

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXIII
publié le 6.12.1999**



*VINGT-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1999*

Nouveaux marqueurs du risque d'accouchement prématuré

F. GOFFINET^{1, 2}, G. KAYEM¹, T. LE BRET¹, T. SCHMITZ¹,
F. MAILLARD², D. CABROL¹
(Paris)

INTRODUCTION

La prématurité reste la principale cause, avec le retard de croissance intra-utérin (RCIU), de morbidité et de mortalité périnatales. Ainsi, près de 60 % de la mortalité néo-natale proviennent des 1 à 2 % d'enfants nés avant 30 SA. De plus, près de la moitié des séquelles neurologiques observées proviennent des accouchements avant 32 SA, séquelles qui sont d'autant plus fréquentes que le terme de l'accouchement est plus précoce (2).

Malgré une baisse dans les années 70 et 80 le taux de prématurité semble s'être stabilisé aux environ de 6 % en France (14). En fait, derrière cette stabilité du taux global, il existe une augmentation de la grande prématurité (< 32 SA) et de la prématurité extrême (< 28 SA). Ainsi, le taux de grands prématurés est passé de 0,7 à 0,9 % entre 1989 et 1995 et le pourcentage

1. Maternité Port-Royal – 123 Bd de Port-Royal – 75014 Paris

2. Unité INSERM U 149 – 123 Bd de Port-Royal – 75014 Paris

d'extractions précoces a augmenté de 31 à 46 % dans cette population (2). Cette augmentation du nombre de grands prématurés est due à plusieurs facteurs : il existe un enregistrement systématique de toutes les naissances vivantes dès 22 SA depuis quelques années. L'abaissement du terme de la viabilité grâce aux progrès de la réanimation néo-natale (techniques de ventilation, surfactant) et de la prise en charge prénatale (corticoides, transferts in utero) a entraîné une augmentation des extractions précoces et un plus grand activisme dans la prise en charge des enfants très prématurés. L'importance grandissante des techniques de procréation médicalement assistée a entraîné une augmentation du nombre de grossesses multiples (les grossesses gémellaires représentent 17 % des naissances prématurées en France pour 1,7 % des naissances totales).

Une des raisons principales pour lesquelles la prise en charge pour réduire la prématurité est peu efficace est que la cause de l'accouchement prématuré est rarement déterminée en anténatal et qu'il sera difficile de réduire la prématurité si l'on n'agit pas sur ses causes. L'étiologie de l'accouchement prématuré est difficile à déterminer car le plus souvent elle est multifactorielle, en particulier pour la prématurité dite spontanée (par opposition à la prématurité induite). Un des objectifs principaux dans la prévention est de disposer de marqueurs étiologiques précoces qui permettraient d'identifier des sous-groupes de patientes à risque élevé d'accouchement prématuré (AP) et d'y appliquer une prise en charge adaptée et donc plus efficace.

Nous utilisons actuellement des critères prédictifs d'accouchement prématuré spontané (APS) basés, soit sur des facteurs de risque (socio-économiques, antécédents), soit sur des informations disponibles en cours de grossesse (toucher vaginal, contractions utérines). Or ces critères sont insuffisants et s'accompagnent d'un nombre important de faux positifs et de faux négatifs. De plus, une grande confusion s'est installée dans cette approche. Certains critères ou systèmes de scores tentent de prédire le risque de menace d'accouchement prématuré (MAP (ou d'AP) dès le début de la grossesse sur la recherche de facteurs qui n'agissent, pour la plupart, probablement qu'indirectement (facteurs socio-économiques par exemple), d'autres tentent d'aider à porter un pronostic du risque d'AP devant une MAP constituée. Or il est clair que dans ces cas le pronostic dépend de l'étiologie de la MAP (permanente ou transitoire, curable ou non) et de la sévérité de celle-ci (importance des modifications cervicales, intensité et

fréquences des contractions utérines et réponse à un éventuel traitement tocolytique). Il serait sans doute intéressant de distinguer parmi les examens paracliniques ceux qui visent à aider au diagnostic étiologique de la MAP (marqueurs dits « étiologiques ») et ceux qui permettraient d'en quantifier la sévérité (marqueurs dits « symptomatiques »).

Depuis quelques années de nouveaux marqueurs du risque d'APS ont été proposés; certains se veulent principalement étiologiques (marqueurs de l'infection), d'autres simplement prédictifs du risque d'accoucher prématurément mais de manière peut-être plus efficace que les marqueurs habituels. Nous nous proposons donc de faire le point sur ces nouveaux marqueurs selon le plan suivant : tout d'abord un rappel des marqueurs classiques utilisés depuis de nombreuses années, puis une présentation de ces nouveaux marqueurs avec les considérations techniques correspondantes ainsi que leur justification physiopathologique. Puis seront discutées leur valeur diagnostique et leur pertinence, d'une part en population générale, et d'autre part dans une population symptomatique à risque élevé (MAP).

I. PRINCIPES MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉVALUATION D'UN TEST DE DÉPISTAGE

I.a. Définition du dépistage et du diagnostic

Le but d'un test diagnostique est d'identifier au sein d'un groupe les sujets malades en vue d'un traitement curatif. Ici, il s'agit de marqueurs utilisés dans une population de MAP et l'on chercherait à diagnostiquer le « vrai » travail prématuré.

Le dépistage est défini comme l'identification, dans une population a priori en bonne santé, de sujets avec une maladie inapparente ou avec un risque élevé de maladie, en vue d'examen complémentaires, d'un suivi plus rapproché et de mesures de prévention. Dans le cas du dépistage de l'AP, il s'agit d'appliquer des marqueurs dans la population générale des femmes enceintes, au moment des consultations prénatales par exemple. La distinction entre test diagnostique et test de dépistage n'est pas toujours évidente et nous les étudierons ici de manière commune. Un certain nombre de conditions doivent être remplies

avant de discuter de l'utilité d'une procédure diagnostique : la pathologie que l'on cherche à éviter doit poser un problème de santé dans la population étudiée; la mesure réalisée par le test doit être fiable (évaluation technique); la valeur diagnostique du test doit être satisfaisante; une intervention efficace préventive ou curative doit exister; l'application de cette intervention dans la population dépistée doit améliorer le pronostic; le traitement et le dépistage doivent être acceptables par la population et applicables c'est-à-dire que le système de soins doit pouvoir prendre en charge le dépistage et les patientes dépistées (118).

Il ne suffit donc pas qu'existe une association significative entre un marqueur et l'accouchement prématuré pour affirmer sa pertinence. Rappelons que la valeur diagnostique d'un test repose sur la réalisation d'un tableau 2×2 permettant le calcul de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). La multiplication du nombre de tests réalisés chez chaque patient, à partir du moment où la positivité d'un seul test suffit à le classer dans la catégorie des « malades », accroît sa sensibilité (moins de faux négatifs) au détriment de sa spécificité (plus de faux positifs). On peut rappeler que la sensibilité et la spécificité ne sont pas mathématiquement dépendantes de la prévalence de la maladie contrairement à la VPP qui augmente et à la VPN qui baisse si la prévalence s'élève. Ces notions sont importantes lorsque l'on discutera de la performance d'un test selon que l'on se trouve dans une population à haut risque avec une prévalence de la maladie élevée ou alors dans une population à bas risque avec une prévalence basse. Pour le clinicien, les valeurs prédictives des tests sont des notions importantes car elles indiquent la probabilité d'être malade (ou indemne) lorsque le test est positif (ou négatif). Cependant, les comparaisons entre études sont quasiment impossibles sur les valeurs prédictives en raison des différences de prévalences. C'est pourquoi, les résultats ne rapportent pas de chiffres des valeurs prédictives. Nous avons choisi d'utiliser un critère qui permet d'associer la valeur intrinsèque du test et son intérêt clinique : le rapport de vraisemblance pour un test positif ou négatif. **Il se définit comme le rapport de la probabilité d'avoir un test positif (ou négatif) parmi les femmes avec un accouchement prématuré sur la probabilité d'avoir un test positif (ou négatif) parmi les femmes sans AP, soit (sensibilité)/(1 - spécificité) pour le rapport de vraisemblance positif et (1 - sensibilité)/(spécificité) pour le rapport de vraisemblance négatif.** Plus le rapport de

vraisemblance + est élevé, plus il est discriminant. Pour le rapport de vraisemblance pour un test négatif, c'est le contraire. Ainsi, on estime (« *gold standard* ») qu'un rapport de vraisemblance + est très efficace s'il est supérieur à 10, modérément efficace entre 5 et 10. Pour le rapport de vraisemblance -, les limites sont inférieures à 0,1 pour être très efficace et entre 0,1 et 0,2 pour une efficacité modérée (72). Cela nous amène à souligner que de nombreux auteurs concluent à une valeur diagnostique intéressante à tort. Khan et al. ont réalisé une revue de toutes les études prospectives sur la prédiction de l'AP par la fibronectine (Ffn) (79). Les conclusions des auteurs concernant la valeur diagnostique de la Ffn étaient en accord avec les « *gold standard* » dans seulement 26 % des cas et 66 % des auteurs surestiment le niveau de la valeur diagnostique de leur test.

Enfin, la seule manière de convaincre un praticien qu'un nouveau marqueur est plus efficace que les marqueurs qu'il utilise habituellement est de réaliser une comparaison de leurs valeurs diagnostiques respectives dans une étude prospective sur les mêmes patientes. Les marqueurs utilisés dans ce type de population devront être simples à réaliser, peu coûteux et reproductibles pour l'ensemble des praticiens d'un pays.

I.b. Populations cibles

L'évaluation des facteurs prédictifs est différente selon le niveau de risque et donc selon le type de population à laquelle on s'adresse : population générale, population à haut risque asymptomatique ou patientes symptomatiques présentant une menace d'accouchement prématuré.

L'objectif dans une population a priori en bonne santé (population générale asymptomatique) est de sélectionner une population à risque élevé avec un minimum de faux positifs, c'est-à-dire avec une spécificité très élevée. L'objectif dans une population symptomatique (MAP) est sensiblement différent. On tentera de privilégier un nombre minimum de faux négatifs afin de ne pas laisser sans soins une patiente à risque élevé et de pouvoir alléger les traitements et la surveillance des sujets « négatifs » qui étaient a priori à risque puisque symptomatiques. Le nombre de faux positifs, bien qu'il soit nécessaire de l'abaisser au maximum, est moins important qu'en population générale car dans le cas d'une patiente présentant une MAP, elle est déjà

« étiquetée » comme à risque d'accoucher prématurément. Enfin, les médecins et les patientes sont plus disposés que dans une population générale à utiliser des examens plus complexes, plus coûteux à condition qu'ils soient plus efficaces.

I.c. Introduction en pratique d'un test qui possède une excellente valeur diagnostique

Si les conditions précitées sont remplies et si la valeur diagnostique du test est bonne, d'autres types d'informations sont nécessaires avant de recommander l'introduction d'un nouvel examen diagnostique dans la pratique quotidienne. Premièrement, savoir sur quels critères cet examen s'intègre aux autres explorations de surveillance de la grossesse (indication, population cible); ainsi, avant d'adopter ce nouveau test diagnostique, il faudra être certain qu'il permet une amélioration du diagnostic (par exemple réduction du nombre des faux positifs et/ou faux négatifs) alors que l'on dispose des informations des tests habituellement effectués (ce type d'analyse est malheureusement rarement réalisé). Deuxièmement, savoir précisément quelle prise en charge appliquer à la suite de l'examen selon que le résultat est normal ou anormal. Enfin, savoir si la réalisation de cet examen entraîne un bénéfice clinique pour la mère ou l'enfant. Concernant le risque périnatal, le bénéfice clinique se jugera sur des indicateurs de santé comme le taux de décès périnataux, le taux de scores d'Apgar bas, le taux de pH néo-natals bas, le taux de transferts, etc. (appelés aussi indicateurs de souffrance fœtale, de morbidité périnatale). Il faudra également vérifier si la réalisation de cet examen entraîne des effets adverses. Par exemple, dans une étude rétrospective sur 16 540 naissances d'enfants non hypotrophes (poids de naissance supérieur au 10^e percentile des courbes de référence), les auteurs ont cherché à connaître les conséquences des faux positifs de l'échographie dans le diagnostic de RCIU (109). Le risque de césarienne avant 37 SA était multiplié par 5,2 (odds ratio ajusté sur facteurs confondants) dans le groupe où un diagnostic erroné de RCIU avait été porté par rapport au groupe où aucun diagnostic de RCIU n'avait été porté. Cet exemple illustre le fait qu'une procédure diagnostique doit toujours être évaluée également de manière pragmatique, c'est-à-dire dans des conditions proches de la pratique habituelle. En effet, ce n'est que dans ce

cadre que l'on pourra juger des conséquences réelles de la réalisation de l'examen (prise en charge à la suite d'un test positif).

II. RAPPEL SUR LES FACTEURS CLASSIQUES UTILISÉS DANS L'IDENTIFICATION DES FEMMES À RISQUE ÉLEVÉ D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

II.a. Facteurs socio-économiques, environnementaux et constitutionnels

Âge maternel

Traditionnellement les adolescentes et les femmes âgées de plus de 35 ans ont un risque augmenté d'accouchement prématuré. Cependant, il n'est pas évident que l'âge soit un facteur indépendant et les résultats des études qui ont ajusté sur les autres facteurs de risque ne retrouvent pas, pour la plupart, d'association entre âge maternel et accouchement prématuré (11, 45). Il semble que seulement certains sous-groupes d'adolescentes ou de femmes âgées soient associés à ce risque.

Origine ethnique

Même après ajustement sur les autres facteurs de risque connus, les femmes noires ont un risque multiplié par 2 d'accoucher prématurément par rapport aux femmes blanches (11, 45, 102). Même si des facteurs socio-économiques et médicaux interviennent probablement (difficilement pris en compte dans les analyses), cette différence pourrait être en partie génétique comme est probablement génétique la différence de durée de gestation d'une semaine environ entre les femmes noires et blanches (102).

Statut marital

Le fait pour une femme de vivre seule est retrouvé de manière unanime par les études comme étant un facteur de risque d'AP (16, 49).

Statut socio-économique

Ce statut est défini de manière variable selon les études sur des critères liés à l'éducation, la profession et à l'environnement familial. De plus, ces critères sont très liés à tous les autres

facteurs démographiques, ethniques ou environnementaux. Il est donc difficile d'isoler des facteurs de risque précis même si le statut de bas niveau socio-économique est presque toujours retrouvé comme associé à l'AP (11, 76, 104).

Facteurs psychosociaux

Là encore ce statut est défini de manière variable selon les études sur des critères liés à l'anxiété, l'attitude de la femme vis-à-vis de sa grossesse, les événements de vie et l'aide sociale. Les résultats des études sont contradictoires, en raison probablement d'une difficulté à mesurer précisément ces critères (11). Une étude récente sur 2593 femmes issues de la population générale retrouve une association entre le stress (mesuré sur une échelle de score) et l'AP, mais l'odds ratio est à 1,16 (25).

Critères liés à la profession

La plupart des études récentes montrent que les femmes qui travaillent ont une réduction du risque d'AP (119, 122). Cependant, même si les résultats des études sont contradictoires, certaines caractéristiques liées à un travail physiquement ou psychologiquement difficile seraient associées à un AP (11, 120-122).

Poids et taille maternels

Bien que certaines études aient retrouvé que les femmes de petite taille et de faible poids avant la grossesse avaient un risque augmenté d'AP, après ajustement aux principaux facteurs de confusion (ethnie, niveau socio-économique etc), l'association paraît beaucoup moins évidente (11, 76). Une étude prospective récente semble cependant montrer que les femmes avec un index pondéral bas (les femmes de race blanche seulement) ont un risque élevé d'AP après une analyse multivariée (45).

La majorité des études retrouvent une association nette entre une faible prise de poids maternelle et un AP (11, 104).

Régime et statut nutritionnel

Il ne semble pas exister de relation entre régime ou déficit en apport calorique et AP. La plupart des études récentes ne retrouvent pas d'association entre anémie et AP. Certaines études ont retrouvé des associations entre l'AP et des carences en fer, en zinc ou en d'autres oligo-éléments; cependant, il existe rarement un ajustement sur les facteurs de confusions majeurs et les essais testant une supplémentation sont les plus souvent négatifs (11).

Tabac

Il existe des arguments solides actuellement pour affirmer que le tabac est associé de manière modérée à l'AP. Plus la consommation est élevée, plus le risque est important (11).

Alcool

Il semble établi que la consommation d'alcool n'entraîne pas de risque d'AP sauf peut-être en cas de consommation très élevée (11, 45, 75, 77).

II.b. Antécédents

Parité et délai court entre deux grossesses

Les études sont très contradictoires sur l'effet de la parité et d'un délai court entre deux grossesses et, à eux seuls, ces critères ne sont pas des facteurs de risque. En revanche, il est probable que l'association est due à d'autres facteurs et que seuls certains sous-groupes de primipares ou de grandes multipares sont à risque élevé d'AP.

Antécédents d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive

Il s'agit des facteurs de risque les plus importants, systématiquement retrouvés dans les études, même après ajustement sur les facteurs de confusions habituels socio-économiques et autres (11, 45, 76, 104). Ce risque augmente avec le nombre d'accidents antérieurs. Il pourrait être en relation avec l'existence d'une béance cervico-isthmique.

Fausse couche spontanée et IVG

Avec un ou deux antécédents, la plupart des études ne retrouvent pas d'association avec l'AP (11, 45). Lorsque le nombre d'accidents atteint 3 et plus, les résultats sont contradictoires. L'hypothèse physiopathologique serait la constitution d'une béance cervico-isthmique d'origine traumatique au moment de la dilatation du col et du curetage.

Exposition in utero au Distilbène®

Le risque d'AP serait multiplié par un facteur allant de 2 à 5 en cas d'exposition in utero au Distilbène®. Cet excès de risque serait lié aux malformations utéro-cervicales et à une béance associée fréquente (11).

Infertilité

Les patientes qui ont obtenu leur grossesse par FIV ont clairement un risque plus élevé d'avoir un AP, même après ajustement sur le nombre de grossesses multiples (11). En revanche, les résultats sont contradictoires concernant une simple infertilité. Les hypothèses sont l'existence de causes à l'infertilité sous-jacentes inconnues qui seraient associées à l'AP. D'autres ont avancé l'hypothèse d'un plus grand interventionnisme médical dans ce groupe de grossesses.

II.c. La surveillance prénatale et les symptômes en cours de grossesse

Accès au système de soins

Il semble établi que les patientes qui n'ont pas ou très peu de surveillance prénatale (peu de consultations, pas de première visite avant la fin du deuxième trimestre) ont un risque augmenté d'AP (15). Cependant, cette association pourrait être liée à d'autres facteurs particulièrement fréquents chez ces patientes (psychosociaux, économiques, etc). Par ailleurs, les programmes d'amélioration de la surveillance prénatale sont contradictoires concernant leur impact sur la prématurité (47).

Les marqueurs cliniques de la surveillance prénatale

Les contractions utérines

L'évaluation du nombre et de l'intensité des contractions utérines mesurées par autopalpation est très décevante et, de plus, elle est très mal corrélée au monitoring (9). L'enregistrement systématique des contractions utérines n'a pas d'intérêt en population générale pour évaluer le risque d'AP (27). Si la valeur prédictive est meilleure en population symptomatique, son intérêt est très limité car la relation significative n'est retrouvée que très tardivement, dans les 24 heures qui précèdent l'AP (69). L'évaluation à l'aide d'un monitoring au domicile est rapportée dans le chapitre II.d.

Les modifications cervicales évaluées par le toucher vaginal

Il est bien établi que les modifications cervicales sont associées à un AP (18, 20, 103). En population générale, l'association entre modifications cervicales et AP est claire avec un risque élevé en cas

de col raccourci ou ouvert entre 24 et 28 SA dans l'étude d'Haguenau (17). Mais il ne faut pas confondre association significative et valeur prédictive; le nombre de faux positifs et de faux négatifs est en fait élevé et rend les conclusions des différentes études contradictoires sur la pertinence de l'examen clinique comme méthode de dépistage (17, 26). Ainsi, le taux de faux positifs est fréquemment situé entre 20 et 60 %, celui des faux négatifs entre 40 et 60 %. Une des raisons principales est le manque de précision et de reproductibilité de cet examen. Enfin, la pratique systématique du toucher vaginal ne semble pas permettre une réduction du nombre d'accouchements prématurés. Ainsi, dans un essai européen randomisé mené sur 5 600 femmes, le taux de prématurité était comparable entre le groupe de femmes ayant eu en moyenne 6 touchers vaginaux pendant leur grossesse et celui des femmes témoins en ayant eu 1 en moyenne (19).

En cas de MAP, le toucher vaginal est le critère principal pour apprécier la sévérité et le pronostic de la MAP. Malheureusement sa valeur prédictive est marquée là encore par un nombre élevé de faux positifs et faux négatifs. Une des conséquences est que de nombreuses patientes sont hospitalisées avec des traitements potentiellement dangereux alors qu'elles n'ont pas de risque véritable. En France, la MAP est la première cause d'hospitalisation maternelle avec 43 % des indications (14). D'un autre côté, de nombreuses patientes à risque élevé ne sont pas hospitalisées et ne bénéficient pas d'une prise en charge qui permettrait de réduire les conséquences de l'AP (prolongement de quelques jours de la grossesse permettant d'administrer des corticoïdes et de transférer éventuellement la patiente dans un centre adapté). Ce marqueur classique a donc été très critiqué ces dernières années par les promoteurs de nouveaux marqueurs semblant plus pertinents. Cependant, il faut rappeler que sa valeur prédictive est loin d'être nulle. Dans une étude récente dans 11 maternités de niveau I au Wisconsin sur les facteurs prédictifs d'AP lorsque la patiente se présente en consultation pour contractions utérines, Hueston retrouve que l'association « rupture prématurée des membranes (RPM) ou un col court » a une sensibilité de 71 % et une spécificité de 98 % sur un accouchement dans les 7 jours (67). Il conclut que ces critères peu coûteux pourraient permettre avec une bonne pertinence de décider de l'hospitalisation, du transfert en niveau III et de l'administration de corticoïdes. En fait lorsque sur la même population qui s'est présentée pour des contractions, il réalise une enquête de

pratique, il retrouve une très mauvaise prise en charge des patientes qui accouchent avant 34 SA avec seulement 33 % des patientes sous corticoïdes et seulement 26 % de patientes mises sous antibiotiques pendant le travail (recommandations américaines pour la prévention de l'infection néo-natale à streptocoque B) (66). On constate dans cet exemple que ce n'est pas le niveau de la valeur prédictive qui est pris en défaut mais la prise en compte du résultat et la prise en charge qui en découle.

Complications médicales de la grossesse

Des métrorragies en cours de grossesse (même au premier trimestre), un placenta praevia, un hématome rétro-placentaire ou encore une infection sont parmi les facteurs de risque importants. Nous sommes ici à la limite entre facteur de risque et étiologie en particulier pour les trois derniers. Il en est de même pour les pathologies maternelles graves (rénales, cardio-pulmonaires, etc.) ou encore pour les grossesses multiples.

II.d. Les programmes de diagnostic précoce d'une MAP

Les scores de risque

L'identification, dès le début de la grossesse, d'un groupe à haut risque d'AP à l'aide de scores a été proposée, il y a déjà de nombreuses années (30, 101, 104). Ces scores utilisent des critères tirés de l'anamnèse, du contexte social, des habitudes de vie de la femme et, pour certains, de symptômes au cours de la grossesse. Malgré l'impression favorable des premières études, la prédictivité de ces scores est faible comme l'ont rapporté un grand nombre d'auteurs (3, 11, 95). Ainsi, les rapports de vraisemblance des études ayant évalué ces scores de risque (en population générale) sont situés entre 1,3 et 8,3 (95). Une des raisons est qu'un grand nombre d'AP surviennent chez des patientes sans facteurs de risque identifiés par les marqueurs habituels (11). En pratique la sensibilité est très souvent inférieure à 50 %, voire à 25 % avec une VPP entre 20 et 40 %; la conséquence directe est que moins d'une femme sur deux qui va accoucher prématurément sera dépistée et qu'une majorité de femmes avec un score de risque élevé va subir un grand nombre d'interventions inutiles et coûteuses (95). Ainsi, Creasy et Guinn rapportent les scores les plus prédictifs, mais ceux-ci identifient moins de 50 % des AP avec une VPP entre 35 et 47 % (30, 54).

Ceci est probablement lié en partie au poids important représenté par l'antécédent d'AP dans tous ces scores alors que près de la moitié des AP surviennent chez des nullipares. Dans l'étude américaine « *The preterm prediction study* », les auteurs ont construit à partir d'une population de 2929 femmes issue de la population générale le meilleur modèle possible basé sur les critères associés à l'AP dans l'étude (96). Après l'analyse de plus de 100 paramètres, les critères retenus dans le modèle étaient l'ethnie, un antécédent d'AP, un index pondéral bas, l'existence de contractions utérines dans les deux dernières semaines, l'existence de métrorragies au cours de la grossesse et un score de Bishop élevé. Malheureusement, ce score n'identifie qu'une minorité de femmes qui vont accoucher prématurément. Les sensibilités sont de 24,2 et 18,2 % avec des valeurs prédictives positives de 28,6 et 33,3 % pour les nullipares et les multipares respectivement (96).

Éducation des femmes et évaluation de l'activité utérine au domicile

Une des explications de l'absence d'efficacité des tocolytiques est l'administration trop tardive de ce traitement dans le processus de travail prématuré. Une des hypothèses est qu'une éducation particulière des femmes au début de la grossesse concernant les facteurs de risques et les symptômes de la MAP pourrait permettre une reconnaissance précoce d'une MAP. L'avantage de ce type d'intervention est qu'il est peu coûteux. Cependant, les essais et les méta-analyses réalisés dans des populations à risque élevé retrouvent une augmentation du nombre de MAP diagnostiquées (sans que l'on sache si elles sont diagnostiquées plus précocement) mais sans effet sur le taux de prématurité et sur la santé périnatale (65).

Une intervention plus lourde consiste à entretenir un contact régulier avec une sage-femme et d'évaluer l'activité utérine au domicile. Il semble que ce type d'intervention permette non seulement de réaliser un diagnostic plus précoce des MAP mais également une réduction du nombre d'AP (24, 28). Cependant les populations étudiées sont à risque élevé et une des critiques principales de ces essais encourageants est que dans le groupe contrôle, une seule information au début de la grossesse était réalisée ce qui n'est pas représentatif de ce qui est réalisé en général pour ces femmes à risque élevé. L'essai le plus intéressant compare sur 2422 femmes trois types d'intervention : « contact hebdomadaire »,

« contact quotidien » et le groupe « contact quotidien + monitoring de l'activité utérine au domicile » ; les auteurs ne retrouvent aucune différence entre les trois groupes sur l'accouchement prématuré mais également sur l'état du col au moment du diagnostic de MAP (34). D'ailleurs la plupart des essais ayant comparé « contacts fréquents avec une sage-femme » et l'activité utérine au domicile ne retrouvent pas de différence (34). Ainsi, la plupart des auteurs estiment que l'action la plus efficace serait le contact régulier avec une sage-femme (47).

Conclusion

De très nombreux facteurs de risque sont associés à l'AP (antécédents obstétricaux, conditions socio-démographiques, facteurs de la grossesse en cours, scores, facteurs nutritionnels, environnementaux, psychologiques, signes cliniques). Cependant, cette association est souvent très faible (hormis un antécédent identique) et l'utilisation de ces critères entraîne un nombre important de faux positifs et de faux négatifs. Ainsi, lorsque l'on analyse les grandes études, la majorité des accouchements prématurés sont retrouvés sans cause ni facteur de risque identifié (11, 47).

III. LES NOUVEAUX MARQUEURS : JUSTIFICATION PHYSIOLOGIQUE ET TECHNIQUES DE MESURE

III.a. Objectifs des nouveaux marqueurs

L'objectif final des marqueurs du risque d'accoucher prématurément n'est pas de prédire ce risque mais de le prévenir. Le tableau I reprend les différents facteurs de risques d'AP connus et les possibilités de prévention éventuelle associées.

En théorie, deux types de prise en charge pourraient être proposés aux patientes à risque élevé. La première est étiologique et pourrait être particulièrement efficace aussi bien en préventif qu'en curatif. Cette prise en charge s'adresserait à des sous-groupes étiologiques bien particuliers qui ne représentent qu'une proportion parfois restreinte de femmes sur l'ensemble des accouchements prématurés. On peut citer le cerclage du col en cas de béance cervico-isthmique, les antibiotiques en cas d'infection infraclinique. Ainsi, une prise en charge étiologique

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Tableau I
Facteurs de risque d'accouchement prématuré
et possibilité de prévention

	relation avec l'accouchement prématuré	possibilité de prévention
facteurs de risque individuels, socio-économiques et comportementaux		
race noire	oui	non
vit seule	oui	non
très bas niveau socio-économique	oui	non
tabac	oui	oui
mauvais suivi prénatal	probable	oui
cocaïne	probable	oui
âge maternel	non	non
prise de poids maternelle	non	oui
alcool	non	oui
caféine	non	oui
emploi avec activité physique	discutée	difficile
faible poids maternel avant la grossesse	discutée	non
petite taille	discutée	non
stress	discutée	difficile
antécédents		
accouchement prématuré	oui	oui si béance
fausse-couche tardive	oui	oui si béance
exposition in utero au distillène	oui	non
malformation utérine et cervicale	oui	non
parité	non	non
intervalle court entre deux dernières grossesses	non	non
antécédents familiaux	discutée	non
facteurs de la grossesse en cours		
FIV	oui	non
anomalies placentaires (placenta praevia)	oui	non
métrorragies	oui	non
grossesse multiple	oui	non (oui si > 3)
infections urogénitales	oui	oui
rapports sexuels en cours de grossesse	non	oui

ne pourra jamais être efficace pour l'ensemble des patientes à risque élevé. Cependant, au sein de chacun de ces sous-groupes,

il s'agit probablement de la méthode la plus efficace pour diminuer le risque d'accoucher prématurément.

La seconde est symptomatique et correspond à la prise en charge symptomatique de la MAP ou du travail prématuré. Dans la quasi-totalité des cas de prématurité spontanée, l'accouchement est précédé par une MAP. En conséquence, quelle que soit l'étiologie de la MAP, nous aurons toujours besoin d'intervenir de manière symptomatique s'il est légitime de prolonger la grossesse. Les essais randomisés sur les programmes de dépistage précoce de la MAP ont montré une augmentation du nombre de diagnostics précoces de MAP et également une réduction du nombre d'AP (24, 28). Cette prise en charge symptomatique a été très critiquée (monitoring des contractions utérines au domicile par une sage-femme, repos, tocolytiques) et, même si elle ne permet pas toujours de réduire le taux d'accouchements prématurés, elle permet d'en réduire les conséquences néo-natales, en particulier dans le cas de la grande prématurité. Il est ainsi démontré que les bêta-mimétiques prolongent la grossesse en moyenne de quelques jours ce qui permet d'administrer des corticoïdes et d'organiser un transfert in utero dans une maternité de niveau III.

Les marqueurs disponibles actuellement ne sont pas étiologiques et leur valeur pronostique sur le risque d'accoucher prématurément (marqueur symptomatique) est insuffisante comme nous l'avons vu précédemment. C'est probablement la raison pour laquelle les traitements institués à la suite de l'utilisation de ces marqueurs sont peu efficaces car appliqués à des patientes à risque peu élevé (nombreux faux positifs) et non appliqués à certaines patientes qui en auraient bénéficié ou qui en bénéficient trop tardivement (nombreux faux négatifs). L'objectif des nouveaux marqueurs est donc double : disposer de marqueurs étiologiques et symptomatiques afin d'être le plus précis et complet possible dans notre prise en charge.

Seule l'évaluation des marqueurs qui ont fait l'objet de recherches sur le plan clinique est présentée ici. Les nombreux marqueurs, en particulier biologiques, qui sont encore au stade de l'hypothèse et de la recherche fondamentale ne seront pas analysés.

III.b. La fibronectine foetale

La fibronectine foetale (FNf) est une glycoprotéine extra-cellulaire localisée au niveau de la decidua et des membranes

foétales. Elle est sécrétée à l'interface materno-foétale par le trophoblaste, couche de tissu formé par les cellules de la paroi externe de l'œuf; elle est ainsi présente dans la membrane qui entoure l'œuf et assurerait l'adhésion du blastocyste au niveau de l'endomètre. Sa présence dans les sécrétions cervico-vaginales, le placenta et le liquide amniotique est normale jusqu'à 20 SA (88). Après 22 SA, les membranes fusionnent et, normalement, la FNf n'est plus libérée dans les sécrétions vaginales sauf en cas de rupture des membranes où elle est très fréquemment retrouvée, au point que certains l'ont proposée comme test diagnostique de rupture. À la fin de la grossesse, la molécule subit une glycosylation qui lui fait perdre ses propriétés adhésives. À partir de 38 SA, elle cesse progressivement de jouer son rôle de ciment entre les membranes et la paroi utérine. Deux mécanismes peuvent expliquer la présence de FNf dans les sécrétions vaginales en cas de MAP. D'une part, la séparation du chorion de la caduque du segment inférieur permettrait la libération de la molécule. D'autre part, la FNf pourrait être libérée dans le canal cervical en réponse à une inflammation du chorion (avec la protéolyse qui l'accompagne). Ainsi, de nombreux auteurs ont retrouvé une relation entre FNf + et la présence d'une vaginose bactérienne (48). Après ajustement sur un grand nombre de facteurs de confusion, dont la vaginose bactérienne, le risque de chorioamniotite et d'infection néo-natale est de respectivement 16,3 et 6,3 en cas de FNf + (48). Les mécanismes entre fibronectine, infection et AP ne sont cependant pas encore totalement élucidés. Ainsi, dans une étude récente très bien menée, des auteurs retrouvent une relation entre vaginose bactérienne et FNf + seulement chez les femmes qui fument (106). D'autres encore (Suède) ne retrouvent aucune relation entre FNf + et vaginose bactérienne (41).

La mesure est réalisée à l'aide d'un anticorps spécifique (FDC-6) et le seuil de 50 ng/ml semble être le plus pertinent. Il faut s'assurer de l'absence de rapports sexuels non protégés dans les dernières 24 heures en raison des faux positifs que cela entraîne. La technique a été décrite dans les premières études avec l'aide d'un spéculum pour permettre le prélèvement au niveau du cul-de-sac postérieur ou au niveau de l'orifice externe du col. Il semble que le prélèvement au niveau des sécrétions vaginales soit suffisant et même, pour certains, plus pertinent sur le risque d'AP que celui réalisé au niveau du col (29, 61, 89). Enfin, certains épitopes de la FNf pourraient avoir une meilleure

spécificité sur le travail prématuré par rapport au FDC-6. Cependant, actuellement les données rapportées n'ont pas mis en évidence de supériorité du dosage de ces formes biochimiques particulières de fibronectine (29).

L'inconvénient est qu'il faut plusieurs heures avant d'obtenir le résultat de ce test. C'est pourquoi quelques études ont évalué un test rapide au lit de la patiente, sans l'utilisation de spéculum pour certaines ; l'objectif était surtout de le comparer au test quantitatif, rarement d'évaluer sa valeur prédictive sur l'AP (23, 100, 105). Les résultats de ces études montrent une bonne corrélation entre la valeur donnée en laboratoire et le test qualitatif ; cependant il semble qu'il existe un certain nombre de faux positifs et de faux négatifs dus à la difficulté d'évaluer le résultat colorimétrique lorsqu'il est limite.

III.c. L'échographie du col

Intérêt théorique par rapport au toucher vaginal

Le nombre de faux positifs et de faux négatifs élevé du toucher vaginal ne démontre pas que les modifications cervicales n'interviennent pas de manière précoce et prépondérante dans le mécanisme du travail prématuré. Le toucher vaginal, qui est l'examen de référence, est réputé depuis longtemps pour avoir une mauvaise reproductibilité intra et inter observateur, même si l'évaluation de cette reproductibilité a été très rarement réalisée (44). Depuis quelques années, un autre moyen d'apprécier les modifications cervicales, l'échographie du col par voie endovaginale, a été abondamment étudié. Par opposition au toucher vaginal, les intérêts théoriques de l'exploration du col par échographie endovaginale sont une bonne reproductibilité, une meilleure précision et une meilleure objectivité de la mesure. De plus cette technique permet l'évaluation totale de la longueur du col, en particulier la portion supra vaginale, non explorable par le toucher vaginal, qui représenterait près de 50 % de la longueur totale du col (124, 125). L'examen clinique, contrairement à l'échographie, ne pourrait détecter de manière précise un raccourcissement du col qu'en dessous de 30 mm (124). Pour un même effacement clinique de 50 %, l'échographie est plus précise puisqu'elle retrouve des longueurs allant de 6 à 34 mm, et pour un effacement de 30 %, des longueurs allant de 8 à 60 mm (33, 70, 125). De plus elle permet l'étude de la « morphologie » de l'orifice

interne, pas toujours explorable ou exploré pendant le toucher vaginal (124, 125). Il a été montré que le toucher vaginal ne mettait en évidence que 40 % des cas d'orifice interne dilaté à l'échographie (124).

Technique de mesure

La technique de mesure est maintenant standardisée par voie endovaginale, vessie vide pour éviter un allongement du col et une fermeture de l'orifice interne. La technique est réalisable dans près de 100 % des cas (123, 125). La variabilité intra et inter observateur est inférieure à 10 % (50). Dans une étude prospective récente sur 43 patientes, la mesure entre deux examinateurs est concordante à 1 mm près dans 74 % des cas (coefficient de corrélation = 0,53) avec l'échographie versus 35 % des cas avec le toucher vaginal (coefficient de corrélation = 0,10) (44). Finalement, la concordance était également meilleure avec l'échographie qu'avec le toucher vaginal à ± 4 mm ou à ± 10 mm.

Après avoir posé la sonde sur le col (la lèvre antérieure du col le plus souvent), on repère en coupe sagittale l'orifice interne, le canal cervical et l'orifice externe. Après avoir reconnu tous ces critères grâce à une pression suffisante sur le col, il est nécessaire de retirer légèrement la sonde afin de ne pas trop appuyer sur le col ce qui « allongerait » artificiellement la longueur du col. Deux mesures au moins doivent être réalisées et, concernant la longueur du canal cervical, c'est la mesure la plus petite qui doit être retenue. Les fréquences des sondes sont situées entre 5 et 7 MHz. Certains proposent également une évaluation « active » qui consiste à solliciter l'orifice interne en exerçant à l'aide de la main une pression modérée sur le fond utérin pendant 15 à 30 secondes (55). Enfin, il n'a pas été rapporté de complications à l'utilisation de l'échographie par voie endovaginale; en particulier, une étude randomisée semble montrer qu'il n'existe aucune conséquence infectieuse maternelle ou périnatale chez des patientes présentant une RPM, mais l'effectif de cette étude est faible ($n = 92$) (21). On sait que la pratique du toucher vaginal en cas de RPM semble augmenter ces complications infectieuses et ainsi raccourcir la durée de gestation (85). Certains ont déjà décidé de « remplacer » le toucher vaginal en cas de RPM par l'échographie du col. Il faut se rappeler qu'il n'existe pas de données comparatives sur ce sujet entre les deux examens et que l'on ne peut pas conclure et recommander l'échographie sur une seule étude, de surcroît non comparative et portant sur peu de sujets.

Les recommandations issues des données sont de ne pratiquer un toucher vaginal qu'en cas de suspicion de début de travail.

La voie abdominale a été abandonnée en raison des difficultés à obtenir une image interprétable dans certains cas (présentation très basse, parties molles gênant le passage des ultrasons) et compte tenu de la distance existant entre la sonde et le col (entraînant l'utilisation de fréquences basses avec une moins bonne résolution). La réplétion variable de la vessie entraîne également des difficultés d'interprétation sur la longueur cervicale (4, 62). Les mesures de longueur réalisées par voie abdominale sont en moyenne plus élevées de 5,2 mm par rapport à la voie endovaginale (4). Une autre technique est en cours d'évaluation, la voie transpérinéale à l'aide d'une sonde de 5 MHz. Il semble que la concordance entre les deux voies, transpérinéale et transvaginale soit excellente (coefficient de corrélation = 96 %) dans une étude sur 206 patientes (82).

Résultats normaux et pathologiques

La longueur du col utérin est mesurée de l'orifice interne fermé à l'orifice externe. Un col normal est fermé sur toute sa longueur (figure 1). En cas de dilatation de l'orifice interne, la hauteur de cette dilatation est notée. La présence d'une protrusion des membranes (en V ou en U) est définie par une dilatation de l'orifice interne avec sacculature de la poche des eaux dont la profondeur peut être mesurée (figure 2). Certains pensent qu'en dessous de 3 ou 6 mm de profondeur le terme de protrusion des membranes (« *funnel* » en anglais) ne doit pas être employé. Ainsi, il n'existe pas de seuil universel pour déterminer si une valeur est pathologique, que cela soit pour la longueur cervicale, la dilatation de l'orifice interne ou pour la profondeur de la protrusion. Chaque auteur a réalisé une courbe ROC afin de déterminer la valeur qui minimise le plus les faux positifs et les faux négatifs dans son étude. La conséquence est que les seuils déterminés par les différents auteurs sont très variables et dépendent essentiellement de la population étudiée et de la prévalence de l'AP. En fait, le critère « longueur du col » est une variable continue et il n'existe pas un seuil particulier comme l'a bien montré Iams sur près de 3 000 patientes (68). Plus le col se raccourcit, plus le risque d'accoucher prématurément s'élève et ce même pour des longueurs élevées : risque de 3,8 au-dessous de 30 mm, de 2,4 au-dessous de 35 mm et de 1,98 au-dessous de 40 mm qui est pourtant une valeur dite normale (68).

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Figure 1

Échographie endovaginale :
coupe sagittale d'un col normal

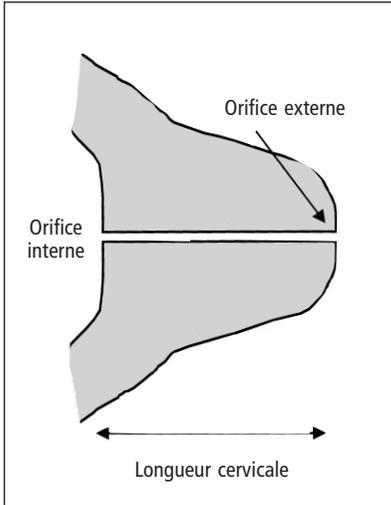
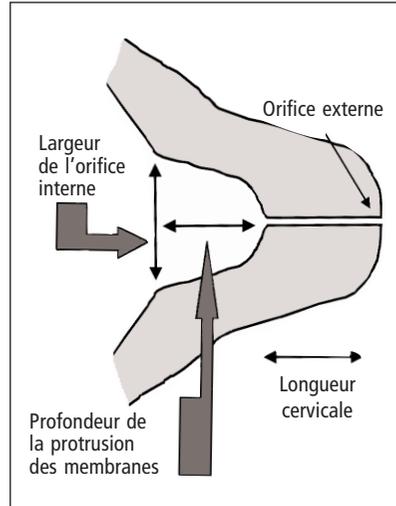


Figure 2

Échographie endovaginale :
coupe sagittale d'un col court
avec protrusion des membranes



Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte des variations physiologiques de la longueur du col. Celle-ci diminue légèrement au cours de la grossesse et il existe des variations selon l'origine ethnique et le niveau socio-économique (31, 83, 124). Les résultats selon la parité et l'existence d'une grossesse gémellaire sont contradictoires selon les études (83, 124).

Enfin, comme d'habitude, les premières études sur une nouvelle technique sont toujours très enthousiastes et optimistes. La technique est présentée en général comme très simple, très reproductible. Une étude récente vient rappeler les cliniciens à une certaine prudence quant à l'interprétation des mesures (133). Ces auteurs dans une étude prospective soigneuse visant à évaluer la technique de mesure retrouvent des difficultés d'interprétation dans 27 % des cas.

III.d. La recherche de nouveaux marqueurs de l'infection

Infection et prématurité

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'infection dans la survenue d'un accouchement prématuré (51). Celle-ci interviendrait directement ou indirectement dans 40 à 60 % des accouchements prématurés (51). La part de l'infection serait d'autant plus importante que le terme est précoce; ainsi, 80 % des accouchements avant 30 SA seraient associés à une chorioamniotite histologique (99). C'est de plus dans ces cas d'accouchement prématuré associés à une infection que l'on observe des cas de leucomalacies périventriculaires néo-natales avec séquelles neurologiques (10). Les principaux mécanismes avancés de l'accouchement prématuré causé par l'infection sont d'une part une atteinte de l'intégrité des membranes entraînant une rupture (par inflammation mais aussi par l'action de protéases), et d'autre part une libération de prostaglandines en particulier E2 par les phospholipases bactériennes.

Les germes associés de manière formelle à l'accouchement prématuré sont le streptocoque B, le gonocoque, le tréponème pâle, les *bacteroïdes* et le *gardnerella vaginalis* avec de grandes différences de fréquence selon les études et les populations d'origine (40). Les résultats sont plus contradictoires concernant *escherichia coli*, *trichomonas vaginalis*, *ureaplasma urealyticum*, *mycoplasma hominis* et *chlamydia trachomatis* où la relation entre ces germes et un accouchement prématuré n'est pas retrouvée par tous les auteurs (40). Ces micro-organismes (*ureaplasma urealyticum*, *mycoplasma hominis*, *bacteroïdes* et *gardnerella*) peu virulents peuvent exister de manière asymptomatique pendant longtemps dans les sécrétions cervico-vaginales mais également au niveau des membranes fœtales puisque ce sont ces germes que l'on retrouve préférentiellement en cas de chorioamniotite histologique (40).

Marqueurs classiques de l'infection et justification de disposer de marqueurs de l'infection pertinents

Les marqueurs habituels de l'infection en anténatal sont peu pertinents pour prédire une infection infraclinique en particulier le prélèvement vaginal classique, la prise de la température maternelle, le nombre de globules blancs dans le plasma ou la CRP. La possibilité de disposer d'un facteur prédictif pertinent

d'infection infraclinique chez les patientes présentant une MAP pourrait être déterminante pour prévenir un accouchement prématuré dans ce groupe de patientes. En effet, nous aurions alors à notre disposition une intervention potentiellement efficace avec les antibiotiques. Des essais d'interventions ont déjà été réalisés sur des populations avec MAP à membranes intactes, mais les résultats sont contradictoires (2). Les raisons pouvant expliquer l'absence d'effet des antibiotiques dans certains essais sont multiples : les effectifs sont trop faibles pour observer un effet ; les antibiotiques utilisés ne sont pas toujours les plus adaptés ; les antibiotiques sont donnés trop tardivement dans le processus infectieux qui conduit à l'accouchement prématuré. Mais l'argument le plus important est que trop peu de cas de MAP sont d'origine infectieuse dans la population étudiée qui n'a pas été sélectionnée à partir de marqueurs de l'infection mais sur des modifications cervicales. Ces arguments, loin d'écarter la possibilité de donner des antibiotiques en cas de MAP, renforcent l'importance de disposer d'un marqueur pertinent de l'infection infraclinique. Celui-ci pourrait nous permettre de mieux sélectionner la population cible, d'intervenir plus efficacement et plus précocement. Depuis quelques années, de nouveaux moyens dans le but de diagnostiquer une infection infraclinique ont été étudiés.

La vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est définie par un déséquilibre de la flore vaginale normale avec le remplacement des lactobacilles normalement prédominants par des bactéries anaérobies, principalement *gardnerella vaginalis*, *mycoplasma hominis*, *bacteroides spp.* Le diagnostic repose sur le calcul d'un score à partir d'un certain nombre de critères : la mise en évidence d'une odeur de poisson caractéristique après mélange à une solution de potasse (test à la potasse positif) ; un pH vaginal supérieur à 4,5 ; la mise en évidence de « *clue cells* » correspondant à des cellules épithéliales revêtues de nombreux coccobacilles (*gardnerella vaginalis*, *mobiluncus*) ; une flore mixte abondante, incluant *gardnerella vaginalis* et les espèces anaérobies. La fréquence de la vaginose bactérienne est très variable dans les séries rapportées. Il est probable que ces variations sont principalement liées à la population étudiée : pays de l'étude, ethnies, niveau socio-économique et niveau de risque d'AP d'origine infectieuse. Les autres facteurs de variation sont le terme du prélèvement et la définition utilisée. La fréquence rapportée en population géné-

rale est généralement comprise entre 18 et 28 % (81, 90, 106). Une étude récente en Belgique rapporte une fréquence de 12 % au premier trimestre (32). Une autre réalisée en Suède sur des grossesses gémellaires retrouve 10 % de résultats positifs (130).

Peu de chiffres ont été rapportés dans des populations à risque élevé. Dans une population de 63 MAP, des Suédois retrouvent une fréquence de 10 % (41); dans notre série préliminaire à la maternité Port-Royal, sur 387 MAP, 13,2 % des patientes présentaient une vaginose bactérienne.

La vaginose bactérienne est associée à l'accouchement prématuré, à la rupture prématurée des membranes, à la chorioamnionite histologique ou clinique, à une culture bactériologique positive dans le liquide amniotique et à une production élevée de cytokines dans le liquide amniotique (63, 80). Le risque d'AP dans la population générale en cas de vaginose bactérienne serait multiplié par un facteur d'au moins deux (63). Bien que les études soient contradictoires, certains auteurs ont rapporté une réduction du nombre d'AP en cas d'administration d'antibiotiques lorsqu'une vaginose bactérienne est présente (59, 92, 93). La vaginose bactérienne serait une cause d'AP seulement dans certaines populations comme par exemple les femmes qui ont un antécédent d'AP, par l'intermédiaire peut-être d'une susceptibilité différente à déclencher la cascade impliquant les cytokines et les prostaglandines (92). D'ailleurs un certain nombre d'études récentes retrouvent une association entre vaginose bactérienne et cytokines (91).

Les cytokines

Bases physiopathologiques

Les cytokines sont des médiateurs glycoprotéiques impliqués dans la réaction inflammatoire. Elles agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires qui sont également des glycoprotéines. Leur production est fonction de multiples conditions, physiologiques ou pathologiques. Elles résultent principalement de l'activation des macrophages mais aussi des cellules endothéliales, des fibroblastes, des cellules mésangiales. Elles jouent un rôle important dans le mécanisme de la parturition particulièrement en cas d'infection. Le déclenchement du travail en cas d'infection est dû à l'activation des macrophages déciduaux et fœtaux par les toxines bactériennes; à leur tour ces macrophages sont stimulés par les cytokines et sécrètent des prostaglandines. Il a été également démontré que certaines cytokines

stimulent directement la production de prostaglandines (PGE2 et PGF2) mais aussi d'acide arachidonique et d'endothéline (utérotro- nique) dans les cellules déciduales et myométriales (97). Il est à noter que d'autres cytokines sont des inhibiteurs de la parturition. Enfin, il est possible que certaines cytokines, en augmentant la production de plasmine (protéase), entraînent une dégradation des cellules amniochoriales aboutissant à une RPM (58). L'effet des infections intra-utérines sur la production de prostaglandines est modulé par la nature de l'infection, la concentration de toxines bactériennes et la réponse individuelle de l'organisme (58). La variation des concentrations de cytokines dans les différents milieux (sang, placenta, liquide amniotique, etc.) est une variable difficile à maîtriser. La technique actuelle de mesure est représentée par des immunodosages (*Enzyme-linked immunosorbent assay* ou ELISA) qui mesurent la quantité totale de cytokines liées ou non aux récepteurs sans distinguer une activité peut-être différente entre les deux formes (58). Certaines cytokines sont élevées dans certains milieux et pas dans d'autres pour une même pathologie, ce qui doit nous rendre très prudents dans l'interprétation des résultats. Ainsi, il semble que, dans le cas de l'AP, les cyto- kines n'interviennent pas seulement en cas d'infection mais pourraient avoir un rôle dans le déclenchement du travail préma- turé sans infection (126). Enfin, il était admis que le déclenchement du travail en cas d'infection était issu d'une cas- cade inflammatoire à point de départ maternel (38, 113). Une autre hypothèse ferait intervenir un point de départ inflamma- toire fœtal appelé « syndrome inflammatoire fœtal ». Ce syndrome, défini par une élévation des concentrations sériques fœtales en IL-6, pourrait être associé à l'AP sans signes inflam- matoires maternels (112).

Cytokines, accouchement prématuré et infection

Actuellement, il n'existe pas d'études prospectives dans une population de MAP (et encore moins dans une population géné- rale) ayant évalué en pratique (c'est-à-dire dans plusieurs centres) la valeur prédictive des cytokines sur l'AP et l'infection. Les études rapportées sont des études à faibles effectifs réalisées dans un seul centre avec une équipe spécialement formée pour le protocole d'étude, ce qui rend impossible toute conclusion sur la reproductibilité de la méthode. Par ailleurs, dans la grande majo- rité des cas, les résultats rapportent des associations significatives et non les critères habituels caractérisant la valeur

prédictive d'un test, ou alors les effectifs sont tellement faibles que la signification des sensibilité, spécificité et des valeurs prédictives est ininterprétable. Nous présentons ici les principaux résultats de ces études.

Il est établi qu'une élévation des concentrations en cytokines dans le sang maternel, le placenta et le liquide amniotique est associée à une invasion microbienne, une chorioamniotite clinique ou histologique (37, 51, 64, 126, 128, 131). Les cytokines impliquées dans le déclenchement du travail prématuré sont des cytokines pro-inflammatoires : l'interleukine 6 (IL-6), l'IL-1 β , le *Tumor Necrosis Factor* α (TNF α) et l'interleukine 8 (IL-8). L'IL-6 a été particulièrement étudiée comme marqueur d'une infection infraclinique en cas de MAP.

Les premières études sur du liquide amniotique prélevé par amniocentèse ont montré une association nette entre l'augmentation d'IL-6 et la présence de germes d'une part, et un accouchement prématuré d'autre part (51, 64). Par ailleurs, seulement 15 à 55 % des femmes qui présentent une culture positive auront une infection, ce qui semble montrer que la seule présence d'un micro-organisme n'est pas suffisante pour entraîner une chorioamniotite (53). Greci et al. ont ainsi montré que la concentration d'IL-6 dans le liquide amniotique était plus prédictive sur le délai d'accouchement que la culture bactérienne qui est peu sensible (53).

L'amniocentèse étant une méthode invasive, des études plus récentes ont étudié la présence d'IL-6 au niveau des sécrétions cervico-vaginales afin de proposer une méthode reproductible et non invasive. Des associations entre d'une part une concentration élevée de cytokines dans les sécrétions vaginales et d'autre part une culture positive dans le liquide amniotique, une concentration élevée de cytokines dans le liquide amniotique et un AP ont été rapportées (87, 110). Certains auteurs retrouvent même une pertinence comparable à celle de la fibronectine sur le délai d'accouchement avec comme avantage une meilleure prédiction de l'infection (71, 111). Cependant, ces dosages dans les sécrétions vaginales se heurtent à des problèmes techniques de reproductibilité et ne semblent pas pouvoir être actuellement utilisés en pratique clinique. Par ailleurs, ces études sont réalisées sur de petits effectifs avec un nombre de faux positifs et de faux négatifs élevé.

Enfin, des données récentes sont venues renforcer l'intérêt potentiel du dosage des cytokines en cas de MAP. Yoon et al. ont étudié les concentrations d'IL-6 et d'IL-1 β dans le liquide amnio-

tique chez 94 patientes ayant accouché avant 35 SA (en moyenne vers 32 SA); ils retrouvent après ajustement sur le poids de naissance et le terme d'accouchement une relation significative entre ces concentrations avant accouchement et les enfants à risque de leucomalacie et d'infirmité motrice cérébrale (132). Une autre hypothèse est qu'en cas de MAP, il puisse exister un syndrome inflammatoire fœtal sans infection maternelle (52). Les fœtus porteurs de ce syndrome, mis en évidence par des concentrations fœtales élevées en IL-6, auraient des complications néo-natales plus sévères que les fœtus nés prématurément sans ce syndrome. Ces données, qui méritent bien sûr d'être confirmées, peuvent avoir une importance capitale en pratique. Des stratégies visant à prévenir une infection (par des antibiotiques) ou à extraire les enfants avant les conséquences de cette infection (le moment où l'on observe ces taux élevés de cytokines est peut-être beaucoup trop tardif pour espérer éviter la constitution des lésions neurologiques) pourraient s'avérer capitales en termes de santé puisque l'on pourrait enfin agir sur l'issue la plus préoccupante de la prématurité, la morbidité neurologique à long terme.

En conclusion, l'étude des cytokines est potentiellement très intéressante; cependant, il reste de nombreuses questions (technique de mesure, site de mesure, valeur diagnostique réelle) et aucune attitude clinique en fonction des résultats n'a été évaluée. Ces mesures restent donc du domaine de la recherche. On peut souligner que les cytokines ne pourront avoir un intérêt en pratique courante que si la mesure est simple, reproductible avec un résultat rapide et si la connaissance du résultat modifie les conséquences de la MAP par rapport aux examens disponibles actuellement.

Autres marqueurs de l'infection en cours d'évaluation

Un certain nombre de marqueurs de l'infection ont été recherchés dans le liquide amniotique. Une culture bactérienne est positive chez 10 % des patientes présentant une MAP et 30 % présentant une RPM (86, 114-116). Mais la culture présente beaucoup trop de faux négatifs et également de faux positifs sur l'infection materno-fœtale. Par ailleurs, le résultat nécessite un délai de 24 à 48 heures, ce qui rend cet examen peu intéressant pour prendre des décisions rapides. C'est pourquoi des critères plus sensibles et avec un résultat rapide ont été développés. En dehors de concentrations élevées de cytokines, il s'agit de la baisse de la glycémie, de la coloration Gram, de l'élévation de

la LDH, du compte de leucocytes ou de la recherche d'enzymes leucocytaires (estérase) (115). Cependant, il semble que ces critères soient moins pertinents (plus de faux positifs et de faux négatifs) que la mesure des cytokines (53, 116).

III.e. Autres marqueurs biochimiques

Estriol salivaire et sérique

L'estriol apparaît dès 9 SA et sa concentration plasmatique augmente tout au long de la grossesse (60). On sait que les estrogènes jouent un rôle direct sur la contractilité myométriale, modulent l'excitabilité de la cellule myométriale et augmentent la sensibilité utérine à l'ocytocine (39, 94). Trois à cinq semaines avant le début du travail, un pic d'estriol plasmatique et salivaire est retrouvé aussi bien pour les accouchements à terme que pour les accouchements prématurés (94). Le fait que l'estriol maternel provienne de précurseurs fœtaux renforce l'hypothèse du rôle prépondérant du fœtus dans le déclenchement de la parturition. Ainsi, il serait possible que le fœtus « réponde » en cas de stress ou de « *signals* » et initie un processus qui aboutirait à un AP quelques semaines plus tard.

Par ailleurs, la concentration en estriol dans la salive reflète très précisément la concentration d'estriol libre plasmatique (84). Les avantages de la salive sont une facilité de recueil, la non invasivité du recueil, la stabilité de la concentration pendant le transport et une technique de mesure fiable et reproductible (*immuno-assay*) (60). McGregor et al. ont rapporté une étude prospective où était réalisée chaque semaine à partir de 22 SA une mesure de l'estriol salivaire sur 241 femmes enceintes (94). Le critère de jugement était un AP spontané avant 35 SA précédé d'une MAP sans RPM (prévalence 9,5 %). En prenant comme seuil 2,3 ng/ml, les auteurs retrouvaient une sensibilité à 71 % et une spécificité à 77 % (Rapport de vraisemblance positif à 3,1). Récemment, la même équipe a montré que l'utilisation de ce test était plus discriminante que l'utilisation d'un score clinique, le score de Creasy (30, 60). Les auteurs concluent que ce nouveau test pourrait avoir un intérêt parmi les populations à risque élevé asymptomatique pour déterminer de manière précise quelles sont les femmes réellement à risque d'AP.

L'utilisation de ce nouveau marqueur ne doit bien sûr se faire que lors de protocoles de recherches. D'autres études sont

bien sûr nécessaires d'autant que les seules données disponibles prospectives sur l'AP viennent d'une seule équipe.

CRH sérique (corticotropin-releasing hormone)

La CRH pourrait intervenir dans le travail prématuré. On sait qu'elle peut agir comme un facteur paracrine en augmentant la production de prostaglandines. Les premières études ont montré une association entre un taux élevé de CRH et un accouchement prématuré (129). Cependant, des études plus récentes ne semblent pas aussi convaincantes et il faudra attendre des études prospectives avec une technique de mesure précise et reproductible avant de pouvoir discuter de son utilisation en pratique (12).

Autres marqueurs sériques

De nombreux marqueurs sériques ont été rapportés. En général, les auteurs retrouvent une association significative entre ces marqueurs et un AP dans des études réalisées sur de faibles effectifs. Il faudra bien sûr attendre des études plus convaincantes avant de pouvoir discuter de l'intérêt de ces marqueurs. Les marqueurs rapportés sont la collagénase sérique maternelle, la ferritine sérique, la phosphatase alcaline placentaire (35, 127).

Autres marqueurs mesurés dans les sécrétions cervico-vaginales

Comme pour la fibronectine, l'étude de toute substance issue de l'activité protéolytique et de la dégradation de la matrice extra-cellulaire de la zone chorio-déciduale du col paraît intéressante. C'est pourquoi un certain nombre de substances ont été étudiées. Hormis l'interleukine 6 déjà discutée, il s'agit principalement de l'élastase- α -1-antiprotéase granulocytaire, de la prolactine ou encore de la sialidase (7, 74, 78). Récemment, une association significative entre l'AP et une concentration élevée en β -hCG dans les sécrétions cervico-vaginales a été signalée (13). Tous ces premiers résultats appellent bien sûr une confirmation par d'autres études comportant des effectifs plus importants.

IV. LES NOUVEAUX MARQUEURS : RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES PROSPECTIVES

IV.a. La fibronectine foétale

De nombreuses études évaluant la valeur prédictive de la FNf sur l'AP dans une population de MAP ont été rapportées. Il est difficile de comparer les résultats en raison des différences portant sur la population d'étude, le protocole et la qualité méthodologique. Deux méta-analyses très bien réalisées ont été publiées ces deux dernières années et les résultats présentés ici sont principalement issus de leurs données (22, 36). La méthodologie des études retenues a été évaluée de manière très rigoureuse principalement concernant les biais de sélection, le double aveugle par rapport au résultat du test, la précision de la détermination du terme. La période d'inclusion était comprise en général entre 24 et 34 SA, le test utilisé était un test quantitatif avec un seuil de positivité à 50 ng/ml. Deux grands types de populations ont été étudiés : la population générale asymptomatique et une population à risque élevé.

Résultats en population à risque élevé (MAP)

La population d'étude était une population de MAP; pour évaluer le niveau de risque de la population considérée, la prévalence de l'AP a été indiquée dans le tableau II.

La revue des études publiées confirme qu'il existe une association nette entre FNf positive et AP avec des sensibilité et spécificité très intéressantes. Les rapports de vraisemblance sont également élevés mais rarement supérieurs à 5. Un test négatif possède par ailleurs une bonne valeur prédictive. Ces données sont comparables à nos résultats sur une population de 190 MAP; nous retrouvons sur un AP \leq 34 SA une sensibilité à 61 % et une spécificité à 80 % correspondant à des rapports de vraisemblance supérieurs à ce que l'on retrouve avec le score de Bishop. Le fait de multiplier les tests au cours de la grossesse n'améliore pas la performance du test comme le montre la deuxième partie du tableau.

Joffe et al. ont rapporté dans une étude avant-après (1800 femmes dans chaque période d'étude) l'impact de l'utilisation de la FNf en cas de MAP (73). La connaissance du résultat permet

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Tableau II

Caractéristiques des études et performance de la FNf sur le risque d'accoucher avant 37 SA dans une population à risque élevé (MAP en général)

auteurs (année)	% AP	nb	sen	spe	RV test +	RV test –
test unique						
Lockwood (1991)	51,3	117	82	82	4,7	0,2
Morrison (1993)	35,7	28	90	72	3,2	0,1
Inglis (1994)	23,7	38	78	72	4,8	0,6
Iams (1995)	23,4	192	60	76	3,1	0,7
Irion (1995)	34,0	64	68	74	2,6	0,4
Calda (1995)	25,0	84	90	79	4,4	0,1
Bartnicki (1996)	35,7	112	68	90	6,9	0,4
Rozenberg (1997)	26,3	76	70	70	2,3	0,4
Malak (1996)	19,1	141	63	96	14,4	0,4
Rizzo (1996)	43,5	108	88	74	3,2	0,2
Langer (1996)	29,5	61	56	81	3,0	0,6
Peaceman (1996)	19,2	725	44	86	3,2	0,7
O'Brien (1995)	67,0	49	67	81	3,6	0,4
Grandi (1996)	31,0	26	50	50	1,0	1,0
RV global ajusté* (Chien 1997)					4,6 [3,5-6,1]	0,5 [0,4-0,6]
RV global ajusté (Faron 1998)					3,5 [2,6-4,6]	0,4 [0,3-0,5]
étude Port-Royal ** (1998)	27,9	190	61	80	3,1	0,5
test multiple						
Leeson (1996)	40,0	40	38	88	3,0	0,7
Tolino (1996)	48,5	68	91	69	2,9	0,1
Vercoustre (1996)	20,9	86	78	68	2,4	0,3
Vial (1994)	63,8	47	80	71	2,7	0,3
Krems (1995)	38,5	26	50	88	4,0	0,6
RV global ajusté (Faron 1998)					2,7 [2,1-3,6]	0,4 [0,2-0,7]
<p>AP = accouchement avant 37 SA; nb = nombre total de patientes incluses dans l'étude; sen = sensibilité; spe = spécificité; RV + = rapport de vraisemblance pour un test positif; RV – = rapport de vraisemblance pour un test négatif;</p> <p>* les RV ajustés sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95 %. Chien prend en compte 7 études et Faron 12 études.</p> <p>** les sensibilité et spécificité ont été calculées pour un AP ≤ 34 SA.</p>						

une réduction du nombre d'hospitalisations, de la durée d'hospitalisation et du nombre de prescriptions de tocolytiques. Le bénéfice en termes de coût s'élève à 486 000 dollars sur l'année. Les auteurs assurent par ailleurs qu'ils n'ont pas retrouvé de conséquences sur le nombre d'AP et la morbidité néo-natale. Cependant, l'effectif nécessaire pour mettre en évidence des différences sur ces indicateurs est largement supérieur à celui de cette étude qui d'ailleurs retrouve un taux d'accouchements avant 35 SA de 2,1 % pendant la période sans FNf versus 2,8 % avec (73). On peut calculer qu'il faut disposer de 4 000 femmes dans chaque groupe si on veut pouvoir mettre en évidence une augmentation de 2 à 3 % du nombre d'accouchements avant 35 SA liée aux faux négatifs de la FNf. Par ailleurs, la sensibilité de la FNf n'est que de 23 % et la VPN de 83,6 %; c'est-à-dire que l'obstétricien est amené à considérer à tort sans risque 16 % des patientes qui ont une FNf -. Même s'il semble bien que ce marqueur ait une bonne valeur prédictive, avant de conclure définitivement sur son apport, on constate qu'il est nécessaire de disposer d'effectifs plus importants et d'études contrôlées randomisées sur l'utilisation du test.

Résultats en population à bas risque

Nous présentons comme dans le cas des populations à risque élevé les résultats des deux méta-analyses publiées récemment et qui sont présentées dans le paragraphe précédent (22, 36). La période d'inclusion était également comprise en général entre 24 et 34 SA. Les résultats rapportés dans le tableau III montrent une bonne valeur prédictive avec des rapports de vraisemblance comparables à ce que l'on retrouve dans les populations de MAP. Un point important est que la valeur prédictive semble surtout intéressante pour les AP avant 28 et 32 SA comme le rapportent Goldenberg et al. sur près de 3 000 femmes (46). Cependant, c'est en reprenant toutes ces études que Khan et al. (voir chapitre I.a) ont montré que les conclusions des auteurs concernant la valeur diagnostique de la FNf étaient en accord avec les « *gold standard* » dans seulement 26 % des cas et que 66 % des auteurs surestimaient le niveau de la valeur diagnostique de leur test (79). Enfin, le nombre de patientes à dépister est très important (coût des tests) et compte tenu de l'absence de prise en charge efficace à la suite d'un test positif, il ne semble pas raisonnable actuellement sans évaluation d'une telle stratégie de recommander ce test pour toutes les patientes enceintes.

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Tableau III

Caractéristiques des études et performance de la FNf sur le risque d'accoucher avant 37 SA dans une population à bas risque

auteurs (année)	% AP	nb	sen	spe	RV test +	RV test -
test unique						
Faron (1997)	99	162	31	95	6,5	0,7
Inglis (1994)	17,8	73	15	85	1,0	1,0
Rozenberg (1996)	14,2	141	60	96	14,5	0,4
Goldenberg (1996)	10,3	2929	10	98	5,0	0,9
Vercoustre (1996)	1,7	58	100	89	9,5	0,3
RV global ajusté* (Chien 1997)					3,2 [2,2-4,8]	0,8 [0,7-0,9]
RV global ajusté (Faron 1998)					7,5 [4,6-12,3]	0,7 [0,4-1,0]
test multiple						
Lockwood (1993)	11,4	429	61	72	2,2	0,5
Hellemans (1995)	9,6	136	54	85	3,7	0,5
Goldenberg (1997)	9,0	1870	25	90	2,6	0,8
Greenhagen (1996)	9,9	111	64	85	4,2	0,4
Langer (1996)	3,4	206	57	89	5,4	0,5
RV global ajusté (Faron 1998)					3,0 [2,2-4,1]	0,6 [0,4-0,9]
<p>AP = accouchement avant 37 SA ; nb = nombre total de patientes incluses dans l'étude; sen = sensibilité; spe = spécificité; RV + = rapport de vraisemblance pour un test positif; RV- = rapport de vraisemblance pour un test négatif; *Chien prend en compte 3 études et Faron 4 études.</p>						

Comparaison de la pertinence de la FNf avec l'examen clinique

Les avis sont partagés en population à risque en particulier en cas de MAP même si les résultats des nombreuses études sur la FNf seule et celles comparant le FNf et le toucher vaginal sont en faveur de la FNf (8, 107). D'autres études ne retrouvent pas de supériorité aussi nette; ainsi, Coleman retrouve pour un accouchement dans les 10 jours des sensibilité et spécificité de 65 et 85 % pour la FNf versus 71 et 87 % pour le toucher vaginal (23). Il faut cependant souligner que ce dernier auteur a utilisé un test au lit du malade en cours d'évaluation et non le test quantitatif de référence.

La plupart des études en population générale concluent que l'apport de la FNf à elle seule n'est pas suffisant. Ainsi, en associant la FNf avec un score clinique (calculé essentiellement sur les antécédents et le toucher vaginal), Crane et al. montrent que le rapport de vraisemblance passe de 3,3 avec la FNf seule à plus de 10 lorsque l'on combine les deux (29). En réalisant une régression logistique, les odds ratios les plus significatifs sont ceux du score clinique (OR = 16,9 [3,0-92,8]) et de la FNf (OR = 8,0 [1,6-38,3]). Le tableau IV résume la performance des différentes combinaisons.

On peut ainsi conclure qu'actuellement la FNf ne doit pas remplacer l'examen clinique. Il est cependant indéniable que sa très bonne valeur diagnostique est un progrès. Reste à trouver la place exacte de cet examen qui se situe peut-être en deuxième intention comme pour l'échographie du col (voir plus loin).

Tableau IV (d'après Crane et al.)*

Valeur prédictive de différentes combinaisons utilisant un score clinique et un test de la FNf dans une population à bas risque

combinaisons différentes	sen	spe	VPP	VPN	RV test +	RV test -
score clinique +	78	80	21	98	3,9	0,3
FNf +	56	83	18	96	3,3	0,5
score clinique et FNf +	44	98	57	96	19,4	0,6
score clinique ou FNf +	89	66	15	99	2,6	0,2

* n = 140 femmes à bas risque testées entre 20 et 24 SA. La vaginose bactérienne dans cette étude n'est pas significativement associée à l'AP et n'apparaît pas dans le tableau; le score clinique utilise les critères suivants : antécédent d'AP, grossesse multiple, métrorragies en début de grossesse, modifications cervicales au toucher vaginal.

sen = sensibilité; spe = spécificité; VPP = valeur prédictive positive;

VPN : valeur prédictive négative; RV + = rapport de vraisemblance pour un test positif; RV - = rapport de vraisemblance pour un test négatif.

IV.b. L'échographie du col

Résultats en population à risque élevé (MAP)

Les études montrent en général une valeur prédictive de l'échographie très élevée dans ce type de population comme le rapporte le tableau V. Le seuil est en général déterminé à l'aide d'une courbe ROC ce qui explique les valeurs seuils différentes

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Tableau V

Valeur diagnostique de l'échographie du col sur l'accouchement prématuré (longueur du col, orifice interne, présence d'un entonnoir) dans une population à risque élevé (en général, MAP)

auteurs (année)	% AP	nb	sen	spe	RV test +	RV test -
Murakawa 1993 lg < 30 mm	34	32	100	71	3,4	-
Gomez 1994 lg < 18 mm	37	59	73	78	3,3	0,3
OI > 6 mm			67	76	2,8	0,4
entonnoir			77	54	1,7	0,4
Solomon 1995 lg < 30 mm	30		88	87	6,7	0,1
Timor-Trisch 1996 protrusion	27	70	100	74	3,8	-
Goffinet 1997 lg < 27 mm	22	108	79	67	2,4	0,3
Crane 1997 lg < 30 mm	27	136	81	65	2,3	0,3
Cetin 1997 lg < 30 mm	43	65	100	46	1,9	-

SA = Semaine d'aménorrhée
 lg =longueur endocervicale, OI = largeur orifice interne, DS =deviation standard
 AP = accouchement avant 37 SA; nb = nombre total de patientes incluses dans l'étude; sen = sensibilité, spe = spécificité; RV + = rapport de vraisemblance pour un test positif; RV - = rapport de vraisemblance pour un test négatif.

selon les populations étudiées. Par exemple, dans l'étude réalisée à la maternité de Poissy, le seuil le plus discriminant était de 26 mm alors que dans d'autres séries elle est de 30 voire 35 mm (43). Si la largeur de l'orifice interne ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à l'utilisation de la longueur cervicale, en revanche la présence d'une protrusion semble être intéressante.

La comparaison avec le toucher vaginal montre en général une supériorité de l'échographie (tableau VI). Cette supériorité est surtout très nette dans les premières études (50, 70). Parfois il est même difficile de retenir certaines conclusions comme par exemple pour l'étude de Gomez qui ne retrouve aucune différence significative entre le toucher vaginal et l'AP avec une courbe ROC quasiment superposable à la diagonale (soit proche du

Tableau VI

Comparaison de la valeur diagnostique de l'échographie du col et du toucher vaginal sur l'accouchement prématuré dans une population à risque élevé (en général, MAP)

auteurs (année)	% AP	nb	sen	spe	RV test +	RV test -	
Iams 1994	40	60					
			écho du col lg < 30 mm	100	44	1,8	-
			toucher vaginal dilatation ≥ 2 cm effacement > 50 %	62 83	39 39	1,0 1,4	1,0 0,4
Berghella 1997**	18*	96					
			écho du col < 25 ^e perc. (25 mm)	59	85	3,9	0,5
			< 10 ^e perc. (16 mm)	29	94	4,8	0,8
			toucher vaginal < 25 ^e perc. (16 mm) < 10 ^e perc. (13 mm)	41 18	77 91	1,8 2,0	0,8 0,9
étude Port-Royal 1999*25	249						
		écho du col lg ≤ 21 mm	62	70	2,1	0,5	
		lg ≤ 26mm	70	54	1,5	0,7	
		OI > 8mm	39	85	2,6	0,7	
		protrusion	38	81	2,0	0,8	
		toucher vaginal bishop ≥ 4 bishop ≥ 6	75 49	44 77	1,4 2,1	0,6 0,7	

SA = Semaine d'aménorrhée

lg = longueur endocervicale, OI = largeur orifice interne, DS = déviation standard

AP = accouchement avant 37 SA; nb = nombre total de patientes incluses dans l'étude; sen = sensibilité; spe = spécificité; RV + = rapport de vraisemblance pour un test positif; RV - = rapport de vraisemblance pour un test négatif;

* AP = acct avant 35 SA.

** population à haut risque (antécédents)

Gomez et al. ont réalisé une comparaison entre l'échographie du col et le toucher vaginal mais sans donner de chiffres de valeur diagnostique.

hasard) (50). Ce résultat est bien sûr en contradiction avec la quasi-totalité des études prospectives bien menées sur le toucher vaginal et l'AP (6, 18, 20, 67, 103).

Cette supériorité de l'échographie du col dans les études comparant les deux examens est moins nette dans les études plus récentes portant sur un plus grand nombre de patientes avec une prise en compte plus complète peut-être des critères cliniques (score de Bishop). Ainsi, nous donnons les premiers résultats de l'étude menée à la maternité Port-Royal dans le chapitre V qui montre une valeur prédictive comparable des deux examens sur la population globale des MAP (Tableau VI).

Cependant, il est indéniable que, comme la FNf, l'échographie du col apporte des éléments nouveaux dans l'identification du vrai travail prématuré. La question est de savoir si l'introduction de cet examen en plus des examens utilisés habituellement entraîne une meilleure prise en charge des femmes sans effets délétères.

Résultats en population à bas risque

En population générale, l'étude qui fait référence est l'étude prospective multicentrique de Iams et al. portant sur près de 3 000 patientes avec deux évaluations à 24 et 28 SA (68). Il existe une relation significative entre la longueur du col mesurée par échographie endovaginale et un accouchement avant 35 SA. Cette relation est de plus continue, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de seuil à partir duquel le risque existe; ainsi les notions d'incompétence et de compétence cervico-isthmique sont remises en question par ces auteurs. Enfin, la comparaison en termes de valeur prédictive avec le score de Bishop semble montrer un léger avantage à l'échographie (Tableau VII). Cependant, comme pour la FNf, compte tenu du nombre de patientes à dépister très important (coût des tests) et de l'absence de prise en charge démontrée efficace à la suite d'un col court, il ne semble pas raisonnable actuellement sans évaluation d'une telle stratégie, de recommander une mesure échographique du col pour toutes les patientes enceintes.

Échographie du col et fibronectine : comparaison de leur valeur diagnostique et intérêt de la combinaison des deux tests

Les résultats très encourageants fournis par ces deux examens ont conduit certains auteurs à évaluer non seulement leur valeur diagnostique respective mais aussi l'intérêt de l'association des deux tests. Le tableau VIII rapporte les résultats d'une étude française réalisée sur une population de MAP hospitalisées

Tableau VII
 Comparaison de la valeur diagnostique de l'échographie du col
 et du toucher vaginal sur l'accouchement prématuré
 dans une population à bas risque

Auteurs (année)	% AP	Nb	Sen	Spe	RV test +	RV test -
Andersen 1990 lg écho < 34 mm (\leq 25 ^e p.) lg clin. < 15 mm (\leq 25 ^e p.)	18	113	47 36	84 76	2,9 1,5	0,6 0,8
Tongsong 1995 \leq 35 mm	12	730	66	62	1,7	0,5
Iams 1996 24 SA	4,3*	2 915				
lg \leq 25 mm			37	92	4,6	0,7
lg \leq 30 mm			54	76	2,3	0,6
protrusion			25	94	4,2	0,8
bishop \geq 4			28	91	3,1	0,8
28 SA						
lg \leq 25 mm			49	87	3,8	0,6
lg \leq 30mm			70	68	2,2	0,4
protrusion			32	92	4,0	0,7
bishop \geq 4			42	82	2,3	0,7
Hasegawa 1996 lg \leq 1 DS	3	729	47	85	3,1	0,6
Taipale 1998 (18-22 SA)	2,4	3 694				
lg \leq 29 mm			19	97	6,3	0,8
OI \geq 5 mm			16	99	16,0	0,8

SA = Semaine d'aménorrhée

lg = longueur endocervicale, OI = largeur orifice interne, DS = déviation standard

AP = accouchement avant 37 SA; nb = nombre total de patientes incluses dans l'étude; sen

= sensibilité; spe = spécificité; RV + = rapport de vraisemblance pour un test positif; RV -

= rapport de vraisemblance pour un test négatif;

* < 35 SA

à noter que dans cette étude, la comparaison des deux examens n'est pas réalisée sur les mêmes femmes exactement, soit 95 examens pour l'échographie et 72 examens pour le toucher vaginal.

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Tableau VIII (D'après Rozenberg et al.)*

Valeur diagnostique de la FNf et de l'échographie du col sur le risque d'accouchement prématuré dans une population de MAP:
utilisation des tests seuls ou en combinaison

	sen	spéc	RV +	RV -	odds ratio IC 95 %
FN f +	70	70	2,3	0,4	5,3 [1,9-15,5]
Ig écho du col ≤ 26 mm	75	73	2,8	0,3	8,2 [2,8-24,4]
FNf + ou Ig écho du col ≤ 26 mm	90	61	2,3	0,2	13,9 [3,7-52,2]
FNf + et Ig écho du col ≤ 26 mm	55	82	3,1	0,5	5,6 [1,9-16,2]

* 76 patientes hospitalisées pour MAP ont bénéficié d'une échographie du col et d'une mesure de la FNf. La prévalence de l'AP était de 26,3 %.
Ig = longueur endocervicale, sen = sensibilité; spe = spécificité; RV + = rapport de vraisemblance pour un test positif; RV - = rapport de vraisemblance pour un test négatif; IC : intervalle de confiance

(117). On peut constater que la valeur diagnostique des deux tests est comparable mais ces deux examens n'identifient pas exactement les mêmes patientes qui vont accoucher prématurément. La conclusion des auteurs était que l'on ne pouvait recommander un des deux tests et que le choix était lié alors à la disponibilité de l'appareil d'échographie et du coût de chaque examen. L'association des deux tests donne des résultats différents selon que l'on considère comme test positif un raccourcissement du col **et** une FNf + ou si l'on considère un raccourcissement du col **ou** une FNf +. Dans le premier cas, la sensibilité va être diminuée mais avec une meilleure spécificité et vice versa pour le deuxième cas. Si l'on ne veut discuter que de la performance des tests, on peut constater dans le tableau VIII que les rapports de vraisemblance sont comparables quel que soit l'examen ou l'association considérés. Rizzo et al. ont rapporté une étude comparable; ils concluaient à une supériorité de la FNf par rapport à l'échographie (le contraire de l'étude française où les résultats étaient plutôt en faveur de l'échographie; voir tableau VIII). En fait la différence était modérée :

Respectivement pour la FNf et l'échographie, sensibilités à 80,9 et 70,2 %, spécificité à 83,6 et 80,3 %.

La conclusion est que la performance de ces deux examens est probablement proche. Cependant, ils n'identifient pas exactement les mêmes AP, ce qui pourrait laisser penser que l'étiologie est différente. Des études supplémentaires sont nécessaires pour expliquer ces mécanismes et proposer éventuellement une prise en charge adaptée et efficace selon le groupe identifié par l'un ou l'autre marqueur. Par ailleurs l'utilisation des deux tests en combinaison dépend de l'objectif du clinicien, identifier la grande majorité des patientes ou ne pas instituer une prise en charge lourde à de nombreuses patientes qui n'en ont pas besoin.

Apport de l'échographie du col dans les indications et la surveillance du cerclage du col

Indications du cerclage

La béance cervico-isthmique (BCI) est une des causes classiques de l'AP. Les perspectives concernant cette étiologie sont intéressantes car nous disposons d'un traitement préventif efficace, le cerclage du col. Malheureusement nous sommes incapables actuellement d'identifier de manière pertinente les patientes présentant une BCI et, depuis les résultats de l'essai multicentrique du *Royal College* anglais en 1993, les indications du cerclage sont devenues très limitées (1). L'échographie du col pourrait permettre chez des patientes qui présentent un risque modéré de BCI (un antécédent d'AP, conisation, utérus Distilbène®...) de préciser si elles peuvent bénéficier ou non d'un cerclage afin d'éviter une fausse couche tardive ou le recours à un cerclage en urgence (42). Des essais randomisés sont en projet, en particulier en France, pour tester l'utilité d'une telle intervention. Guzman et al. ont proposé de provoquer une pression sur le fond utérin afin de rechercher une incompétence cervicale (56). En dehors de protocoles d'évaluation, il ne paraît pas raisonnable de recommander ces pratiques avant d'avoir confirmé leur utilité.

Surveillance du col cerclé à l'aide de l'échographie

Les patientes cerclées sont à risque élevé d'AP. Plusieurs mesures sont prises chez ces patientes considérées comme plus à risque que d'autres, même en l'absence de signes cliniques évocateurs de MAP. Ainsi, un suivi plus rapproché des patientes est

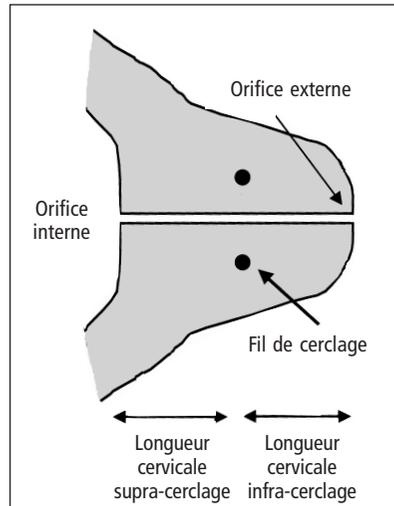
souhaitable, d'autres proposent l'absence de toucher vaginal ou un examen avec un spéculum afin d'éviter tout risque d'infection, d'autres proposent des prélèvements vaginaux réguliers au cours de la grossesse pour dépister une infection. Aucune de ces mesures n'a été évaluée sur leur efficacité. Tout clinicien sait cependant que l'évaluation du col cerclé par le toucher vaginal n'est pas facile. L'échographie vaginale est proposée par certains comme élément de surveillance chez une patiente cerclée.

Le cerclage est facilement repérable sur une coupe sagittale du col (figure 3). Le fil apparaît comme un point hyperéchogène au milieu de chaque lèvres du col avec un cône d'ombre postérieur. On peut ainsi visualiser sa position par rapport à l'orifice interne et mesurer la longueur de col supra et infra cerclage. En général sur les différentes études réalisées on le retrouve au niveau du tiers moyen du col.

Pour Quinn, sur 21 patientes cerclées (prévalence du cerclage dans sa population 0,5%), 11 ont accouché à terme sans anomalies échographiques, ce qui pourrait mettre en cause l'intérêt du cerclage chez ces patientes pour l'auteur (108). Seulement 4 sur 10 des

patientes ayant accouché prématurément (< 33 SA) ont présenté des anomalies échographiques à type d'ouverture de l'OI dans les 5 à 7 semaines précédant l'accouchement. Les 6 autres n'ayant pas présenté d'anomalies échographiques ont accouché après 33 SA. Andersen a suivi 32 patientes cerclées et réalisé 121 échographies de surveillance en recherchant une modification de l'OI par pression du fond utérin pendant 30 secondes (5). Il retrouve que la présence d'une protrusion des membranes, ainsi qu'une portion supra cerclage inférieure à 10 mm sont liées de façon significative à un AP avant 36 SA, avec un risque relatif 5,8 fois supérieur.

Figure 3
Échographie endovaginale :
coupe sagittale d'un col
avec un cerclage



De la même manière, Guzman a suivi 29 grossesses cerclées en urgence et retrouve qu'une longueur supra cerclage < 10 mm est prédictive d'AP avant 36 SA avec une sensibilité de 85,7 %, une spécificité de 66,7 %, une VPP de 70,6 % et une VPN de 83 % (57).

IV.c. Les marqueurs de l'infection : la vaginose bactérienne

Parmi les nouveaux marqueurs de l'infection qui pourraient être utilisés en dehors du cadre de la recherche, seule la vaginose bactérienne a été évaluée dans des études prospectives méthodologiquement correctes. Ces évaluations ont été réalisées dans des populations asymptomatiques.

L'étude la plus importante est la cohorte multicentrique d' Hillier et al. sur plus de 10 000 patientes à bas risque (63). Une régression logistique permettait de mettre en évidence un risque d'accouchement prématuré augmenté de 40 % chez les patientes présentant une vaginose bactérienne entre 23 et 26 SA. Encore plus prometteurs sont les résultats de deux essais randomisés qui montrent une réduction du nombre d'accouchements prématurés en cas de traitement antibiotique dans des populations à risque présentant une vaginose bactérienne (59, 98). Ces résultats doivent bien sûr être confirmés par d'autres études, mais ils ouvrent déjà des perspectives intéressantes dans la prévention de la prématurité. Il est à noter que la vaginose n'a pas été étudiée sur des populations à haut risque avec MAP et aucune étude française sur la vaginose bactérienne au cours de la grossesse n'a été rapportée.

Cependant, un certain nombre de points doivent nous amener à rester prudents. La fréquence et les conséquences de la vaginose bactérienne sont probablement très variables selon la population étudiée (pays de l'étude, ethnie, niveau socio-économique et niveau de risque d'AP d'origine infectieuse). Ainsi, certaines études récentes sont moins enthousiastes avec parfois l'absence mise en évidence de relation entre la vaginose et l'AP (29).

V. RÉSULTATS DES ÉTUDES PROSPECTIVES AYANT COMPARÉ PLUSIEURS MARQUEURS CLASSIQUES ET NOUVEAUX

À l'issue de l'étude multicentrique américaine « *The preterm prediction study* », une analyse très intéressante a été rapportée (4, 5). Compte tenu de l'apparition de nouveaux marqueurs, les auteurs ont cherché à comparer dans une population générale tous les critères connus en cours de grossesse, les classiques et les nouveaux. Les facteurs non associés à un AP étaient l'âge maternel, le niveau d'études, une infection urinaire, les antécédents d'IVG ou de FCS, le tabac, l'alcool et les drogues. Certains critères étaient significativement associés à l'AP en analyse univariée mais pas après ajustement (avec le risque relatif) : la race noire (1,5), une infection vaginale (1,3), la présence d'une vaginose bactérienne (1,3). Les critères restant significativement liés à l'AP après ajustement étaient : un index pondéral < 19,8 (2,5), un antécédent d'AP (2,7), l'existence de contractions utérines (1,8), l'existence de métrorragies (1,5), un test FNf + (3,3) et un col à l'échographie inférieur à 25 mm (3,5). Une des critiques dans cette étude est que le toucher vaginal n'a pas été utilisé ; cependant, il est peu probable que sa pertinence ait été très supérieure à l'échographie du col.

Les risques relatifs les plus élevés sont ceux de la FNf, de l'échographie du col et d'un antécédent d'AP. Cette prédictivité est de plus beaucoup plus élevée pour les AP avant 34 et 32 SA qu'entre 34 et 36 SA, ce qui les rend encore plus intéressants. Ainsi, seulement 0,5 % des femmes sans facteurs de risque ont eu un AP avant 32 SA. De plus, les auteurs ont montré que, d'une part, la proportion de patientes dans la population générale présentant un de ces trois facteurs de risque était faible, et d'autre part que le risque d'AP attribuable à ces marqueurs était élevé. Ainsi, une intervention efficace correspondant à un des marqueurs s'appliquerait sur une petite portion de la population et pourrait s'avérer bénéfique sur le taux global d'AP. Ainsi, même si la prédictivité de ces nouveaux marqueurs n'est pas extraordinaire, elle permet un progrès dans l'identification des grossesses à risque élevé.

Nous réalisons actuellement à la maternité Port-Royal une étude prospective sur une population de 1000 MAP. L'objectif est de comparer la valeur prédictive des nouveaux marqueurs

pronostiques (FNf, échographie du col, estriol salivaire) à celle du toucher vaginal pour prédire l'accouchement prématuré. Le deuxième objectif est de comparer la valeur prédictive des nouveaux marqueurs de l'infection (vaginose bactérienne, cytokines) sur l'accouchement prématuré d'origine infectieuse et sur l'infection néo-natale.

La comparaison de l'échographie du col et du score de Bishop montre des valeurs prédictives très proches avec des courbes ROC presque superposables. En revanche, la protrusion et la dilatation de l'orifice interne semblent moins intéressantes dans cette étude. Il est à noter que les chiffres de sensibilité et de spécificité de la longueur échographique sont comparables à ceux qui sont retrouvés dans les autres études. Le grand intérêt de la mesure de la longueur cervicale par l'échographie semble exister lorsque l'examen clinique n'est pas très inquiétant. Le tableau IX rapporte la comparaison des risques d'accoucher prématurément selon que l'on considère la population totale ou une population où l'on a exclu les patientes qui présentaient des modifications cervicales inquiétantes à l'examen clinique. On peut constater, qu'aussi bien pour le risque d'AP avant 35 SA que pour le risque d'accoucher dans les 7 jours, les odds ratios sont comparables (bien que légèrement supérieurs pour l'échographie) et significatifs aussi bien pour l'échographie que pour l'examen clinique. En revanche, après exclusion des patientes manifestement à haut risque cliniquement (20 % des patientes hospitalisées seulement), seuls les odds ratio des mesures échographiques restent significatifs. Ainsi, l'intérêt de ce nouveau marqueur se situerait en deuxième intention après une première évaluation par l'examen classique, le toucher vaginal.

De la même manière, l'étude de Crane et al. rapportée dans le chapitre IV montre que les critères habituels (score clinique) sont performants dans la prédiction de l'AP et que la FNf ne devrait s'utiliser qu'en association et non les remplacer (29).

CONCLUSION

Comme il est habituel, les premiers résultats concernant une nouvelle technique sont enthousiastes. Cependant, lorsque l'on regarde attentivement les études méthodologiquement correctes

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Tableau IX

Risques d'AP en fonction des résultats de l'échographie du col et du toucher vaginal : comparaison après exclusion des patientes présentant un toucher vaginal très inquiétant.

	risque d'accouchement < 34 SA (prév = 25,5 %) OR IC 95 %	risque d'accouchement dans les 7 jours (prév = 8,7 %) OR IC 95 %
population totale (n = 249)		
lg écho ≤ 21 mm	4,1 [2,3-7,4] (S)	10 [3,9-25,6] (S)
bishop ≥ 6	3,4 [1,9-6,1] (S)	8,3 [3,5-19,7] (S)
lg écho ≤ 26 mm	2,8 [1,5-5,2] (S)	7,2 [2,4-21,3] (S)
bishop ≥ 4	2,4 [1,3-4,6] (S)	- * (S)
patientes avec un toucher vaginal très inquiétant exclues (n = 199) **		
lg écho ≤ 21 mm	3,1 [1,5-6,4] (S)	5,9 [1,6-21,2] (S)
bishop ≥ 6	1,6 [0,6-4,0] (NS)	3,5 [0,9-13,6] (NS)
lg écho ≤ 26 mm	2,3 [1,1-4,3] (S)	4,8 [1,1-20,7] (S)
bishop ≥ 4	1,6 [0,8-3,3] (NS)	- * (NS)
* calcul de l'OR impossible car aucun accouchement dans les 7 jours en cas de bishop < 4.		
** population des patientes présentant une MAP à membranes intactes mais en ayant exclu les patientes à très haut risque, c'est-à-dire les patientes présentant : un score de Bishop supérieur ou égal à 7, ou un col très court (≤ 20 % de sa longueur) ou un col dilaté à plus de 3 cm.		
S : significatif ; NS : non significatif		

et réalisées sur un grand nombre de cas, la valeur prédictive de ces nouveaux marqueurs, bien que souvent plus élevée, est relativement proche de celle des marqueurs habituels.

Il est cependant indéniable que les nouveaux marqueurs comme la FNf et l'échographie du col apportent un progrès dans l'identification des patientes à risque d'accoucher prématurément aussi bien en population générale que dans une population de MAP. Cependant, il faut garder présent à l'esprit que la prise en charge qui suit cette identification est peu efficace surtout en population générale, ce qui limite les recommandations pour une utilisation systématique. Les autres marqueurs dits « symptomatiques » (estriol salivaire, CRH sérique, etc.) sont encore en cours d'évaluation et ne devraient pas être utilisés en dehors de

protocoles de recherche. Concernant la FNf et l'échographie du col, il semble raisonnable d'intégrer un de ces deux paramètres dans notre pratique clinique en cas de MAP. Nous pensons que ces nouveaux paramètres ont surtout un intérêt en « deuxième ligne », c'est-à-dire lorsque le diagnostic est douteux avec les marqueurs classiques (contractions utérines, toucher vaginal). Parmi ces patientes, ils doivent permettre de diminuer le nombre d'hospitalisations et des traitements inutiles grâce à une bonne valeur prédictive négative et en même temps pour certaines patientes mal « étiquetées » par l'examen clinique d'appliquer une prise en charge intensive alors nécessaire (tocolyse intraveineuse, corticoïdes, transferts in utero).

D'autres marqueurs semblent également très intéressants car approchant la dimension étiologique de la MAP, en particulier les marqueurs de l'infection. Leur valeur prédictive est moins élevée car elle est fonction du nombre d'AP d'origine infectieuse. Mais l'enjeu est plus important car alors nous disposerions d'un traitement étiologique efficace. Actuellement leur utilisation en pratique est limitée par un manque de simplicité d'utilisation, une reproductibilité médiocre et un coût élevé qui sont des notions aussi fondamentales pour la pratique quotidienne que leur capacité à identifier les accouchements prématurés d'origine infectieuse.

Les études futures devront avoir pour objectif, aussi bien pour les marqueurs symptomatiques que pour les marqueurs étiologiques, l'évaluation des avantages et des inconvénients en pratique courante de l'utilisation de ces tests. En effet, l'objectif n'est pas de prédire l'accouchement prématuré mais de le prévenir ou de prévenir ses conséquences. Il sera atteint à condition de disposer d'une prise en charge efficace à la suite du test sans conséquences délétères associées.

Bibliographie

1. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516-23.
2. Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. Les éditions INSERM, Paris 1997.
3. Alexander GR, Weiss J, Hulsey TC, Papiernik E. Preterm birth prevention: an evaluation of programs in the United States. *Birth* 1991; 18: 160-9.
4. Andersen HF, Ansbacher R. Ultrasound: a new approach to the evaluation of cervical ripening. *Semin Perinatol* 1991; 15: 140-8.
5. Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, Kalugdan R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1102-6.
6. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859-67.
7. Andrews WW, Tsao J, Goldenberg RL, et al. The preterm prediction study: failure of midtrimester cervical sialidase level elevation to predict subsequent spontaneous preterm birth [In Process Citation]. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1151-4.
8. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 971-4.
9. Beckmann C, Beckman C, Stanziano G, Bergauer N, Marth C. Accuracy of maternal perception of preterm uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 672-5.
10. Bejar R, Wosniak R, Allard M, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 357-63.
11. Berkowitz G, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiologic Reviews* 1993; 15: 414-43.
12. Berkowitz GS, Lapinski RH, Lockwood CJ, Florio P, Blackmore-Prince C, Petraglia F. Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1477-83.
13. Bernstein PS, Stern R, Lin N, et al. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 870-3.
14. Blondel B, Breart G, du Mazaubrun C, et al. [The perinatal situation in France. Trends between 1981 and 1995]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26: 770-80.
15. Blondel B, Dutilh P, Delour M, Uzan S. Poor antenatal care and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 191-6.
16. Blondel B, Zuber MC. Marital status and cohabitation during pregnancy: relationship with social conditions, antenatal care and pregnancy outcome in France. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1988; 2: 125-37.
17. Bouyer J, Papiernik E. Risk Factors Identified During Prenatal Consultations. in Papiernik, E., Keith, LG., Bouyer, Dreyfus J, Lazar P. *Effective Prevention of Preterm Birth: The French Experience Measured at Huguenuau. March of Dimes Birth Defects Foundation 25 (1). White Plains, NY, 1989.*
18. Bouyer J, Papiernik E, Dreyfus J, Collin D, Winisdoerffer B, Gueguen S. Maturation signs of the cervix and prediction of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 209-14.
19. Buekens P, Alexander S, Boutsens M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Ran-

- domised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening [see comments]. *Lancet* 1994; 344: 841-4.
20. Cabrol D. Cervical distensibility changes in pregnancy, term, and preterm labor. *Semin Perinatol* 1991; 15: 133-9.
21. Carlan SJ, Richmond LB, O'Brien WF. Randomized trial of endovaginal ultrasound in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 458-61.
22. Chien PF, Khan KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview [see comments]. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 436-44.
23. Coleman MA, McCowan LM, Pattison NS, Mitchell M. Fetal fibronectin detection in preterm labor: evaluation of a prototype bedside dipstick technique and cervical assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1553-8.
24. Colton T, Kayne H, Zhang Y, Heeren T. A metaanalysis of home uterine activity monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1499-505.
25. Copper R, Goldenberg R, Das A, al. e. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1286-92.
26. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO, et al. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 748-54.
27. Copper RL, Goldenberg RL, Duard MB, Hauth JC, Cutter GR. Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks' gestation: prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 666-71.
28. Corwin M, Mou S, Sunderji S, Gall S, al. e. Multicenter randomized clinical trial of home uterine activity monitoring: pregnancy outcomes for all women randomized. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1281-5.
29. Crane J, Armson A, Dodds L, Feinberg R, Kennedy W, Kirkland S. Risk scoring, fetal fibronectin, a,d bacteriel vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 517-22.
30. Creasy R, Gummer B, Liggins G. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 692-6.
31. Dijkstra K, Janssen HC, Kuczynski E, Lockwood CJ. Cervical length in uncomplicated pregnancy: A study of sociodemographic predictors of cervical changes across gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 639-44.
32. Donders GG, Desmyter J, Vereecken A. Vaginitis [letter; comment]. *N Engl J Med* 1998; 338: 1548; discussion 1549.
33. Dupuis O, Thoulon JM, Mellier G. [Value of cervical echography in the prediction of premature delivery: literature review]. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27: 147-54.
34. Dyson D, Danbe K, Bamber J, al. e. Monitoring women at risk for preterm labor. *N Engl J Med* 1998; 338: 15-9.
35. Faron G. Dépistage de l'accouchement avant terme. Réalités et perspectives. *Gynecol Intern* 1998; 7: 269-76.
36. Faron G, Boulvain M, Irion O, Bernard PM, Fraser WD. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 153-8.
37. Fidel PL, Jr., Romero R, Wolf N, et al. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1467-75.
38. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Interleukin-10 and transforming growth factor-beta inhibit amniochorion tumor necrosis factor-alpha production by contrasting mechanisms of action: therapeutic implications in prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 803-9.
39. Fuchs A, Fuchs F, Husslein P, Soloff M. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

- parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 734-41.
40. Gibbs R, Romero R, Hillier S, Eschenbach D, Sweet R. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-28.
41. Goffeng AR, Holst E, Milsom I, Lindstedt G, Lundberg PA, Andersch B. Fetal fibronectin and microorganisms in vaginal fluid of women with complicated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 521-7.
42. Goffinet F, Benifla JL, Darai E, Proust A, De Crepy A, Madelenat P. [Late emergency cerclage after 20 weeks of amenorrhea: retrospective study of 34 cases from 1988 to 1993]. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25: I-VI.
43. Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Philippe HJ, Nisand I. [The value of intravaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labor]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26: 623-9.
44. Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 853-8.
45. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network [see comments]. *Am J Public Health* 1998; 88: 233-8.
46. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 643-8.
47. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339: 313-20.
48. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Roberts J, Caritis SN. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 656-60.
49. Golding J, Greenwood R, McCaw-Binns A, Thomas P. Associations between social and environmental factors and perinatal mortality in Jamaica. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8 Suppl 1: 17-39.
50. Gomez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 956-64.
51. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995; 22: 281-342.
52. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazon M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
53. Greci LS, Gilson GJ, Nevils B, Izquierdo LA, Qualls CR, Curet LB. Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 172-8.
54. Guinn DA, Wigton TR, Owen J, Socol ML, Frederiksen MC. Prediction of preterm birth in nulliparous patients. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1111-5.
55. Guzman ER, Benito C, Hanley M. Sonography in the evaluation of the cervix during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 99-105.
56. Guzman ER, Houlihan C, Vintzileos A. Sonography and transfundal pressure in the evaluation of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 395-403.
57. Guzman ER, Houlihan C, Vintzileos A, Ivan J, Benito C, Kappy K. The significance of transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix in women treated with emergency cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 471-6.
58. Hambartsoumian E, Taylor S, Ville Y, Frydman R. Place des cytokines

dans la pathologie obstétricale. *Revue de la littérature. Gynécol Intern* 1998; 8.

59. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-6.

60. Heine R, McGregor J, Dullien V. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S214-8.

61. Hellemans P, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women [see comments]. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 207-12.

62. Hertzberg BS, Kliever MA, Farrell TA, DeLong DM. Spontaneously changing gravid cervix: clinical implications and prognostic features. *Radiology* 1995; 196: 721-4.

63. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737-42.

64. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 941-8.

65. Hueston W, Knox M, Eilers G, Pauwels J, Lonsdorf D. The effectiveness of preterm-birth prevention educational programs for high-risk women: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 705-12.

66. Hueston WJ. Preterm contractions in community settings: I. Treatment of preterm contractions. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 38-42.

67. Hueston WJ. Preterm contractions in community settings: II. Predicting preterm birth in women with preterm contractions. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 43-6.

68. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-72.

69. Iams JD, Johnson FF, Parker M. A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 227-30.

70. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 40-6.

71. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, et al. Detection of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 5-10.

72. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1994; 271: 703-7.

73. Joffe G, Jacques D, Bemis-Heis R, Burton R, Skram B, Shelburne P. Impact of the fetal fibronectin assays on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 581-6.

74. Jotterand AD, Caubel P, Guillaumin D, Augereau F, Chitrit Y, Boulanger MC. [Predictive value of cervical-vaginal prolactin in the evaluation of premature labor risk]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26: 95-9.

75. Kaminski M, Franc M, Lebouvier M, du Mazaubrun C, Rumeau-Rouquette C. Moderate alcohol use and pregnancy outcome. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981; 3: 173-81.

76. Kaminski M, Goujard J, Rumeau-Rouquette C. Prediction of low birthweight and prematurity by a multiple regression analysis with maternal characteristics known since the beginning of the pregnancy. *Int J Epidemiol* 1973; 2: 195-204.

77. Kaminski M, Rumeau C, Schwartz

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

D. Alcohol consumption in pregnant women and the outcome of pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res* 1978; 2: 155-63.

78. Kanayama N, Terao T. The relationship between granulocyte elastase-like activity of cervical mucus and cervical maturation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 29-34.

79. Khan S, Khan S, Nwoqu C, Arnott N, Chien P. Misleading authors' inferences in obstetric diagnostic test literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 112-5.

80. Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, et al. The genital flora of women with intraamniotic infection. Vaginal Infection and Prematurity Study Group. *J Infect Dis* 1995; 171: 1475-80.

81. Kurki T. A survey of etiological mechanisms and therapy of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 137-41.

82. Kurtzmann J, Goldsmith G, Gall S, JA. S. Transvaginal versus transperineal ultrasonography : a blinded comparison in the assessment of cervical length at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 852-7.

83. Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 991-3.

84. Lachelin G, McGarrigle H. A comparison of saliva, plasma unconjugated and plasma total oestriol throughout normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 1203-9.

85. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 630-4.

86. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 675-87.

87. Lockwood CJ, Ghidini A, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz RL. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated

with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1097-102.

88. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery [see comments]. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-74.

89. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 798-804.

90. Martius J, Roos T. The role of urogenital tract infections in the etiology of preterm birth: a review. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258: 1-19.

91. Mattsby-Baltzer I, Platz-Christensen JJ, Hosseini N, Rosen P. IL-1beta, IL-6, TNFalpha, fetal fibronectin, and endotoxin in the lower genital tract of pregnant women with bacterial vaginosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 701-6.

92. McDonald H, O'Loughlin J, Vigneswaran R, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1391-7.

93. McGregor JA, French JI. Prevention of preterm birth [letter; comment]. *N Engl J Med* 1998; 339: 1858-9; discussion 1860.

94. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1337-42.

95. McLean M, Walters WA, Smith R. Prediction and early diagnosis of preterm labor: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 209-25.

96. Mercer B, Goldenberg R, Das A, et al. The preterm prediction study : a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1885-95.

97. Mitchell MD, Romero RJ, Edwin SS, Trautman MS. Prostaglandins and parturition. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 623-32.

98. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345-7; discussion 348-9.
99. Mueller-Heubach E, Rubinstein D, Schwarz S. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 622-6.
100. Owen P, Scott A. Can fetal fibronectin testing improve the management of preterm labour? *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 19-22.
101. Papiernik E. Proposals for a programmed prevention policy of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27: 614-35.
102. Papiernik E, Alexander GR, Paneth N. Racial differences in pregnancy duration and its implications for perinatal care. *Med Hypotheses* 1990; 33: 181-6.
103. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 238-42.
104. Papiernik E, Kaminski M. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. I. A study of the frequency of 30 predictive characteristics. *J Perinat Med* 1974; 2: 30-6.
105. Parker J, Bell R, Brennecke S. Fetal fibronectin in the cervicovaginal fluid of women with threatened preterm labour as a predictor of delivery before 34 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 257-61.
106. Pastore LM, Royce RA, Jackson TP, Thorp JM, Jr., Savitz DA, Kreaden US. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24-29 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 117-23.
107. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 13-8.
108. Quinn M. Transvaginal ultrasound in the management of women with suspected cervical incompetence [letter; comment]. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 384; discussion 385.
109. Ringa V, Carrat F, Blondel B, Breart G. Consequences of misdiagnosis of intrauterine growth retardation for preterm elective cesarean section. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 325-30.
110. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 812-7.
111. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. The diagnostic value of interleukin-8 and fetal fibronectin concentrations in cervical secretions in patients with preterm labor and intact membranes. *J Perinat Med* 1997; 25: 461-8.
112. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93.
113. Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 414-29.
114. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-24.
115. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 805-16.
116. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in

MARQUEURS DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

- patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 839-51.
117. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 196-9.
118. Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G. *Epidémiologie. Méthodes et pratique.* Paris, 1993.
119. Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. Work in pregnancy: its evolving relationship with perinatal outcome (a review). *Soc Sci Med* 1986; 22: 431-42.
120. Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. Pregnant women's working conditions and their changes during pregnancy: a national study in France. *Br J Ind Med* 1987; 44: 236-43.
121. Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M, Llado-Arkipoff J, et al. Pregnancy and its outcome among hospital personnel according to occupation and working conditions. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 129-34.
122. Saurel-Cubizolles MJ, Subtil D, Kaminski M. Is preterm delivery still related to physical working conditions in pregnancy? *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 29-34.
123. Smith CV, Anderson JC, Matamoros A, Rayburn WF. Transvaginal sonography of cervical width and length during pregnancy. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 465-7.
124. Sonek J, Shellhaas C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 71-8.
125. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 172-5.
126. Steinborn A, Kuhnert M, Halberstadt E. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition. *J Perinat Med* 1996; 24: 381-90.
127. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hickey CA. Serum ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 360-5.
128. Waring PM, Romero R, Laham N, Gomez R, Rice GE. Leukemia inhibitory factor: association with intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1335-41.
129. Warren WB, Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1198-204; discussion 1204-7.
130. Wennerholm UB, Holm B, Mattsby-Baltzer I, et al. Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1398-404.
131. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 960-70.
132. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433-40.
133. Yost NP, Bloom SL, Twickler DM, Leveno KJ. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 510-6.