs de risque d'accouchement avant 34SA : analyse bivariée (variables quantitatives)

Variables Quantitatives	Analyse bivariée accouchement avant 34SA		
	OR	95%IC	p
Âge	1,03	[0,98-1,08]	0,19 T
IMC	1,05	[1,00002-1,1]	0,003 M
Parité	1,2	[0,96-1,49]	0,84 M
Terme à l'entrée	0,8	[0,73-0,87]	< 0,0001 M
CRP	1,03	[1,01-1,05]	0,0002 M
Globules Blancs	1	[1-1]	0,17 M
Longueur du col	0,94	[0,91-0,97]	0,0003 M

2) Analyse multivariée

Tableau 14. Facteurs prédictifs du risque d'accouchement avant 34 SA : analyse multivariée

Variables	Analyse multivariée accouchement avant 34SA			
	OR	IC 95%	p	AIC
Âge	0,93	[0,86-1,01]	0,09	216,3
IMC	1,07	[0,99-1,16]	0,08	215,6
Globules Blancs	1,0001	[1,00-1,0002]	0,06	217,2
Terme à l'entrée	0,76	[0,65-0,88]	<0,001	228,1
Grossesse multiple	9,7	[3,83-24,62]	<0,001	238,8
Métrorragies	7,97	[2,05-30,96]	0,002	221,7
Hydramnios	15,2	[1,91-120,80]	0,01	220,7
CRP	1,05	[1,02-1,08]	<0,001	228,9
Diab Gestationnel	4,73	1,57-14,28]	0,006	221,1
lg col <15mm	3,001	[1,34-6,72]	0,007	220,7
Protrusion	2,42	[0,93-6,28]	0,06	216,8
Tocolyse	3,97	[1,56-10,07]	0,003	223,1
ATCD FCT-AP	3,02	[1,09-8,38]	0,03	218,0

3) Nomogramme et Aire sous la Courbe

À partir de l'analyse multivariée, nous avons créé, un modèle prédictif, représenté par le nomogramme suivant.

La courbe ROC retrouve une aire sous la courbe à 0,89. IC [0,838-0,939]

Figure 12. Nomogramme évaluant le risque d'accouchement avant 34SA

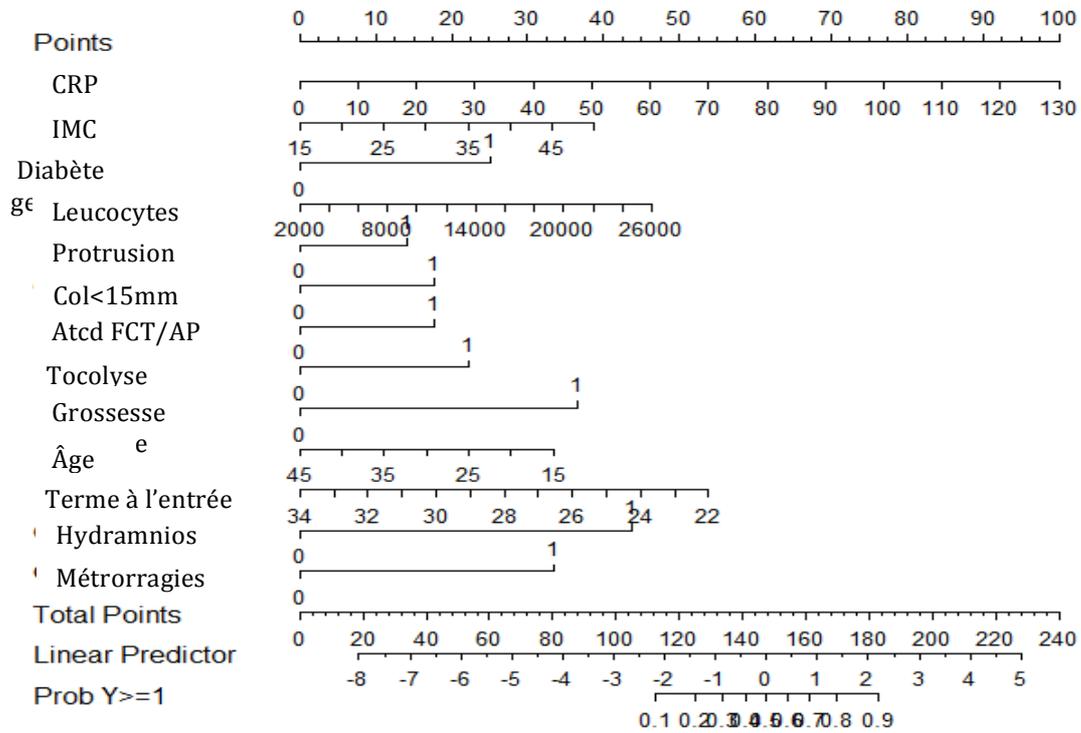


Figure 13. Courbe ROC pour le modèle prédictif de l'accouchement avant 34SA AUC : 0,89

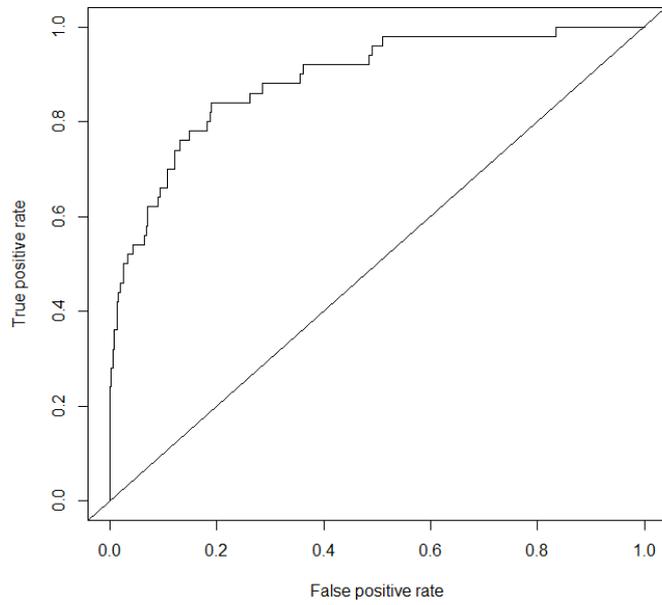
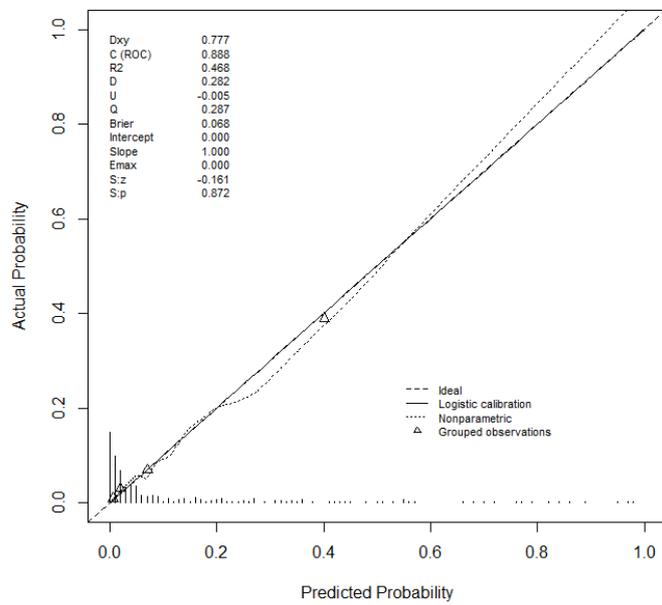


Figure 14. Courbe de calibration pour le modèle prédictif de l'accouchement avant 34SA



4) Seuil définissant une population à bas risque

Pour l'analyse de l'issue « 34SA », nous avons, à partir du modèle prédictif, identifié un seuil établissant une population à bas risque.

Pour cela, nous avons choisi le seuil présentant la Valeur Prédictive Négative (VPN) la plus élevée pour ne pas mal classer les patientes à haut risque.

L'intérêt de ce seuil est d'identifier une population à bas risque, dans le but d'éviter une intervention médicale (en particulier, une hospitalisation).

Le seuil choisi est celui de 2,6%, permettant d'obtenir une VPN supérieure à 99%.

173 patientes accouchant au delà de 34SA sont bien classées et seulement 1 patiente accouchant prématurément est mal classée.

Tableau 15. Classement des patientes avec un seuil de 2,6%

seuil 2,6%	Accouchement avant 34SA	Accouchement après 34SA	Total
Classée accouchement avant 34SA (sup au seuil)	49	179	228
Classée accouchement après 34SA (inf au seuil)	1	173	174
Total	50	352	402

Tableau 16. Sensibilité, spécificité, Valeur Prédictive Positive (VPP) et Valeur Prédictive Négative (VPN)

seuil de	34SA
2,6%	
sensibilité	98%
spécificité	48,8%
VPP	21,5%
VPN	99,4%

Sur les 173 patientes pour qui nous éviterions une action, seulement 3 étaient prise en charge en ambulatoire. Toutes les autres ont été hospitalisées.

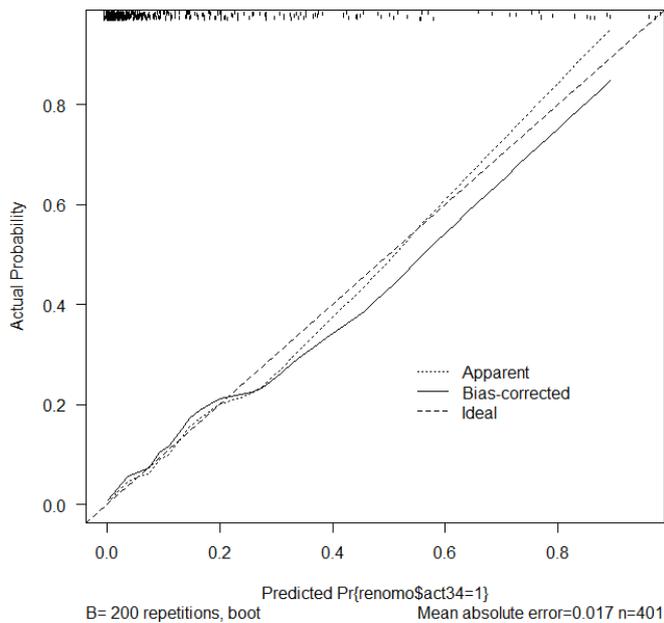
La seule patiente qui accouche prématurément et qui est mal classée, accouche en fait à 33SA et 2 jours.

5) Validation interne

L'aire sous la courbe corrigée, après le Bootstrap est à 0,85.

La courbe de calibration est la suivante.

Figure 15. Courbe de calibration de la validation interne par Bootstrap



D. ETUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT AVANT 37SA

1) Analyse bivariée de notre population

Les 2 tableaux qui suivent présentent les facteurs de risque au terme de l'analyse bivariée concernant le risque d'AP avant 37SA.

Tableau 17. Facteurs de risque d'accouchement avant 37SA : analyse bivariée (variables qualitatives)

Variables	Analyse bivariée accouchement avant 37SA		
	OR	95% IC	p
Âge <18 ans	0,2	[0,02-1,57]	0,13
Âge > 35 ans	1,1	[0,67-1,90]	0,65
IMC < 18,5	0,9	[0,52-1,]	0,7
IMC > 25	1,8	[1,14-2,]	0,011
Terme à l'entrée < 30SA	2,3	[1,61-3,40]	< 0,001
ATCD conisation	1,62	[0,71-3,74]	0,25
ATCD FCT-AP	1,55	[0,94-2,56]	0,086
Primi-multipare	0,81	[0,56-1,17]	0,26
Grossesse multiple	5,14	[3,25-8,13]	< 0,001
Malformations utérines	7,8	[2,12-28,8]	< 0,001
Cerclage	2,56	[1,02-6,43]	0,038
Métrorragies	2,89	[1,12-7,47]	0,022
Hydramnios	4,57	[1,13-18,52]	0,02
Placenta praeviae	0,74	[0,76-7,16]	0,794
Présentation podalique transverse	1,52	[0,87-2,0]	0,14
patientes symptomatiques	0,96	[0,67-1,39]	0,84
Réalisation d'une tocolyse	1,38	[0,95-2,00]	0,093
Absence réponse à une première ligne de tocolyse	2,36	[1,21-4,59]	0,01
contractions utérines	1,29	[0,89-1,86]	0,18
CRP > 5	1,98	[1,32-2,97]	0,001
Longueur cervicale < 15mm	3,49	[2,28-5,33]	<0,001
longueur cervicale < 25mm	1,68	[1,05-2,68]	0,03
longueur cervicale > 25mm	0,6	[0,37-0,95]	0,03
Protrusion membranaire	1,63	[0,99-2,69]	0,052
diabète gestationnel	1,36	[0,75-2,48]	0,31
Tabac	1,28	[0,79-2,08]	0,31

Tableau 18. Facteurs de risque d'accouchement avant 37SA : analyse bivariée (variables quantitatives)

Variables Quantitatives	Analyse bivariée accouchement avant 37SA		
	OR	95%IC	p
Âge	1,03	[1-1,07]	0,07 T
IMC	1,06	[1,02-1,10]	0,0072 M
Parité	1,16	[0,97-1,38]	0,95 M
Terme à l'entrée	0,83	[0,78-0,90]	< 0,0001 M
CRP	1,02	[1,002-1,03]	0,01 M
Globules Blancs	1	[1,00-1,00]	0,9 M
Longueur du col	0,95	[0,93-0,97]	< 0,0001 M

2) Analyse multivariée

Tableau 19. Facteurs prédictifs du risque d'accouchement avant 37 SA : analyse multivariée

Variables	Analyse multivariée accouchement avant 37SA			
	OR	IC 95%	p	AIC
IMC	1,05	[1,005-1,11]	0,02	443,7
Terme à l'entrée	0,83	[0,75-0,91]	<0,001	454
CRP	1,02	[1,001-1,04]	0,04	443,5
Grossesse multiple	5,5	[3,07-10,02]	<0,001	472,7
Métrorragies	3,4	[1,09-10,9]	0,03	443,3
Hydramnios	4,9	[0,79-30,21]	0,08	442,1
Présentation siège transverse	0,5	[0,24-1,1]	0,08	442,05
lg col <15mm	2,02	[1,19-3,43]	0,009	445,6
Malformation utérine	5,7	[1,33-24,94]	0,à1	445,1
Tocolyse	1,7	[1,03-2,86]	0,03	443,4
ATCD FCT-AP	2,1	[1,09-8,41]	0,02	444

3) Nomogramme et Aire sous la Courbe

À partir de l'analyse multivariée, nous avons créé, un modèle prédictif, représenté par le nomogramme suivant.

La courbe ROC retrouve une aire sous la courbe à 0,79 [0,740-0,837]

Figure 16. Nomogramme évaluant le risque d'accouchement avant 37SA

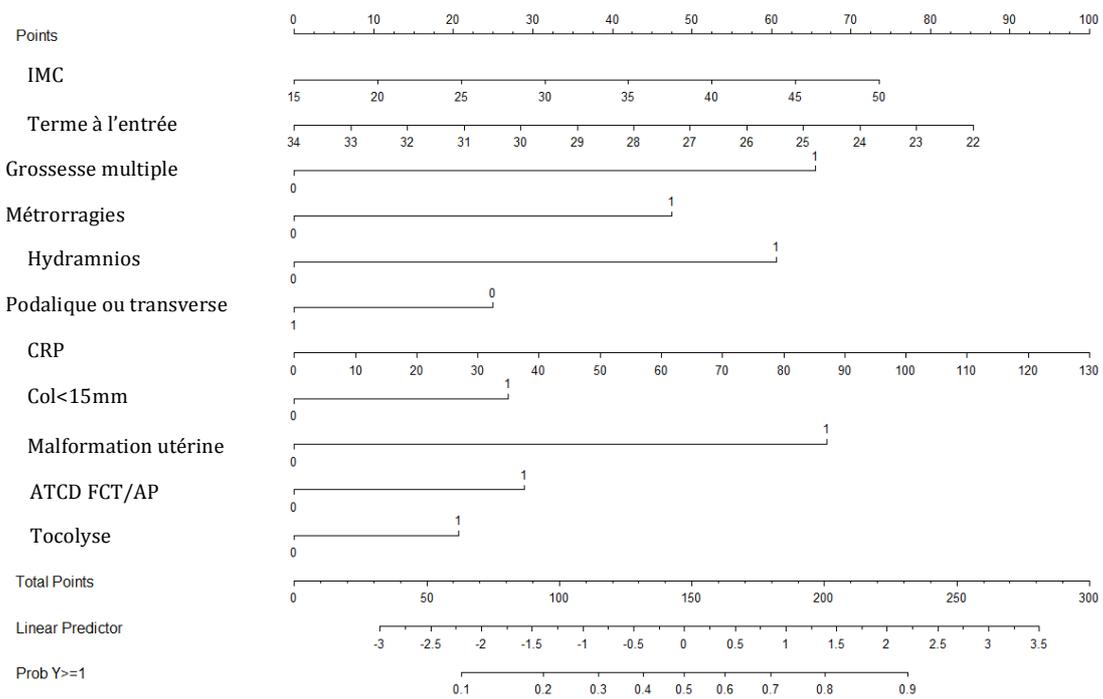


Figure 17. Courbe ROC pour le modèle prédictif de l'accouchement avant 37SA AUC : 0,79

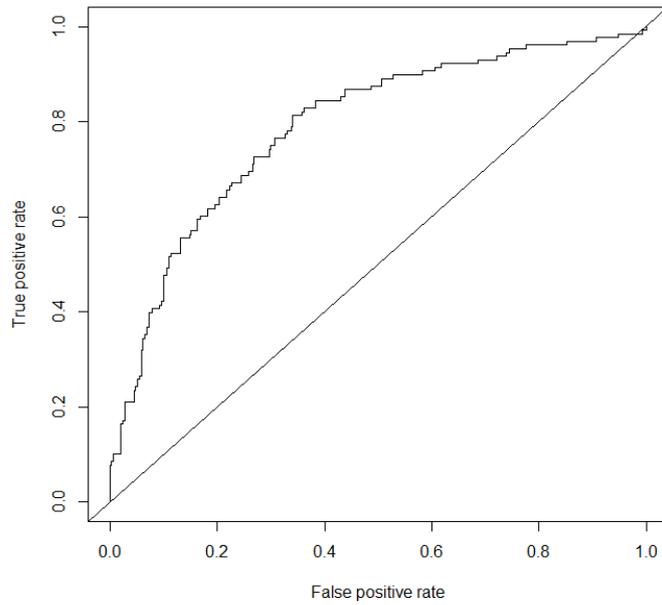
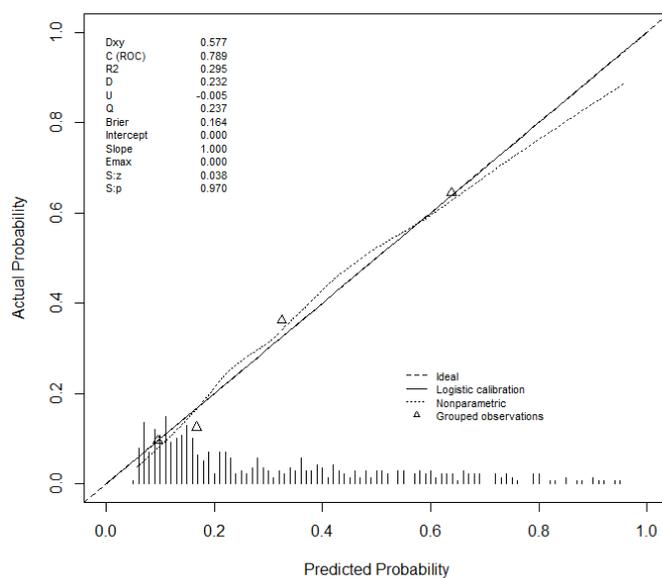


Figure 18. Courbe de calibration pour le modèle prédictif de l'accouchement avant 37SA

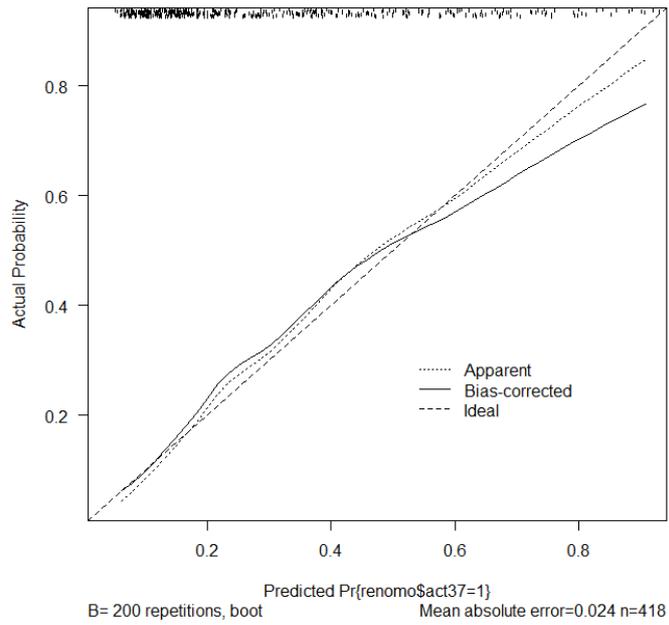


4) Validation interne

L'aire sous la courbe corrigée après Bootstrap est à 0,76.

La courbe de calibration retrouvée est la suivante.

Figure 19. Courbe de calibration de la validation interne par Bootstrap



E. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT DANS LES 48 HEURES

1) Analyse bivariée

Les 2 tableaux qui suivent présentent les facteurs de risque sur l'analyse bivariée concernant le risque d'AP dans les 48 heures.

Tableau 20. Facteurs de risque d'accouchement dans les 48 heures : analyse bivariée (variables qualitatives)

Variables Qualitatives	Analyse bivariée accouchement dans les 48 heures		
	OR	95% IC	p
Âge <18 ans	–	–	0,389
Âge > 35 ans	2,33	[0,60-8,99]	0,22
IMC < 18,5	0,61	[0,07-4,0]	0,603
IMC > 25	0,97	[0,35-5,0]	0,644
Terme à l'entrée < 30SA	1,17	[0,35-3,88]	0,798
ATCD conisation	–	–	0,468
ATCD FCT-AP	0,6	[0,75-4,74]	0,623
Primi-multipare	0,87	[0,26-2,89]	0,823
Grossesse multiple	3,7	[1,1-12,36]	0,023
Malformations utérines	–	–	0,597
Cerclage	–	–	0,52
Métrorragies	2,98	[0,36-24,64]	0,287
Hydramnios	–	–	0,661
Placenta praeviae	–	–	0,77
Présentation podalique transverse	1,75	[0,37-8]	0,475
patientes symptomatiques	5,08	[1,09-23,77]	0,022
Réalisation d'une tocolyse	11	[1,4-86,53]	0,004
Absence de réponse à une première ligne de tocolyse	5,34	[1,47-19,35]	0,005
contractions utérines	9,66	[1,22-76,01]	0,009
CRP > 5	9,65	[1,2-77,87]	0,009
Longueur cervicale < 15mm	2,23	[0,62-8,02]	0,21
longueur cervicale < 25mm	1,24	[0,26-5,91]	0,79
longueur cervicale > 25mm	0,81	[0,17-3,85]	0,79
Protrusion membranaire	1,48	[0,31-7,1]	0,622
diabète gestationnel	2,15	[0,45-10,25]	0,324
Tabac	0,51	[0,064-4,03]	0,51

Tableau 21. Facteurs de risque d'accouchement dans les 48 heures : analyse bivariée (variables quantitatives)

Variables Quantitatives	Analyse bivariée accouchement dans les 48 heures		
	OR	95%IC	p
Âge	1,06	[0,95-1,19]	0,28 T
IMC	1,07	[0,97-1,18]	0,55 M
Parité	0,78	[0,37-1,65]	0,68 M
Terme à l'entrée	1,06	[0,83-1,35]	0,47 M
CRP	1	[0,97-1,05]	0,06 M
Globules Blancs	1	[1-1]	0,08 M
Longueur du col	0,94	[0,86-1,02]	0,19

2) Analyse multivariée

Les trois retenues dans ce modèle sont les grossesses multiples, les globules blancs et la tocolyse.

Tableau 22. Facteurs prédictifs du risque d'accouchement dans les 48 heures: analyse multivariée

Variables	Analyse multivariée accouchement dans les 48heures			
	OR	IC 95%	p	AIC
Grossesse multiple	6,17	[1,3-28,14]	0,02	77,5
Globules Blancs	1,0002	[1,00003-1,0004]	0,02	76,9
Tocolyse	6,53	[0,77-56,48]	0,08	76,6

3) Nomogramme et Aire sous la Courbe

À partir de l'analyse multivariée, nous avons créé, un modèle prédictif, représenté par le nomogramme suivant.

La courbe ROC retrouve une aire sous la courbe à 0,84 IC [0,735-0,931]

Figure 20. Nomogramme évaluant le risque d'accouchement dans les 48 heures

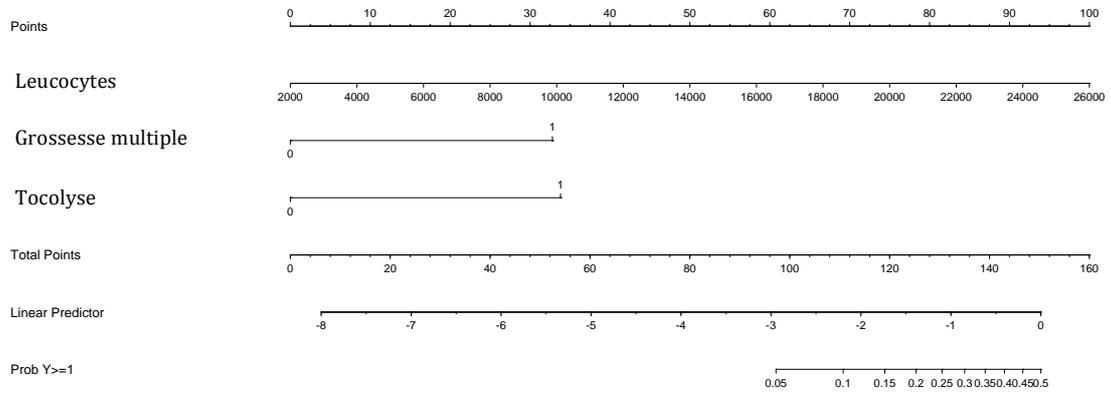


Figure 21. Courbe ROC pour le modèle prédictif de l'accouchement dans les 48 heures AUC : 0,84

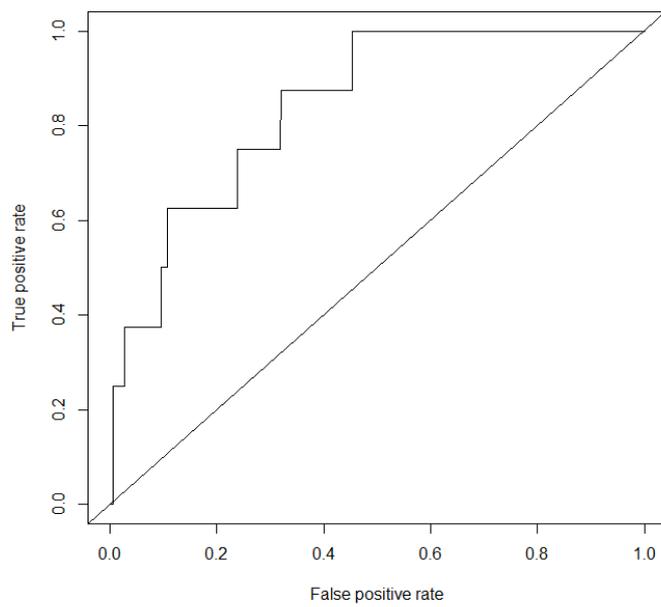
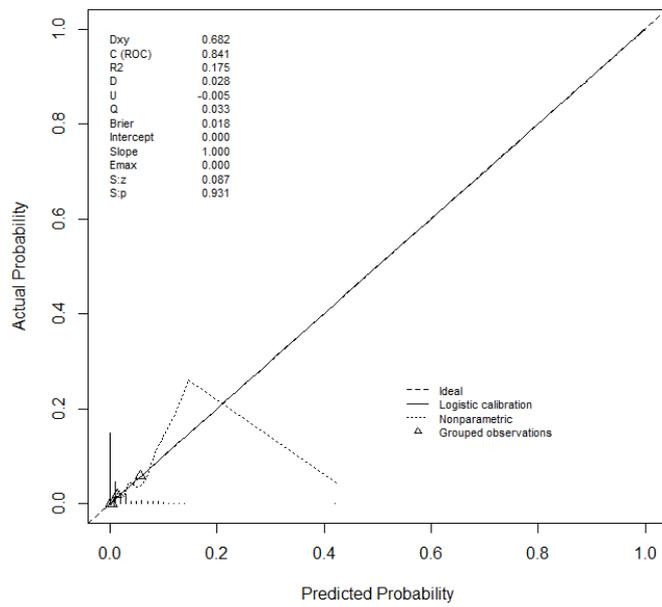


Figure 22. Courbe de calibration pour le modèle prédictif de l'accouchement dans les 48 heures

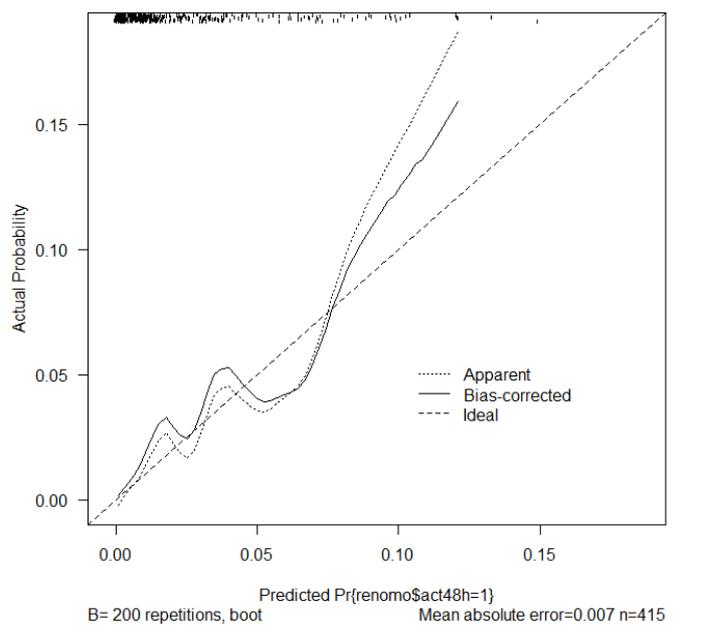


4) Validation interne

L'aire sous la courbe corrigée, après le Bootstrap est à 0,79.

La courbe de calibration est la suivante.

Figure 23. Courbe de calibration de la validation interne par Bootstrap



F. ÉTUDE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT DANS LES 7 JOURS

1) Analyse bivariée

Les 2 tableaux qui suivent présentent les facteurs de risque au terme de l'analyse bivariée concernant le risque d'AP dans les 7 jours.

Tableau 23. Facteurs de risque d'accouchement dans les 7 jours : analyse bivariée (variables qualitatives)

Variables	Analyse bivariée accouchement dans les 7 jours		
	OR	95% IC	p
Âge <18 ans	–	–	0,148
Âge > 35 ans	2,05	[0,89-4,75]	0,092
IMC < 18,5	0,89	[0,29-2,0]	0,84
IMC > 25	1,86	[0,83-4,0]	0,13
Terme à l'entrée < 30SA	0,59	[0,27-1,26]	0,17
ATCD conisation	–	–	0,20
ATCD FCT-AP	1,69	[0,71-4,04]	0,23
Primi-multipare	0,99	[0,49-2,0]	0,97
Grossesse multiple	1,95	[0,9-4,25]	0,086
Malformations utérines	–	–	0,35
Cerclage	0,84	[0,11-6,5]	0,87
Métrorragies	4,8	[1,49-15,53]	0,004
Hydramnios	8,2	[1,97-34,68]	0,001
Placenta praeviae	–	–	0,61
Présentation podalique transverse	1,42	[0,53-3,0]	0,48
patientes symptomatiques	2,31	[1,1-4,87]	0,024
Réalisation d'une tocolyse	5	[2,02-12,38]	< 0,001
Absence réponse à une première ligne de tocolyse	2,97	[1,23-7,22]	0,012
contractions utérines	3,73	[1,59-8,75]	0,001
CRP > 5	5,33	[1,97-14,42]	< 0,001
Longueur cervicale < 15mm	4,16	[1,97-8,80]	< 0,001
longueur cervicale < 25mm	2,07	[0,71-6,06]	0,174
longueur cervicale > 25mm	0,48	[0,16-1,41]	0,174
Protrusion membranaire	2,59	[1,14-5,85]	0,018
diabète gestationnel	2,26	[0,88-5,75]	0,081
Tabac	0,91	[0,34-2,44]	0,858

Tableau 24. Facteurs de risque d'accouchement dans les 7 jours : analyse bivariée (variables quantitatives)

Variables Quantitatives	Analyse bivariée accouchement dans les 7 jours		
	OR	95%IC	p
Âge	1,03	[0,97-1,10]	0,31 T
IMC	1,06	[0,99-1,13]	0,051 M
Parité	1,41	[1,08-1,84]	0,33 M
Terme à l'entrée	1,18	[1,007-1,38]	0,03 M
CRP	1,02	[1,006-1,04]	0,002 M
Globules Blancs	1	[1-1]	0,06 M
Longueur du col	0,92	[0,87-0,96]	0,0014 M

2) Analyse multivariée

Tableau 25. Facteurs prédictifs du risque d'accouchement dans les 7 jours: analyse multivariée

Variables	Analyse multivariée accouchement dans les 7 jours			
	OR	IC 95%	p	AIC
CRP	1,03	[1,01-1,06]	0,003	149,7
Globules Blancs	1,0001	[1,00-1,0002]	0,06	145,3
Protrusion	4,6	[1,44-14,66]	0,01	148,2
lg col <15mm	2,9	[1,004-8,3]	0,05	145,8
Patiente symptomatique	2,7	[0,76-9,83]	0,12	144,7
Grossesse multiple	2,5	[0,80-7,5]	0,11	144,4
Tocolyse	4,1	[0,91-18,52]	0,06	145,9

3) Nomogramme et Aire sous la Courbe

À partir de l'analyse multivariée, nous avons créé, un modèle prédictif, représenté par le nomogramme suivant.

La courbe ROC retrouve une aire sous la courbe à 0,83 [0,735-0,931].

Figure 24. Nomogramme évaluant le risque d'accouchement dans les 7 jours

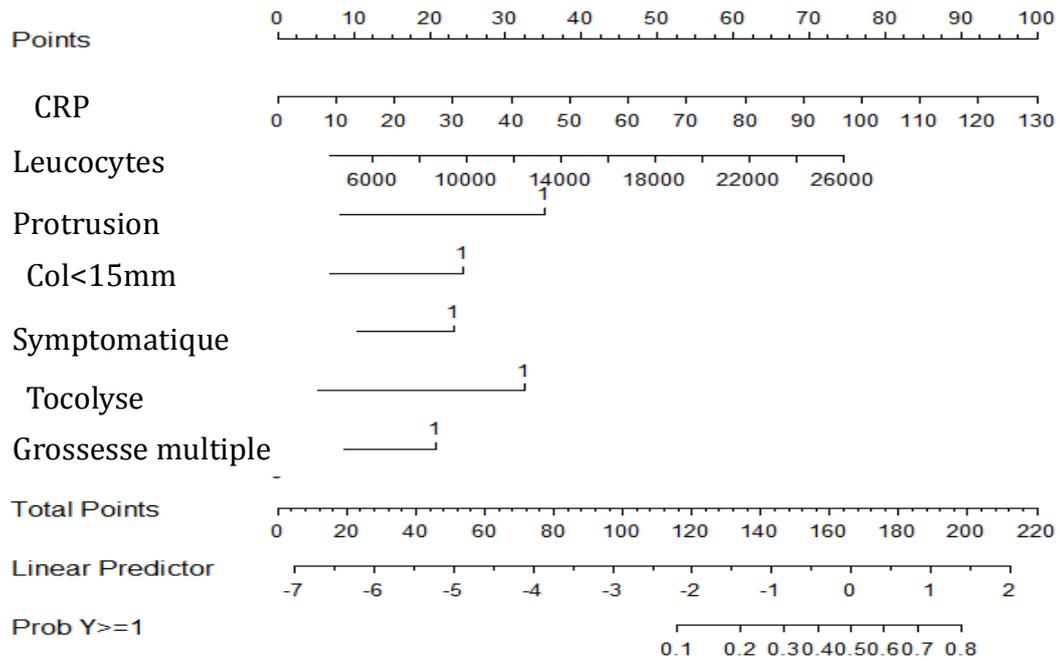


Figure 25. Courbe ROC pour le modèle prédictif de l'accouchement dans les 7 jours AUC : 0,83

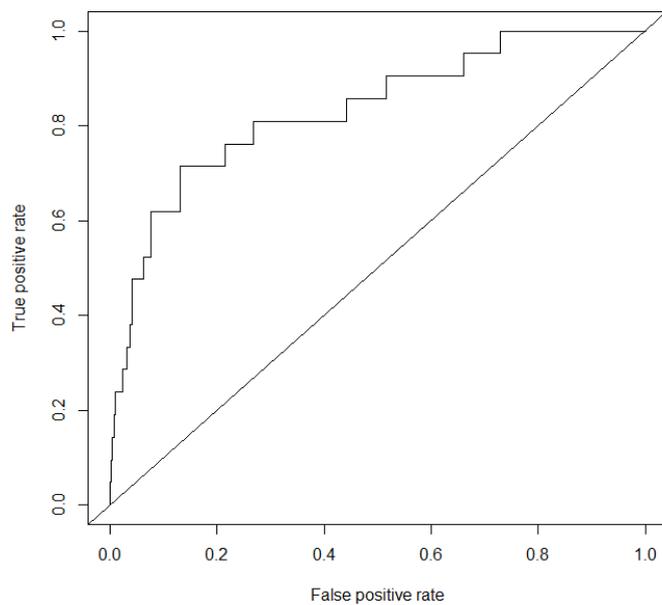
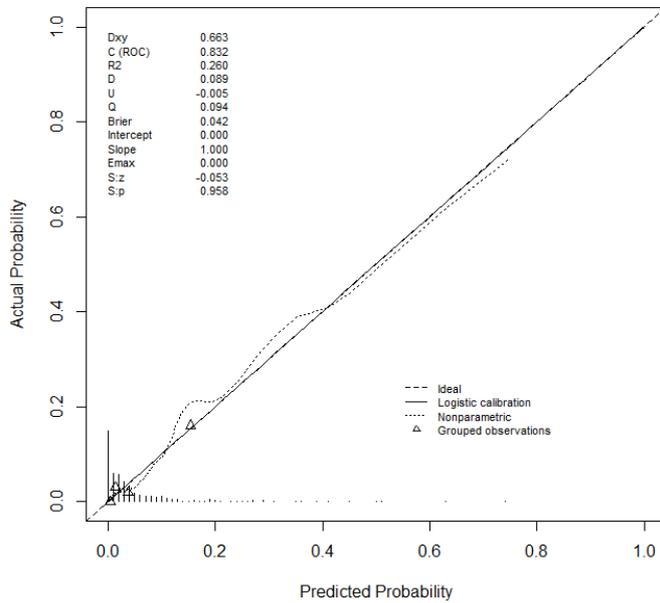


Figure 26. Courbe de calibration pour le modèle prédictif de l'accouchement dans les 7 jours

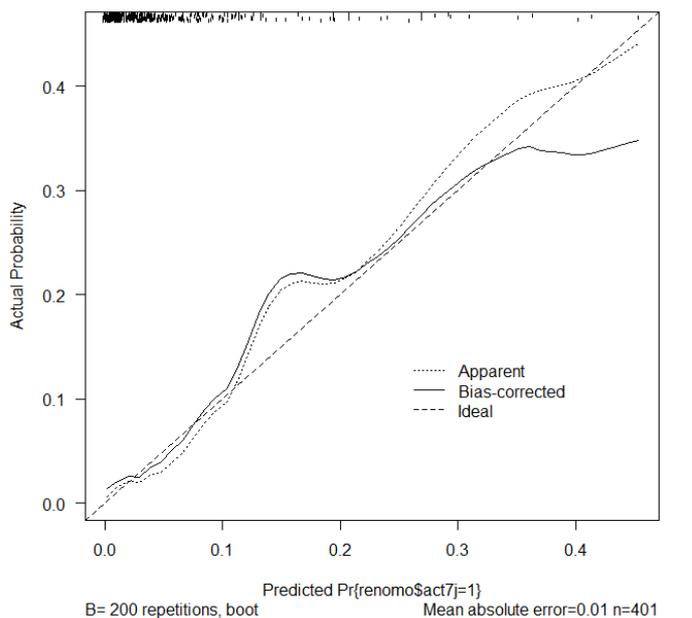


4) Validation interne

L'aire sous la courbe corrigée, après le Bootstrap est à 0,78.

La courbe de calibration est la suivante.

Figure 27. Courbe de calibration de la validation interne par Bootstrap



V. DISCUSSION

A. LE CHOIX DES ISSUES

Nous avons choisi d'étudier le risque d'accouchement dans les 48 heures et dans les 7 jours, afin de tester la prédiction de l'imminence de l'accouchement. Le délai de 48 h est un délai clé dans le cadre de la prévention de la prématurité. Il correspond au temps nécessaire pour réaliser une cure complète de corticoïdes dont l'importance a été prouvée en termes de réduction de la morbi-mortalité néonatale.

Ensuite nous avons choisi d'établir des modèles prédictifs du risque d'accouchement à des termes charnières en matière de complications liées à la prématurité. [6]

- 32 SA : les enfants nés avant 32 SA sont considérés comme des « grands prématurés » ; l'adjectif faisant référence au sur-risque de complications néonatales associées à une naissance avant ce terme.
- 34 SA : terme jusqu'auquel sont déployées les actions médicales de prévention de la prématurité en direction des femmes jugées à risque (corticothérapie anténatale, tocolyse, hospitalisation). Evaluer le risque d'accouchement avant 34 SA permet d'évaluer la nécessité de recours à ces interventions.
- 37 SA : terme sans doute secondaire par rapport aux deux précédents en termes de complications néonatales mais qui nous permet d'évaluer notre capacité à prédire si une femme jugée à risque d'AP va réellement accoucher prématurément ou pas. Ce terme nous permet également de tester la capacité de nos modèles à prédire une issue lointaine.

B. DESCRIPTIF DE LA POPULATION

- Parmi toutes nos patientes à risque d'accouchement prématuré, nous avons 19% de grossesses multiples. La prévalence en France des grossesses multiples parmi toutes les grossesses est de 1,6%. Cette population, comme le confirme la littérature, est plus à risque que les singletons. À priori les mécanismes d'AP

seraient différents des singletons, plus liés à une surdistension utérine, mais la physiopathologie reste encore à élucider.[17]

- 9,5% des patientes présentaient un diabète gestationnel, cela correspond à la fréquence en population générale, où la prévalence varie entre 1 et 14% en fonction des populations.
- Le taux de césarienne était à 16,4% dans notre étude. En France en 2010, le taux moyen est à 20% en France et à 22% en 2014 à la maternité Paule de Viguier.
- 52,4% des patientes ont été adressées aux urgences pour un col modifié au toucher vaginal ou à l'échographie endovaginale. Dans la littérature, ces patientes asymptomatiques semblent être tout autant à risque que des patientes symptomatiques, puisque le facteur de risque principal, d'AP est la longueur cervical raccourcie, étudié chez des patientes souvent asymptomatiques.
- Les patientes tocolysées, recevaient dans plus de 90% des cas, la Nifédipine en première intention, selon le protocole en vigueur dans l'établissement. Ce traitement semble être le plus efficace pour le moins d'effets secondaires maternels et fœtaux dans la littérature. Le salbutamol a aussi une efficacité similaire mais des effets secondaires maternels qui limitent son utilisation. [72]
- Nous avons associé les pathologies utérines (malformations embryologiques et fibromes) en une seule variable comme des anomalies du corps utérin. Ces anomalies sont reconnues comme des facteurs de risque d'AP. Mais elles sont rares et seulement 13 patientes présentaient cette variable dans notre population.

C. LES FACTEURS DE RISQUE

Nous avons exclu de l'étude les patientes présentant une Rupture Prématuration des Membranes. La RPM est un facteur de risque reconnu d'AP pour lequel une hospitalisation à titre systématique est proposée (patientes à haut risque de chorioamniotite et de mise en travail rapide). Néanmoins, il nous a semblé souhaitable

de construire nos modèles à partir d'une population homogène (risque d'AP à membranes intactes) afin de s'affranchir de mécanismes physiopathologiques de l'AP différents et de pouvoir discuter de l'opportunité d'une intervention médicale dans les sous-groupes à risque faible.

La réalisation du test de détection de la fibronectine fœtale n'a pas été analysée. Effectivement, sur notre population, le test a été réalisé chez seulement 85 patientes, et à des moments très différents au cours de l'hospitalisation entre le deuxième jour et le trente-sixième jour, au moment où la sortie était envisagée. Il nous était donc impossible de l'insérer dans notre analyse. Pourtant il s'agit d'un marqueur qui présente une très forte valeur prédictive négative. La Cochrane en 2008 a réalisé une méta-analyse sur la fibronectine, confirmant que la connaissance des résultats de la fibronectine entraînait une baisse du nombre accouchement avant 37SA.[46]. Pourtant ce test n'est interprétable que s'il est négatif et surtout, il prédit le non accouchement seulement dans les 14 jours qui suivent sa réalisation.

1) L'âge gestationnel au diagnostic

Dans notre étude, l'âge gestationnel est une variable retenue dans 3 des 5 modèles créés. L'avancée en âge gestationnel agirait comme un facteur protecteur, avec un odds ratio à 0,83 pour chaque semaine gagnée dans l'analyse du risque de l'accouchement avant 37SA ; à 0,76 pour le risque d'accouchement avant 34SA et à 0,82 pour le risque d'accouchement avant 32SA. Dans la littérature Ehsanipoor, a étudié ce facteur parmi les grossesses gémellaires. Et ces résultats vont dans le même sens, le risque diminue de 6% sur chaque semaine de grossesse en plus. [25]

2) L'IMC ET L'âge

Goldenberg *et al.* en 1998 montrent qu'un IMC inférieur à 19,8 est un facteur de risque d'AP. [11]

Dans notre travail, à l'inverse de Goldenberg, le risque augmente avec l'IMC. L'odds

ratio est à 1,05 et à 1,0002, respectivement pour l'analyse du risque de l'accouchement avant 37SA et pour l'analyse du risque d'un accouchement dans les 48 heures.

Dans notre population nous avons 84 patientes en état de maigreur (IMC inférieur à 18,5) et 106 patientes étaient en surpoids ou obèses.

Une revue de la littérature et une méta-analyse sur l'obésité morbide retrouvent une augmentation du risque d'accouchement avant 37SA, avec un Risque Relatif à 1,37 par rapport aux obésités stade I et II. [77]

L'âge est une variable qui ressort dans le nomogramme prédisant le risque d'AP avant 37SA. Le risque augmente chez les patientes plus jeunes. Dans notre travail, 12 patientes avaient moins de 18 ans et 74 patientes avaient plus de 35ans. Ces extrêmes sont connus pour être en lien avec un risque d'AP.

3) Les grossesses multiples

Ce facteur est retrouvé dans tous les modèles prédictifs avec des odds ratio allant de 2,7 à 9,7. Liem *et al.* ont montré que 50% des grossesses gémellaires accouchaient avant 37SA, et 9% avant 32SA. [17].

Les mécanismes de la mise en travail pré-terme seraient différent par rapport aux singletons, mais la physiopathologie n'est pas dévoilée.

4) Les malformations utérines

Cette variable est revenue significative pour le risque d'accouchement avant 37SA. Avec un odds ratio à 5,7 IC [1,33-24,94]. Seulement 12 patientes présentaient des malformations du corps utérin. Ce faible nombre rend difficile l'analyse de ce facteur.

À noter que l'antécédent de conisation n'est jamais ressortie dans nos différentes analyses multivariées.

5) Les métrorragies

Cette variable est utilisée dans le nomogramme de Allouche *et al.* évaluant le risque

d'AP en cas de transfert *in utero* avant 32SA.[55]. En 2008, Mc Cormack a étudié cette variable sur 26583 patientes. Il s'agissait d'un facteur de risque indépendant d'AP avec un OR à 4,31.[78]

Dans nos modèles, les métrorragies sont un facteur de risque important d'AP avant 32SA, avant 34SA et avant 37SA. Les odds ratio étaient respectivement de 40,9 , 8 et 3,4 pour chacune des issues.

Les métrorragies seraient dues à des atteintes tissulaires liées aux contractions utérines et aux processus inflammatoires au contact des membranes. L'apparition de métrorragies stimulerait la production de prostaglandines, intensifiant la contractilité utérine et fragilisant les membranes. Cela expliquerait donc la significativité de ce facteur.

6) L'hydramnios

Ce facteur est revenu très significatif, avec un odds ratio au maximum à 15,3 dans la prédiction d'un accouchement avant 34SA.

Ce résultat concorde avec la littérature. Dans l'étude Harlev *et al.*, en 2014, on retrouve un risque d'accouchement prématuré augmenté quand l'Index de Liquide Amniotique dépasse 20cm. [79]

Pour confirmer cette variable comme un facteur de risque. Il serait intéressant d'augmenter la puissance en augmentant le nombre de patientes atteintes.

On peut penser que la physiopathologie reposerait sur la surdistension utérine, comme cela est supposé pour les grossesses gémellaires.

7) Les patientes symptomatiques et la tocolyse

Le recours à une tocolyse d'attaque est retrouvé dans nos modèles avec une bonne significativité : odds ratio respectivement, à 1,7 ; 3,98 ; 6,53 ; 2,02 pour les risques d'accouchement avant 37 SA, 34SA, dans les 48 heures et dans les 7 jours.

Au moment de l'identification du risque, les patientes sont, soit symptomatiques, soit

adressées par un confrère pour une découverte fortuite (col modifié au toucher vaginal ou col court à l'échographie)

Le risque d'accoucher dans les 7 jours est augmenté si la patiente est symptomatique (CU, métrorragies, douleurs) avec un odds ratio à 2,7.

Dans une récente étude sur les grossesses gémellaires, a été étudié la fréquence des CU comme facteur de risque de la prématurité. Les contractions sont plus fréquentes dans les groupes accouchement avant 32 SA et accouchement entre 32 et 35+6 SA par rapport au groupe Accouchement après 36 SA (respectivement 6,5/30min et 6,3/30min contre 2,8/30min, $p < 0,0001$).[43]

8) La CRP et Globules Blancs

Les marqueurs biologiques sont actuellement souvent étudiés pour diagnostiquer un risque d'AP le plus tôt possible avant même l'apparition des modifications cervicales.

Dans l'étude autrichienne de 2015, la CRP était une variable significative, qui a donc été ajouté au nomogramme de Allouche *et al.* pour améliorer la prédiction des accouchements avant 32SA ou dans les 48 heures. [56].

Nous nous sommes inspirés de ce travail pour intégrer la CRP et la numération leucocytaire dans nos modèles et ainsi prendre en compte « l'inflammation » dont le rôle est fortement évoqué dans la physiopathologie de l'AP. Dans le travail de Barawi *et al.* en 2014, celui-ci montre un lien entre la CRP, les contractions utérines et l'accouchement prématuré. Dans le groupe A : 93% des femmes ont une CRP augmentée et 91% accouchement prématurément et dans le groupe B : 9% ont une CRP augmentée et 8% seulement accouchent prématurément. [80]

Dans notre étude, le risque est multiplié par 1,02 ou 1,03 ou 1,05 (respectivement pour l'issue « avant 37 SA », « dans les 7 jours » et « avant 34 SA »), dès que le taux de la CRP augmente d'une unité (en mg/mL).

La numération leucocytaire apparaît dans 4 des 5 nomogrammes créés. Peu d'études étudient ce facteur dans la littérature récente. Un article turque de 2014, a comparé le taux de granulocytes chez les patientes accouchant à terme et celles accouchant

prématurément ; aucune différence significative n'est ressortie.[81]

9) L'échographie cervicale : longueur et protrusion

Dans notre population, 123 patientes présentaient une longueur cervicale supérieure à 25 mm. Le seuil de 25 mm n'offrait pas une significativité suffisante pour figurer dans nos modèles prédictifs. Par contre, un col inférieur à 15 mm, augmente le risque avec un odds ratio allant de 2 à 3 en fonction des modèles prédictifs.

Une récente étude de Boots, retrouve une bonne sensibilité et spécificité de cet examen pour prédire l'accouchement dans les 48 heures (0,77 et 0,88 respectivement). [22]. Notre nombre d'accouchements dans les 48 heures est de 11. Ce chiffre faible ne nous permet pas de conclure sur la valeur prédictive de l'échographie chez ces patientes.

Pour Anderson *et al.*, qui a travaillé sur 3000 patientes, avec un col inférieur à 25 mm le risque d'AP était multiplié par 6,19. Dans la revue de la littérature de Larma, une patiente à haut risque passait de 10% de risque d'AP à 40% si son col était inférieur à 25 mm.[18]

Pour les grossesses multiples, le constat est différent. Dans une méta-analyse récente, le rapport de vraisemblance est à 9,6 chez des patientes asymptomatiques avec un col court, mais chez les patientes symptomatiques, ce test aurait une faible valeur prédictive. [23].

Actuellement, l'échographie cervicale est l'outil le plus utilisé établir le risque d'AP. Pourtant sa spécificité ne semble pas suffisante. Preuve en est, le nombre d'hospitalisation de patientes « accouchant en réalité à terme » généré par ce critère. Parmi toutes nos patientes identifiées à risque, 31% « seulement » accouchent avant 37SA. Dans l'étude EVAPRIMA de Parant *et al.*, 42% accouchaient prématurément (étude comprenant des ruptures prématurées des membranes). [68]. L'étude de 2014, de Hirsch va dans le même sens, elle a montré que la valeur optimale de la longueur du col doit être ajustée à l'âge gestationnel au moment du diagnostic pour renforcer la valeur prédictive du test.[38].

La protrusion est rarement une variable significative dans les études du risque d'AP. Dans notre travail, la protrusion apparait avec un ratio à 2,42 et 4,69, respectivement pour prédire l'accouchement avant 34 SA et dans les 7 jours.

10) Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est en lien avec une augmentation du risque d'AP, avant 32SA et avant 34SA, avec un odds ratio respectivement à 4,66 et à 4,69.

Quoique ne semblant pas classique, d'autres études ont étudié cette association. En 2000, l'étude de Beigelman *et al.*, compare des patientes sans diabète, avec un diabète gestationnel et avec un diabète prégestationnel, sur 7 années. L'analyse du risque d'AP révèle des odds ratio à 1,28 pour le diabète gestationnel et à 3,4 pour le diabète prégestationnel.[82]

Une étude de Kock *et al.* de 2010, a comparé 187 patientes avec diabète gestationnel ou prégestationnel à 192 patientes sans diabète. Les patientes étaient comparables sur leur données obstétricales. Une différence significative a été retrouvée dans l'incidence de l'accouchement prématuré spontané (p : 0,047).[83]

Une étude chinoise de 2003, montre que l'incidence de l'accouchement prématuré spontané avant 37SA et avant 32SA est significativement corrélée à l'augmentation de l'intolérance au glucose.[84]

Enfin une étude plus récente de Sack *et al.* de Juillet 2015, compare les patientes avec un diabète gestationnel déséquilibré à des témoins sans diabète, il retrouve alors un risque augmenté d'AP pour les cas.[85]

11) Antécédents d'AP et de Fausses Couches

Tardives

Les antécédents d'accouchement prématuré et de fausse couche tardives sont une des variables des nomogrammes prédictifs de l'accouchement avant 34SA et avant 37SA.

Dans le travail de Allouche *et al.*, cette variable ne revenait pas significative. [55]. Pourtant dans la plupart des études, il s'agit d'un des facteurs les plus puissants. Dans l'étude de Berkowitz *et al.*, de 1993, avec un antécédent le risque est à 14% et passe à 28% pour une troisième grossesse avec 2 antécédents. [9]

D. LES MODÈLES PRÉDICTIFS ET LES NOMOGRAMMES

De nombreux systèmes de score ont été établis afin d'identifier précocement dans la grossesse les femmes à haut risque d'accouchement prématuré en fonction de leur statut socio-économique, de leurs antécédents et des caractéristiques de la grossesse actuelle. Honest *et al.* ont réalisé en 2004 une revue de ces systèmes de prédiction. Ils ont retrouvé 19 études et 12 systèmes de score différents. Le plus fréquemment utilisé est le score de Creasy, inspiré du score de Papiernik-Berkhauer établi en 1969. [86]

Tekesin *et al.* ont établi un score permettant de prédire le risque d'accouchement prématuré chez des patientes symptomatiques (présentant une MAP). Ce score appelé CLEOPATRA (Clinical Evaluation Of Preterm delivery And Theoretical Risk Assessment) a été développé à partir de l'étude de 170 patientes présentant une grossesse unique. Le modèle CLEOPATRA 1 basé sur les antécédents obstétricaux de la patiente, l'examen clinique et la mesure échographique du col offrait une puissance prédictive jugée par les auteurs acceptable car l'aire sous la courbe ROC était de 0,69 (95% IC 0,56-0,82). Les auteurs ont créé un second modèle de prédiction, CLEOPATRA 2 basé sur les antécédents d'accouchement prématuré et les tests de détection de la fibronectine fœtale. La puissance de ce modèle est excellente puisque l'aire sous la courbe ROC était de 0,81 (95% IC 0,69-0,93). [54]. Plus récemment, une étude brésilienne de 2012, a réalisé un modèle prédictif pour évaluer l'accouchement prématuré avant 35SA, prenant en compte les facteurs démographiques, les antécédents obstétricaux, la longueur cervicale et la présence ou non d'une protrusion. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 78,2% et 93%, avec une aire sous la courbe ROC très élevée, à 0,9050.[52]. Et d'autres études récentes ont aussi établi des modèles prédictifs incluant des marqueurs biologiques (inflammatoires,

Fibronectine fœtale).

Depuis 1969, les systèmes de score ont beaucoup évolué mais leur utilisation en pratique clinique reste encore obsolète.

Allouche *et al.* [55] ont validé (validations interne et externe) un nomogramme sur la prédiction du risque d'accouchement avant 32SA suivant un transfert *in utero* en maternité de type III. Une validation externe de ces modèles a été réalisée dans une étude autrichienne de 2015. Les auteurs proposent également des nomogrammes modifiés incluant des biomarqueurs tels que la CRP et la FNf. L'aire sous la courbe ROC de ces nouveaux modèles était à 0,8 et 0,85 respectivement pour l'analyse du risque d'accouchement dans les 48 heures et avant 32 SA. [56]

Dans notre travail, cinq modèles de prédiction ont été créés. Les courbes ROC nous ont permis d'évaluer la force de ses modèles.

Les aires sous la courbe des modèles prédictifs créés, évaluant le risque d'accouchement prématuré avant 32SA, avant 34SA, avant 37SA, dans les 48 heures et dans les 7 jours, étaient respectivement à 0,86 ; 0,89 ; 0,79 ; 0,84 et 0,83.

Le nomogramme « accouchement avant 32SA » recoupe des variables communes avec le nomogramme de Allouche *et al.* à savoir les métrorragies, la longueur du col, les grossesses multiples et le terme à l'entrée. Les RPM ont été exclues de notre étude car nous avons considéré qu'il s'agissait d'une pathologie différente.

Avec nos variables modifiées nous adaptions et améliorons le modèle de prédiction de l'accouchement avant 32SA. Nous ajoutons au modèle l'hydramnios, le diabète gestationnel, et les globules blancs. L'aire sous la courbe est plus élevée dans notre travail (0,86).

E. VALIDATION EXTERNE DU MODÈLE PRÉDICTIF ÉVALUANT LE RISQUE D'AP AVANT 32SA

Le seuil de 32SA, est un seuil important en terme de prématurité et des complications qui en découlent.

Nous avons effectué une validation externe à partir d'un échantillon de la population de Allouche *et al.*, a été effectué la validation externe (108 patientes présentant un risque d'AP à membranes intactes prises au hasard dans la population de départ). L'aire sous la courbe est à 0,74. La courbe de calibration permet de voir le degré d'accord entre les probabilités prédites et observées. Les patientes à faible risque sont légèrement sous estimées (10%) et les patientes à haut risque, sont quant à elles, surestimées d'environ 10%.

Le modèle créé est donc un modèle pertinent et extrapolable.

F. VALIDATION INTERNE

Les quatre autres nomogrammes ont subi une validation interne par Bootstrap, en utilisant un ré-échantillonnage de notre population de départ.

Les aires sous la courbe en résultant sont toutes supérieures à 0,70.

Pour 34SA, 37SA, dans les 48 heures et dans les 7 jours, les AUC corrigées sont respectivement de 0,85 ; 0,76 ; 0,79 et 0,78.

Les courbes de calibration permettent aussi de retrouver une bonne concordance entre la prédiction et la réalité observée.

G. SEUIL ÉTABLISSANT UNE POPULATION À BAS RISQUE

Nous avons, à partir des nomogrammes précédents, souhaité établir des seuils permettant de définir des sous-groupes à bas risque.

L'intérêt serait d'identifier un seuil de non-intervention, qui permettrait par exemple d' de remettre en question l'indication d'une hospitalisation. Pour cela, il fallait privilégier la valeur prédictive négative des tests. Nous avons choisi de fixer notre objectif de VPN à 99 % ou plus afin d'identifier au mieux les patientes à haut risque.

Ces seuils ont été établis :

- pour le modèle prédictif du risque avant 32 SA, afin guider le clinicien et les patientes dans l'évaluation du risque à des termes où les complications de la prématurité sont majeures.

- Pour le modèle prédictif du risque d'AP avant 34 SA, puisqu'il s'agit du terme jusqu'auquel sont déployées les actions de prévention de la prématurité (corticothérapie anténatale, tocolyse, hospitalisation).

Concernant le risque d'AP avant 34SA, l'analyse a été effectuée sur 402 patientes dont 352 accouchent après 34SA.

Avec un seuil à 2,6 % (VPN :99, 4%), 174 patientes sont classées à bas risque. Parmi elles, une seule patiente accouche avant 34 SA (elle accouche en réalité à 33SA et 2 jours). Parmi les 173 patientes restantes, 170 ont été prises en charge en hospitalisation.

Concernant le risque d'AP avant 32SA, l'analyse a porté sur 265 patientes dont 239 accouchent après 32 SA. Avec un seuil à 2,9%. (VPN 99%), 111 patientes sont classées à bas risque. Parmi elles, une seule patiente accouche avant 32 SA (elle accouche à 31SA et 4 jours). Sur les 110 patientes restantes, seulement 2 avaient été prises en charge en ambulatoire.

H. L'IMPLICATION CLINIQUE : UTILISATION EN PRATIQUE

Ces seuils ont donc pour objectif de diminuer le nombre d'interventions sur une population à faible risque d'accouchement prématuré sans compromettre l'identification des patientes à haut risque grâce à une VPN élevée.

Nous avons fixé la VPN à 99 % afin de nous approcher des valeurs prédictives des tests biochimiques (en particulier la détection de la FNf) utilisés dans la sélection des patientes à risque. Le test de détection de la FNf permet en effet d'obtenir une VPN entre 97 et 100 % pour prédire l'accouchement à 14 jours mais sa prédictivité ne persiste pas au delà.

La combinaison de variables cliniques, échographiques et biologiques utilisée dans nos modèles offrirait des performances comparables mais non limitées dans le temps.

Appliquée à notre population, elle offrirait une réduction de près de 50 % des interventions médicales sur les groupes à bas risque (169 actions évitées sur une population de 352 patientes accouchant avant 34 SA). On pense en premier lieu au

volume des hospitalisations qui pourrait être ainsi diminué, laissant envisager un intérêt individuel pour les patientes mais également un bénéfice médico-économique évident.

Nous souhaiterions pouvoir développer une interface informatique permettant de simplifier le calcul des probabilités individuelles et l'identification des patientes à bas risque.

I. LES LIMITES DE L'ÉTUDE

Il ne nous a pas été possible d'identifier un seuil établissant une population à haut risque (forte valeur prédictive positive) à partir de nos modèles prédictifs. Parmi les patientes accouchant prématurément les pourcentages de risque sont effectivement très hétérogènes allant de 3 à 99% ne permettant pas de fixer une limite.

J. LES PERSPECTIVES

Dans la suite de ce travail, nous souhaiterions réaliser une étude médico-économique. Il s'agirait d'évaluer l'économie possible en lien avec l'évitabilité des interventions médicales sur les patientes à bas risque.

Il faudra réaliser également envisager la validation externe des nomogrammes, en particulier celui prédictif du risque d'accouchement avant 34SA qui semble dégager le plus d'utilité clinique. Cette validation ouvrirait la porte à de futures études interventionnels mettant en application nos seuils.

Une étude traitant seulement des grossesses gémellaires serait, elle aussi intéressante, pour évaluer les facteurs de risque d'AP dont les mécanismes sont probablement différents.

VI. CONCLUSION

Le risque d'accouchement prématuré est le principal motif d'hospitalisation des femmes enceintes. L'objectif de notre étude était de prédire ce risque grâce à l'association de variables cliniques et échographiques; et à partir de là, identifier un seuil établissant une population à bas risque, qui constituerait un seuil de non intervention.

Nous avons développé et validé 5 nomogrammes pour prédire le risque d'accouchement prématuré avant 32SA, avant 34SA, avant 37SA, dans les 48 heures et dans les 7 jours suivant le diagnostic.

Notre analyse multivariée a révélé des facteurs de risque classiques similaires à ceux de la littérature, les antécédents d'accouchements prématurés, les grossesses multiples, la longueur cervicale, les métrorragies ou encore l'hydramnios. Mais, nous avons également retrouvé des marqueurs encore peu utilisés en pratique pour l'évaluation du risque tel que le diabète gestationnel, la numération leucocytaire, la CRP, et l'âge gestationnel au moment du diagnostic.

Les modèles créés présentent de bonnes valeurs prédictives.

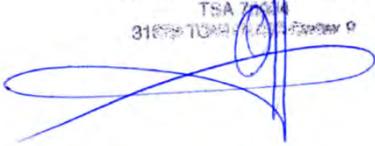
Une validation externe a été effectuée pour le modèle prédictif du risque d'accouchement avant 32SA, avec une aire sous la courbe de la validation externe à 0,74.

Le nomogramme de prédiction du risque d'accouchement prématuré avant 34SA, s'associe à une aire sous la courbe à 0,89. Une validation interne confirme la force du modèle. Nous avons ensuite déterminé un seuil offrant au test une Valeur Prédictive Négative élevée. Son utilisation permettrait d'identifier, avec une bonne sensibilité, les femmes accouchant prématurément, en évitant de nombreuses hospitalisations de patientes à bas risque.

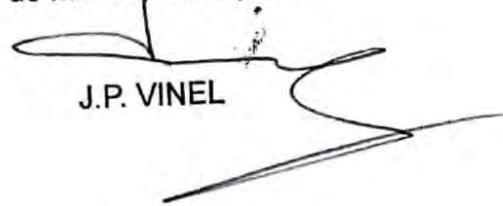
Une étude médico-économique permettrait de chiffrer les économies potentielles. Enfin une validation externe de nos modèles confirmerait leur exportabilité et ouvrirait

la voie à leur utilisation en routine.

Vu, le président du jury
Professeur Olivier PARANT
Hôpital Pasteur de Metz
Service de Médecine Interne
300, avenue de Strasbourg
TSA 70004
57000 METZ Cedex 9



Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan



J.P. VINEL

VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. Blencowe, S. Cousens, and M. Z. Oestergaard, “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*, vol. 379, no. 9832, pp. 2162–2172, 2012.
- [2] R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, and J. D. Iams, “Preterm Birth 1: Epidemiology and Causes of Preterm Birth,” *Obstet. Anesth. Dig.*, vol. 29, no. 1, pp. 6–7, 2009.
- [3] B. Blondel, N. Lelong, and M. Kermarrec, “Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys,” *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.*, vol. 41, no. 4, pp. e1–e15, 2012.
- [4] B. Larroque, G. Bréart, and M. Kaminski, “Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study.,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 89, no. 2, pp. F139–F144, 2004.
- [5] P.-Y. Ancel, F. Goffinet, and P. Kuhn, “Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks’ Gestation in France in 2011,” *JAMA Pediatr.*, vol. 169, no. 3, p. 230, 2015.
- [6] W. M. Gilbert, T. S. Nesbitt, and B. Danielsen, “The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 102, no. 3, pp. 488–492, 2003.
- [7] G. A. Dekker, S. Y. Lee, and R. a. North, “Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women,” *PLoS One*, vol. 7, no. 7, pp. 1–9, 2012.
- [8] K. Yoneyama, A. Kimura, and M. Kogo, “Clinical predictive factors for preterm birth in women with threatened preterm labour or preterm premature ruptured membranes?,” *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 49, no. 1, pp. 16–21, 2009.
- [9] G. S. Berkowitz and E. Papiernik, “Epidemiology of preterm birth.,” *Epidemiol. Rev.*, vol. 15, no. 2, pp. 414–443, 1993.
- [10] C. R. Eure, M. K. Lindsay, and W. L. Graves, “Risk of adverse pregnancy outcomes in young adolescent parturients in an inner-city hospital.,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 186, no. 5, pp. 918–920, 2002.
- [11] R. L. Goldenberg, J. D. Iams, and B. M. Mercer, “The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network.,” *Am. J. Public Health*, vol. 88, no. 2, pp. 233–238, 1998.
- [12] M. J. Saurel-Cubizolles, J. Zeitlin, and N. Lelong, “Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey.,” *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 58, no. 5, pp. 395–401, 2004.
- [13] G. Ørtoft, T. B. Henriksen, and E. S. Hansen, “After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 117, no. 3, pp. 258–267, 2010.
- [14] S. Albrechtsen, S. Rasmussen, and S. Thoresen, “Pregnancy outcome in women before and

- after cervical conisation: population based cohort study.,” *BMJ*, vol. 337, p. a1343, 2008.
- [15] A. Van De Vijver, W. Poppe, and J. Verguts, “Pregnancy outcome after cervical conisation: A retrospective cohort study in the Leuven University Hospital,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 117, no. 3, pp. 268–273, 2010.
- [16] G. L. Dunietz, C. Holzman, D. Ph, and P. Mckane, “Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas,” vol. 103, no. 4, 2015.
- [17] S. M. S. Liem, L. van de Mheen, and D. J. Bekedam, “Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in symptomatic women with a twin pregnancy: a systematic review and meta-analysis.,” *Obstet. Gynecol. Int.*, vol. 2013, p. 125897, 2013.
- [18] J. D. Larma and J. D. Iams, “Is Sonographic Assessment of the Cervix Necessary and Helpful?,” *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 55, no. 1, pp. 324–335, 2012.
- [19] P. Kuusela, B. Jacobsson, and M. Söderlund, “Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery,” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 94, p. n/a–n/a, 2015.
- [20] J. M. G. Crane and D. Hutchens, “Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: A systematic review,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 31, no. 5, pp. 579–587, 2008.
- [21] H. Honest, L. M. Bachmann, and A. Oomarasamy, “Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: A systematic review,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 22, no. 3, pp. 305–322, 2003.
- [22] A. B. Boots, L. Sanchez-Ramos, and D. M. Bowers, “The short-term prediction of preterm birth: A systematic review and diagnostic metaanalysis,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 210, no. 1, pp. 54.e1–54.e10, 2014.
- [23] A. Conde-Agudelo, R. Romero, and S. S. Hassan, “Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 203, no. 2, pp. 1–21, 2010.
- [24] N. S. Fox, A. Rebarber, and A. S. Roman, “Association between second-trimester cervical length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies.,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 29, no. 12, pp. 1733–1739, 2010.
- [25] R. Ehsanipoor, M. Haydon, and J. Jolley, “Gestational age at cervical length measurement and preterm birth in twins,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 201, no. 6, p. S169, 2009.
- [26] E. a. Defranco, D. F. Lewis, and A. O. Odibo, “Improving the screening accuracy for preterm labor: Is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 208, no. 3, pp. 233.e1–233.e6, 2013.
- [27] G.-J. van Baaren, J. Y. Vis, and F. F. Wilms, “Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor.,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 123, no. 6, pp. 1185–92, 2014.
- [28] C. Deplagne, S. Maurice-Tison, and F. Coatleven, “Utilisation s??quentielle de la longueur ??chographique du col ut??rin puis de la d??tection de la fibronectine f??tale pour

- prédire une prématurité spontanée en cas de menace d'accouchement prématuré," *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.*, vol. 39, no. 7, pp. 575–583, 2010.
- [29] C. Compan, A. Rossi, and G. Piquier-Perret, "Prédiction de la prématurité en cas de menace d'accouchement prématuré : revue de la littérature," *J. Gynécologie Obs. Biol. la Reprod.*, 2015.
- [30] S. Parry, H. Simhan, and M. Elovitz, "Universal maternal cervical length screening during the second trimester: Pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 207, no. 2, pp. 101–106, 2012.
- [31] K. M. Orzechowski, R. C. Boelig, and J. K. Baxter, "A Universal Transvaginal Cervical Length Screening Program for Preterm Birth Prevention," vol. 124, no. 3, pp. 520–525, 2014.
- [32] K. M. Orzechowski and R. Boelig, "Is universal cervical length screening indicated in women with prior term birth?," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 212, no. 2, pp. 234.e1–234.e5, 2015.
- [33] N. S. Fox, A. Rebarber, and C. K. Klauser, "Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies using the change in cervical length over time," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 202, no. 2, pp. 155.e1–155.e4, 2010.
- [34] J. D. Iams, D. Cebrik, and C. Lynch, "The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 205, no. 2, pp. 130.e1–130.e6, 2011.
- [35] C. a Clock, M. Ghamsary, and A. Das, "Is dynamic cervical shortening during symptomatic contractions predictive of preterm delivery in patients with a normal baseline cervical length?," *J. Ultrasound Med.*, vol. 29, no. 8, pp. 1187–1192, 2010.
- [36] L. a. Moroz and H. N. Simhan, "Rate of sonographic cervical shortening and biologic pathways of spontaneous preterm birth," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 210, no. 6, pp. 555.e1–555.e5, 2014.
- [37] H. A. Guimarães Filho, E. Araujo Júnior, and C. R. Pires, "Short cervix syndrome: Current knowledge from etiology to the control," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 287, no. 4, pp. 621–628, 2013.
- [38] L. Hirsch, Y. Yogev, and N. Domniz, "The role of cervical length in women with threatened preterm labor: Is it a valid predictor at any gestational age?," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 211, no. 5, pp. 532.e1–532.e9, 2014.
- [39] Q. Li, M. Reeves, and J. Owen, "Precocious cervical ripening as a screening target to predict spontaneous preterm delivery among asymptomatic singleton pregnancies: a systematic review," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 212, no. 2, pp. 145–156, 2015.
- [40] K. M. Myers, H. Feltovich, and E. Mazza, "The mechanical role of the cervix in pregnancy," *J Biomech*, vol. 48, no. 9, pp. 1511–1523, 2015.
- [41] Cngof, "Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique," vol. 2007, 2007.
- [42] H. Leitich, B. Bodner-Adler, and M. Brunbauer, "Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 189, no. 1, pp. 139–147, 2003.
- [43] C. M. Lee, S. H. Yang, and S. P. Lee, "Clinical factors affecting the timing of delivery in twin

- pregnancies,” *Obstet. gynecol sci*, vol. 57, no. 6, pp. 436–441, 2014.
- [44] J. D. Iams, “Increase in FREQUENCY OF UTERINE CONTRACTIONS AND THE RISK OF SPONTANEOUS,” *New England Journal of Med*, vol. 346, no. 4, pp. 250–255, 2002.
- [45] P. F. Chien, K. S. Khan, and S. Ogston, “The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview.,” *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 104, no. 4, pp. 436–444, 1997.
- [46] V. Berghella, E. Hayes, and J. Visintine, “Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth (Review),” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, pp. 1–23, 2008.
- [47] A. Conde-Agudelo and R. Romero, “Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis.,” *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, vol. 23, no. 12, pp. 1365–1376, 2010.
- [48] R. L. Goldenberg, “Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth.,” *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, vol. 79, no. 2, pp. 123–129, 2005.
- [49] B. Priya, M. D. Mustafa, and K. Guleria, “Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early preterm birth in asymptomatic high-risk women,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 120, no. 8, pp. 1003–1011, 2013.
- [50] A. Conde-Agudelo and R. Romero, “Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 211, no. 6, pp. 583–595, 2014.
- [51] O. M. Turan, S. Turan, and E. F. Funai, “Ultrasound measurement of fetal adrenal gland enlargement: An accurate predictor of preterm birth,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 204, no. 4, pp. 311.e1–311.e10, 2011.
- [52] R. V. B. de Oliveira, M. D. G. Martins, and L. T. M. Rios, “Predictive model for spontaneous preterm labor among pregnant women with contractions and intact amniotic membranes,” *Arch. Gynecol. Obstet.*, no. JUNE, pp. 1–8, 2012.
- [53] P. Tsiartas, R. M. Holst, and U. B. Wennerholm, “Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: A prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 119, no. 7, pp. 866–873, 2012.
- [54] I. Tekesin, L. H. J. Eberhart, and V. Schaefer, “Evaluation and validation of a new risk score (CLEOPATRA score) to predict the probability of premature delivery for patients with threatened preterm labor,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 26, no. 7, pp. 699–706, 2005.
- [55] M. Allouche, C. Huissoud, and B. Guyard-Boileau, “Development and validation of nomograms for predicting preterm delivery,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 204, no. 3, pp. 242.e1–242.e8, 2011.
- [56] M. Mailath-Pokorny, S. Polterauer, and M. Kohl, “Individualized assessment of preterm birth risk using two modified prediction models,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 186, pp. 42–48, 2015.
- [57] R. Romero, “Progesterone to prevent of spontaneous preterm birth,” *Chang. fetal Neonatal Med.*, vol. 29, no. 6, pp. 997–1003, 2014.

- [58] HM McDonald, "Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review) Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy," *Cochrane Collab.*, no. 1, pp. 1–3, 2013.
- [59] R. F. Lamont, C. L. Nhan-Chang, and J. D. Sobel, "Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: A systematic review and metaanalysis," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 205, no. 3, pp. 177–190, 2011.
- [60] P. Brocklehurst, A. Gordon, and E. Heatley, "Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review) Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy," *Cochrane Collab.*, no. 1, pp. 1–3, 2013.
- [61] Cngof, "Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique," 2000.
- [62] H. Abu Hashim, H. Al-Inany, and Z. Kilani, "A review of the contemporary evidence on rescue cervical cerclage," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 124, no. 3, pp. 198–203, 2014.
- [63] T. Rafael, "Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 4, no. 4, p. CD008991, 2012.
- [64] L. Sentilhes, P. Descamps, and G. Legendre, "Pessaire et prévention de l'accouchement prématuré," *Gynécologie Obs. Fertil.*, vol. 42, no. 1, pp. 38–44, 2014.
- [65] S. Om, A. Ma, and H. Abdel-aleem, "Cervical pessary for preventing preterm birth (Review) Cervical pessary for preventing preterm birth," *Library (Lond.)*, no. 9, 2010.
- [66] J. S. Haas, S. Berman, and A. B. Goldberg, "Prenatal hospitalization and compliance with guidelines for prenatal care," *Am. J. Public Health*, vol. 86, no. 6, pp. 815–819, 1996.
- [67] M. Lucovnik, L. R. Chambliss, and R. E. Garfield, "Costs of unnecessary admissions and treatments for 'threatened preterm labor,'" *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 209, no. 3, pp. 217.e1–217.e3, 2013.
- [68] O. Parant, F. Maillard, and V. Tsatsaris, "Management of threatened preterm delivery in France: A national practice survey (the EVAPRIMA study)," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 115, no. 12, pp. 1538–1546, 2008.
- [69] C. H. Rose, D. T. McWeeney, and B. C. Brost, "Cost-effective standardization of preterm labor evaluation," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 203, no. 3, pp. 250.e1–250.e5, 2010.
- [70] C. Sosa, F. Althabe, and J. Belizán, "Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD003581, 2004.
- [71] W. a Grobman, "Activity restriction," vol. 127, no. 6, pp. 358–366, 2012.
- [72] P. ROZENBERG, "Le point sur les tocolytiques," *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2015, no. 439 PART 2, pp. 40–43, 2015.
- [73] F. Fuchs, F. Audibert, and M.-V. Senat, "Corticoïdes anténataux : effet à court et à long terme des cures uniques ou multiples. Revue de la littérature en 2013," *J. Gynécologie Obs. Biol. la Reprod.*, vol. 43, no. 3, pp. 211–217, 2014.
- [74] R. A. Boland, J. A. Dawson, and P. G. Davis, "Why birthplace still matters for infants born

- before 32 weeks: Infant mortality associated with birth at 22-31 weeks' gestation in non-tertiary hospitals in Victoria over two decades," *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 55, no. 2, pp. 163–169, 2015.
- [75] S. Oddie, D. J. Tuffnell, and W. McGuire, "Antenatal magnesium sulfate: Neuro-protection for preterm infants," *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, pp. 1–6, 2015.
- [76] W. Ehman, C. Nanaimo, and K. S. Joseph, "Recours au sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale," *J Obs. Gynaecol Can*, vol. 33, no. 5, pp. 530–545, 2011.
- [77] J. Marchi, M. Berg, and A. Dencker, "Risks associated with obesity in pregnancy , for the mother and baby : a systematic review of reviews .," vol. 16, no. 8, p. 12288, 2015.
- [78] R. a. McCormack, D. a. Doherty, and E. F. Magann, "Antepartum bleeding of unknown origin in the second half of pregnancy and pregnancy outcomes," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 115, no. 11, pp. 1451–1457, 2008.
- [79] A. Harlev, E. Sheiner, and M. Friger, "Polyhydramnios and adverse perinatal outcome - what is the actual cutoff?," *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, vol. 7058, no. August 2015, pp. 1–5, 2013.
- [80] S. A. M. Barawi, "Level of C - reactive protein as an indicator for prognosis of premature uterine contractions Corresponding author :," *J. Prenat. Med.*, no. 2, pp. 25–30, 2014.
- [81] C. Kilic, M. Ugur, and B. S. Unlu, "Comparison of serum granulocyte colony-stimulating factor levels between preterm and term births," *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc.*, vol. 15, no. 4, pp. 208–211, 2014.
- [82] S.-V. Beigelman, Wiznitzer, "Premature delivery in diabetes: etiology and risk factor," *Harefuah*, pp. 1;138(11):919–23, 1008, 1007, 2000.
- [83] K. K. Köck K(1), Köck F, "Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth.," *J Mater Fetal Neonatal med*, vol. 23(9):1004, 2010.
- [84] H. L. Lao TT(1), "Does maternal glucose intolerance affect the length of gestation in singleton pregnancies?," *J Soc Gynecol Investig*, vol. Sep;10(6):, 2003.
- [85] Sacks, Black, and Li, "Adverse Pregnancy Outcomes Using The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria : Glycemic Thresholds and Associated Risks .," p. 1.
- [86] H. Honest, L. M. Bachmann, R. Sengupta, J. K. Gupta, J. Kleijnen, and K. S. Khan, "Accuracy of absence of fetal breathing movements in predicting preterm birth: A systematic review," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 24, no. 1, pp. 94–100, 2004.
- [87] J. M. Dodd, V. Flenady, and R. Cincotta, "Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD004947, 2006.

**DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE MODÈLES PRÉDICTIFS DU
RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ :
IDENTIFICATION D'UNE POPULATION À BAS RISQUE**

INTRODUCTION : Le risque d'accouchement prématuré est la cause d'hospitalisation la plus fréquente au cours de la grossesse. Moins de 50% des patientes hospitalisées accouchent prématurément. L'échographie du col ne suffit pas à prédire ce risque.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Notre objectif était de créer un nomogramme permettant de prédire un accouchement prématuré sur 5 issues différentes (avant 37SA, 34SA, 32SA, dans les 48 heures, et les 7 jours suivant l'identification du risque) et d'établir un seuil pour identifier des patientes à bas risque d'accoucher avant 34SA.

RÉSULTATS : Notre étude rétrospective comportait 535 patientes. Nous avons créé un nomogramme permettant d'évaluer le risque d'accouchement avant 34SA. L'aire sous la courbe ROC est à 0,89. Le seuil créé pour établir une population à bas risque confère une valeur prédictive négative au test de 99%.

CONCLUSION : Avec ce modèle, nous pourrions diminuer le taux d'hospitalisation des patientes à risque d'accouchement prématuré sans mettre en péril les patientes à haut risque.

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF MODELS PREDICTIVE RISK OF
PREMATURE BIRTH :
IDENTIFICATION OF LOW RISK POPULATION**

INTRODUCTION: The risk of preterm birth is the most common cause of hospitalization during pregnancy. Less than 50% of hospitalized patients give birth prematurely. Ultrasonography of the cervix is not efficient enough to predict the risk.

MATERIALS AND METHODS: Our objective was to create a nomogram for predicting preterm birth on 5 different issues (before 37SG, 34SG, 32SG, within 48 hours, and 7 days after the identification of risk) and to define a threshold to identify patients at low risk of delivering before 34SA.

RESULTS: Our retrospective study included 535 patients. We established a nomogram for evaluating the risk of delivery before 34SG. The area under the ROC curve is 0.89. The threshold created to establish a low-risk population provides a negative predictive value for the test at 99%.

CONCLUSION: Finally, this model allows to reduce the rate of hospitalization for the patients with risk of preterm delivery but without compromising high-risk patients.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

MOTS CLES : accouchement prématuré, facteurs prédictifs, population à bas risque, nomogramme

Faculté de Médecine Toulouse Purpan - 37, Allées Jules Guesde - BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Mickaël ALLOUCHE