



Dosage immunoenzymatique
de fibronectine foetale et dosage
Rapid fFN™ pour le système TLi_Q®

INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ UN TEST POUR AIDER À L'ÉVALUATION DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Hologic, Inc. a réalisé cette brochure pour familiariser les professionnels à l'interprétation clinique du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foetale ou du Rapid fFN du système TLi_Q®. Conjointement à d'autres informations cliniques, la détection de la fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales de femmes chez lesquelles on soupçonne un travail prématuré et chez les femmes subissant des examens prénataux de routine aidera le médecin et ses patientes à obtenir des informations précieuses sur leur grossesse, notamment l'évaluation du risque d'accouchement prématuré. D'autres copies de cette brochure peuvent être demandées par téléphone au 0800 913 659.

USAGE PRÉCONISÉ

Le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foetale et le Rapid fFN du système TLi_Q sont des dispositifs à utiliser comme une aide à l'évaluation du risque d'accouchement avant terme à ≤ 7 ou ≤ 14 jours à compter du prélèvement de l'échantillon cervico-vaginal chez des femmes enceintes présentant des signes ou des symptômes de travail prématuré, avec une membrane amniotique intacte et une dilatation cervicale minimale (< 3 cm), le prélèvement étant effectué entre 24 semaines et 0 jour et 34 semaines et 6 jours de grossesse.

Les valeurs prédictives négatives du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foetale de 99,5 % et 99,2 %, pour un risque d'accouchement dans ≤ 7 et ≤ 14 jours respectivement, indiquent que très probablement l'accouchement n'aura pas lieu dans ce délai. De plus, bien que les valeurs prédictives positives soient de 12,7 % et 16,7 % pour un accouchement dans ≤ 7 et ≤ 14 jours respectivement, ceci représente une augmentation environ 4 fois supérieure par rapport à la fiabilité de la prédiction d'accouchement sans les informations du test.

Ces dispositifs sont en outre indiqués, conjointement à d'autres informations cliniques, comme aide à l'évaluation du risque d'accouchement à ≤ 34 semaines et 6 jours de grossesse, pour les prélèvements effectués au cours d'une visite prénatale de routine entre 22 semaines, 0 jour et 30 semaines, 6 jours de gestation pour les grossesses uniques. La valeur prédictive négative du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foetale se situe entre 96,4 % et 97,9 %, indiquant que très probablement l'accouchement n'aura pas lieu dans ce délai. La valeur prédictive positive se situe entre 13,3 % et 31,7 % pour un accouchement à ≤ 34 semaines et 6 jours et représente une augmentation de risque de 4 à 7 fois supérieure par rapport à la fiabilité des prédictions d'accouchement sans les informations du test.

L'utilité clinique d'un résultat de test de fibronectine foetale en temps réel, rapidement disponible en utilisant Rapid fFN, représente une amélioration significative et nécessaire de la capacité à gérer le travail prématuré pouvant entraîner un accouchement avant terme.

ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ : LE DILEMME CLINIQUE

Sur les quatre millions d'accouchements annuels aux États-Unis, environ 400 000 sont prématurés. Défini par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (Conseil américain des obstétriciens et gynécologues) comme un accouchement avant la 37^e semaine de gestation, l'accouchement prématuré est responsable de la majeure partie des cas de morbidité et de

mortalité périnatales non chromosomiques (1-4). Les symptômes de menace d'accouchement avant terme comprennent les contractions utérines, la modification de la leucorrhée, l'hémorragie vaginale, les douleurs dorsales, la sensation d'inconfort abdominal, la sensation de pression pelvienne et les crampes. Les modalités de diagnostic pour l'identification de la menace d'accouchement prématuré comprennent la surveillance de l'activité utérine et un examen digital du col utérin permettant d'en estimer les dimensions. On a démontré les limites de ces méthodes, puisqu'une dilatation minime du col (< 3 cm) et une activité utérine peuvent survenir sans constituer nécessairement un diagnostic d'accouchement prématuré imminent (5, 12, 14). Bien que divers marqueurs sériques aient été évalués, aucun n'a été largement accepté pour une utilisation en pratique clinique (6,7). La mesure de la fibronectine fœtale cervico-vaginale, effectuée par un dosage immuno-enzymatique ou par le Rapid fFN, est de plus en plus acceptée pour l'utilisation en pratique clinique.

FIBRONECTINE FŒTALE : PRÉSENCE À L'INTERFACE MATERNO-FŒTALE

La fibronectine fœtale, une isoforme de la fibronectine, est un composant majeur du milieu extracellulaire des membranes de la poche amniotique. La fibronectine fœtale se distingue des autres membres de la famille de la fibronectine par la présence d'une séquence unique, connue sous le nom de fragment III-CS. Les scientifiques ont développé un anticorps monoclonal, appelé le FDC-6, qui reconnaît spécifiquement le fragment III-CS de la fibronectine fœtale (8-10). Les études immunohistochimiques du placenta montrent que la fibronectine fœtale reste confinée au milieu extracellulaire de l'interface entre la mère et le fœtus dans l'utérus ; cette interface est également connue sous le nom de jonction chorio-déciduale (5, 11). Ces études suggèrent que la fibronectine fœtale est produite par les trophoblastes chorioniques extravilloux qui recouvrent la périphérie de la poche amniotique et assurent sa fixation sur la déciduale utérine. À cause de la localisation unique de la fibronectine fœtale, adjacente au placenta et à la poche amniotique, divers essais cliniques ont été menés pour étudier l'association de l'expression de la fibronectine fœtale cervico-vaginale au risque d'accouchement prématuré.

La fibronectine fœtale peut être détectée dans les sécrétions cervico-vaginales des femmes durant toute leur grossesse avec un dosage immuno-enzymatique faisant appel à un anticorps monoclonal. Le taux de fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales est élevé durant les 24 premières semaines de grossesse mais diminue entre la 24^e et la 34^e semaine dans les grossesses normales. La signification de sa présence dans le vagin durant les 24 premières semaines de grossesse n'est pas comprise. Toutefois, il est possible qu'elle ne reflète que la croissance normale de la population de trophoblastes extravilloux et du placenta. On a rapporté que la détection de la FNf dans les sécrétions cervico-vaginales entre 24 et 34 semaines pleines de gestation est associée à l'accouchement prématuré de femmes enceintes symptomatiques (5, 12-16) et asymptomatiques (17-20).

RÉSUMÉ : LA FIBRONECTINE FŒTALE EN TANT QU'OUTIL CLINIQUE

Deux études cliniques prospectives ont été menées pour démontrer l'innocuité et l'efficacité du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale en tant que facteur de risque dans les accouchements prématurés.

Dans la première étude on a déterminé que l'expression de la fibronectine fœtale dans les sécrétions vaginales peut être utilisée pour évaluer le risque d'accouchement prématuré à ≤ 7 ou ≤ 14 jours du prélèvement de l'échantillon (comme décrit au paragraphe Utilisation préconisée) sur des femmes enceintes présentant des signes ou des symptômes de travail prématuré. Dans la même étude, qui portait sur 763 femmes dans 10 sites cliniques, on a également déterminé que l'expression de la fibronectine fœtale est aussi associée à d'autres caractéristiques cliniques, notamment l'accouchement à ≤ 36 semaines pleines (accouchement avant terme) et le bien-être du nouveau-né. Un résultat de test de fibronectine fœtale positif suggère un risque élevé d'accouchement prématuré avec les conséquences néonatales qui en découlent. À l'inverse, un résultat de test de fibronectine fœtale négatif est fortement associé avec une gestation prolongée et un accouchement à terme. Les femmes symptomatiques dont le résultat de test de fibronectine

foetale est négatif ont moins de 1 % de risque d'accoucher à ≤ 7 ou ≤ 14 jours du prélèvement d'échantillon. Par conséquent, en l'absence d'autres données cliniques, un résultat de test de fibronectine foetale négatif indique un risque réduit d'accouchement prématuré. Ceci doit être considéré à la lumière d'autres informations au moment de la prise de décision thérapeutique.

Dans une étude clinique séparé, on a déterminé que l'expression de la fibronectine foetale dans les échantillons cervicaux ou vaginaux prélevés sur des femmes enceintes asymptomatiques à environ 24 semaines de grossesse identifie une partie des femmes enceintes qui finalement accoucheront à ≤ 34 semaines et 6 jours de gestation. Sur cette population de 2929 femmes enceintes asymptomatiques, un résultat de test de fibronectine foetale positif à 24 semaines de gestation a été associé à un risque environ 9 fois supérieur d'accoucher à ≤ 34 semaines et 6 jours de gestation. La prévalence d'accouchement à ≤ 34 semaines et 6 jours de gestation était de 4,4 % ; par conséquent, la valeur prédictive positive de 31,7 % pour un échantillon cervical représente une augmentation de fiabilité environ 7 fois supérieure par rapport à la prédiction d'accouchement sans les informations du test de la fibronectine foetale. Plus important encore, l'expression cervico-vaginale de la fibronectine foetale à environ 24 semaines de gestation est associée à une probabilité près de 60 fois supérieure d'un accouchement avant terme, c'est-à-dire un accouchement avant 28 semaines de grossesse où le pronostic du nouveau-né est fortement compromis. De plus, l'expression cervico-vaginale de la fibronectine foetale entre 22 semaines, 0 jour et 30 semaines, 6 jours est associée à un risque d'accouchement à ≤ 34 semaines 6 jours de gestation, 4 à 10 fois supérieur. Les résultats de cette étude démontrent en outre que le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foetale doit être utilisé conjointement aux autres informations cliniques disponibles pour identifier plus précisément le risque d'un accouchement prématuré à ≤ 34 semaines 6 jours de gestation chez les patientes enceintes asymptomatiques, évaluées entre 22 semaines, 0 jour et 30 semaines, 6 jours.

Une troisième étude prospective portant sur 587 échantillons cervico-vaginaux, provenant à la fois de femmes enceintes symptomatiques et asymptomatiques, a démontré l'équivalence entre les dosages de la FNf par Rapid fFN et par dosage immunoenzymatique. Les deux tests présentent une concordance 94,9 % du temps (coefficient Kappa = 0,81, intervalle de confiance à 95 % [0,75, 0,88] Tableau 1).

Tableau 1
Concordance entre le dosage immuno-enzymatique de la FNf et le dosage Rapid fFN du système TLi® (n=587) chez des femmes symptomatiques et asymptomatiques

	Dosage immuno-enzymatique FNf (+)	Dosage immuno-enzymatique FNf (-)	
Rapid fFN (+)	77	17	94
Rapid fFN (-)	13	480	493
	90	497	587

FIBRONECTINE FOETALE : RÉSULTATS D'ESSAI CLINIQUE

Évaluation du risque pour les patientes symptomatiques

Une étude prospective portant sur 763 grossesses a été conduite dans 10 sites cliniques des États-Unis pour évaluer l'association entre l'expression vaginale de la fibronectine foetale et un accouchement avant terme. Le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foetale a été utilisé pour évaluer le risque d'accouchement prématuré chez des femmes enceintes symptomatiques répondant aux critères cliniques suivants :

- Consultation pour un examen obstétrical non prévu
- Signes et symptômes de menace d'accouchement prématuré limités à :
 - contractions utérines (avec ou sans douleur)

- douleur abdominale basse intermittente, douleurs dorsales sourdes, sensation de pression pelvienne
 - hémorragie vaginale durant le second ou le troisième trimestre
 - crampes intestinales comparables aux douleurs menstruelles (avec ou sans diarrhée)
 - modification de la leucorrhée (quantité, couleur ou consistance)
 - sensation vague d'inconfort ; la patiente dit « ne pas se sentir bien »
- Âge de la gestation situé entre 24 semaines, 0 jour et 34 semaines, 6 jours
 - Membranes de la poche amniotique intactes
 - Dilatation cervicale minime (< 3 centimètres)

Rapport entre fibronectine fœtale et critères de l'accouchement

L'innocuité et l'efficacité du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale ont été évaluées sur une population de 763 patientes enceintes présentant des signes et symptômes communément associés à la menace d'un accouchement avant terme. Le rapport entre le résultat du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et le premier critère d'accouchement à ≤ 7 et ≤ 14 jours est indiqué dans le Tableau 2. Pour l'accouchement à ≤ 7 jours, la sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictives positives et négatives du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale étaient de 86,4 %, 82,3 %, 12,7 % et 99,5 %, respectivement. Pour un accouchement à ≤ 14 jours, la sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictives positives et négatives du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale étaient de 83,3 %, 82,9 %, 16,7 % et 99,2 %, respectivement.

Tableau 2
Sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives positives et négatives de la fibronectine fœtale pour l'accouchement à ≤ 7 et ≤ 14 jours pour les femmes symptomatiques (n=763)^a

Accouchement	n (%)	Sensibilité (IC 95 %)	Spécificité (IC 95 %)	Val. préd. + (IC 95 %)	Val. préd. - (IC 95 %)
≤ 7 jours	22 (2,9 %)	86,4 % (66,4, 95,3)	82,3 % (79,4, 84,9)	12,7 % (4,2, 33,7)	99,5 % (98,7, 99,8)
≤ 14 jours	30 (3,9 %)	83,3 % (66,3, 93,7)	82,9 % (80,0, 85,4)	16,7 % (7,3, 33,7)	99,2 % (98,3, 99,6)

^aLa proportion d'accouchements pour chaque critère est calculée en utilisant 763 comme dénominateur

Autres données cliniques pour les patientes symptomatiques

Le résultat du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale a été aussi mis en relation avec d'autres caractéristiques, notamment l'accouchement à ≤ 36 semaines pleines de gestation (accouchement prématuré) et le bien-être du nouveau-né. La sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictives positives et négatives du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale étaient de 41,3 %, 86,2 %, 44,7 %, et 84,5 %, respectivement, pour l'accouchement à ≤ 36 semaines (162 soit 21,2 % des 763 sujets ayant accouché à ≤ 36 semaines).

La relation entre le résultat de test de la fibronectine fœtale et le bien-être du nouveau-né est indiquée dans le Tableau 3.

Tableau 3
Bien-être du nouveau-né chez la population de femmes symptomatiques stratifiée
par résultat de test de fibronectine fœtale^a

		FNf +	FNf -	Valeur p ^b
Nombre total de sujets	n (%)	150 (19,7 %)	613 (80,3 %)	—
Poids de l'enfant (grammes)	moyen	2804,0	3242,8	0,0001
	ET	776,2	582,7	
	n	154	636	
	Fourchette	625–4280	835–5800	
Poids de l'enfant (grammes)	<1500	11 (7,1 %)	6 (0,9 %)	0,00005
n (%)	<2500	57 (37,0 %)	69 (10,8 %)	<0,00001
Morbidité périnatale	n (%)	18 (11,7 %)	22 (3,5 %)	0,0001
Détresse respiratoire				
Admission USIN	n (%)	44 (28,6 %)	68 (10,7 %)	<0,000001
Jours d'hôpital en néonatalogie		5,9±11,1	2,9±7,1	0,01

^aLes informations sur les nouveau-nés n'étaient disponibles que pour 753 sur 763 sujets

^bLa valeur p n'est pas calculée sur la base de « Inconnu » en tant que catégorie

Le nombre de sujets, la distribution des résultats de test de la fibronectine fœtale positifs, la sensibilité et les valeurs prédictives de test positif pour un accouchement à ≤ 7 jours des prélèvements de femmes enceintes symptomatiques à moins de 32 semaines et ≥ 32 semaines sont indiqués dans le Tableau 4. La proportion de tests positifs et la sensibilité du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale sont les mêmes pour les femmes avant et après la 32e semaine. Le nombre de femmes symptomatiques demandant une attention médicale augmentent graduellement, de même que le nombre d'accouchements, avec la progression de l'âge de la gestation.

Tableau 4
Distribution des sujets symptomatiques et résultats de test de fibronectine fœtale
avant et après la 32e semaine de gestation^a

AEGP ^a (semaines)	Sujets N	FNf + ^b n (%)	Sensibilité (%) (FNf+/Acc. à ≤7 jours)	Val. préd. + (%) (Acc. à ≤7 jours/FNf +)
< 32 semaines	483	91 (18,8 %)	8/9 (88,9 %)	8/91 (8,8 %)
≥ 32 semaines	280	59 (21,0 %)	11/13 (84,6 %)	11/59 (18,6 %)
TOTAL	763	150 (19,7 %)	19/22 (86,4 %)	19/150 (12,7 %)

^aÂge estimé de la grossesse au moment du prélèvement

^bFNf + = résultat positif du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale

La capacité d'autres facteurs cliniques à évaluer le risque d'accouchement prématuré a également été évaluée dans un essai prospectif et comparée au dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 %, pour les accouchements à ≤ 7 jours pour le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale, la dilatation cervicale, l'activité utérine, les hémorragies vaginales et les infections du tractus génital ascendant (vaginose bactérienne) sont fournis dans le Tableau 5.

Tableau 5
Sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives positives et négatives
des facteurs de risque chez les femmes asymptomatiques

Facteur de risque	n	Test positif défini ^a	Sensibilité (IC 95 %) ^b	Spécificité (IC 95 %)	Val. préd. + (IC 95 %)	Val. préd. - (IC 95 %)
Dosage immuno-enzymatique FNf	763	≥ 0,05 µg/ml	86,4 % (66,4 %, 95,3 %)	82,3 % (79,4 %, 84,9 %)	12,7 % (4,2 %, 33,7 %)	99,5 % (98,7 %, 99,8 %)
Activité utérine	750	≥ 4 cnt x h	54,5 % (34,5 %, 73,1 %)	75,3 % (72,0 %, 78,3 %)	6,3 % (1,4 %, 24,3 %)	98,2 % (96,9 %, 98,9 %)
Dilatation cervicale	757	> 1 cm	38,1 % (20,6 %, 59,4 %)	88,3 % (85,8 %, 90,4 %)	8,5 % (2,1 %, 27,9 %)	98,0 % (96,7 %, 98,8 %)
Hémorragies vaginales	759	Tout saignement	40,9 % (23,0 %, 61,6 %)	85,2 % (82,4 %, 87,6 %)	7,6 % (1,9 %, 26,3 %)	98,0 % (96,7 %, 98,7 %)
Infection tract. gén. asc dt	763	Vaginose bactérienne	9,1 % (2,5 %, 27,8 %)	84,1 % (81,2 %, 86,5 %)	1,7 % (0,1 %, 17,6 %)	97,3 % (95,9 %, 98,2 %)

^aSeuil de coupure utilisé pour définir un résultat de test positif dans la détermination de la sensibilité, etc.

^bIntervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

Évaluation du risque pour les patientes asymptomatiques

L'innocuité et l'efficacité du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale comme facteur de risque d'accouchement prématuré à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation ont été évaluées dans une étude prospective de 2929 grossesses uniques dans 10 sites cliniques des États-Unis. Des prélèvements cervical et vaginal étaient effectués sur des femmes enceintes asymptomatiques au cours d'un examen prénatal de routine entre 22 semaines, 0 jour et 30 semaines, 6 jours de gestation.

Rapport entre l'expression de la fibronectine fœtale et les critères d'accouchement

Le premier critère de cette étude était l'accouchement prématuré spontané à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation. Les critères secondaires comprenaient l'accouchement à moins de 28 semaines, les infections du tractus génital ascendant et le pronostic du nouveau-né. Des 2929 femmes de cette étude, 127 (4,4 %) ont accouché à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation et 19 (0,7 %) ont accouché à moins de 28 semaines de gestation. Des 2915 échantillons cervicaux et 2922 échantillons vaginaux prélevés entre 22 semaines, 0 jour et 24 semaines, 6 jours de grossesse, 82 (2,8 %) et 101 (3,5 %) respectivement, présentaient un résultat de fibronectine fœtale positif. L'association entre le résultat du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et l'accouchement à moins de 28 et ≤ 34 semaines, 6 jours de grossesse, pour les échantillons cervicaux et vaginaux prélevés à la visite de la 24e semaine, est indiquée sur le Tableau 6a. De la même manière, à la visite de la 26e semaine, 2431 échantillons cervicaux et 2435 échantillons vaginaux ont été prélevés et 82 (3,4 %) et 84 (3,4 %) respectivement, présentaient un résultat de fibronectine fœtale positif. L'association entre le résultat de dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation est indiquée dans le Tableau 6b. À la visite de la 28e semaine, 2308 échantillons cervicaux et 2312 échantillons vaginaux ont été prélevés. Un total de 60 (2,6 %) et 72 (3,1 %) étaient positifs pour les prélèvements cervicaux et vaginaux, respectivement. L'association entre le résultat de dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale à la visite de la 28e semaine et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation est indiquée dans le Tableau 6c. Le résultat du dosage de la fibronectine fœtale à la visite de la 30e semaine a montré que sur 2422 échantillons cervicaux et 2425 échantillons vaginaux prélevés, 79 (3,3 %) et 82 (3,4 %) respectivement, présentaient un résultat de fibronectine fœtale positif. L'association entre le

résultat de dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale à la visite de la 30e semaine et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation est indiquée dans le Tableau 6d. La présence de fibronectine fœtale, dans les échantillons cervicaux comme dans les échantillons vaginaux, entre 22 semaines, 0 jour et 30 semaines, 6 jours de grossesse, identifie une sous-population de femmes à très haut risque d'accouchement à ≤ 34 semaines, notamment de nombreuses femmes ayant accouché à moins de 28 semaines de grossesse, où le pronostic du nouveau-né peut être fortement compromis.

Tableau 6a
Association entre le résultat de test de la fibronectine fœtale cervicale et vaginale à la visite de la 24e semaine^a et l'accouchement à moins de 28 et ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation (n=2929)

Résultat	Acc. (n) ^b	Sensibilité % (IC 95 %) ^c	Spécificité % (IC 95 %)	Val. préd. + % (IC 95 %)	Val. préd. - % (IC 95 %)	Risque relatif (IC 95 %)
Cervicale (n=2915)^d						
<28 semaines	19	63,2 % (41,0, 80,9)	97,6 % (96,9, 98,1)	14,6 % (4,9, 36,2)	99,8 % (99,5, 99,9)	59,2 (23,9, 146,5)
≤ 34 semaines	127	20,5 % (14,9, 28,3)	98,0 % (97,4, 98,5)	31,7 % (24,2, 40,2)	96,4 % (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
Vaginale (n=2922)^e						
<28 semaines	19	63,2 % (41,0, 80,9)	96,9 % (96,2, 97,5)	11,9 % (3,5, 33,1)	99,7 % (99,4, 99,8)	47,9 (19,2, 119,0)
≤ 34 semaines	127	18,9 % (13,0, 26,5)	97,2 % (96,6, 97,8)	23,8 % (17,2, 31,9)	96,3 % (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)

^aLa visite de la 24e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 22 semaines, 0 jour à 24 semaines,

6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bAccouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation

^cIntervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

^dn= 82 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNf cervicale positifs à la visite de la 24e semaine

^en= 101 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNf vaginale positifs à la visite de la 24e semaine

Tableau 6b
Association entre le résultat de test de la fibronectine fœtale cervicale et vaginale à la visite de la 26e semaine^a et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation (n=2435)

Résultat	Acc. (n) ^b	Sensibilité % (IC 95 %) ^c	Spécificité % (IC 95 %)	Val. préd. + % (IC 95 %)	Val. préd. - % (IC 95 %)	Risque relatif (IC 95 %)
Cervicale (n=2431)^d						
≤ 34 semaines	90	20,0 % (13,5, 29,9)	97,3 % (96,5, 97,8)	22,0 % (14,6, 31,6)	96,9 % (95,6, 97,1)	7,2 (4,5, 11,4)
Vaginale (n=2435)^e						
≤ 34 semaines	91	18,7 % (11,9, 27,9)	97,1 % (96,3, 97,7)	20,2 % (13,2, 29,6)	96,9 % (96,1, 97,5)	6,4 (4,0, 10,4)

^aLa visite de la 26e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 25 semaines, 0 jour à 26 semaines,

6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bAccouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation

^cIntervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

^dn= 82 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNf cervicale positifs à la visite de la 26e semaine

^en= 84 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNf vaginale positifs à la visite de la 26e semaine

Tableau 6c**Association entre le résultat de test de la fibronectine fœtale cervicale et vaginale à la visite de la 28e semaine^a et l'accouchement ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation (n=2312)**

Résultat	Acc. (n) ^b	Sensibilité % (IC 95 %) ^c	Spécificité % (IC 95 %)	Val. préd. + % (IC 95 %)	Val. préd. - % (IC 95 %)	Risque relatif (IC 95 %)
Cervicale (n=2308) ^d						
≤ 34 semaines	76	10,5 % (5,4, 19,4)	97,7 % (96,9, 98,2)	13,3 % (7,4, 22,7)	97,0 % (92,3, 97,6)	4,4 (2,2, 8,8)
Vaginale (n=2312) ^e						
≤ 34 semaines	75	17,3 % (10,4, 27,4)	97,4 % (96,6, 97,9)	18,1 % (13,3, 32,8)	97,2 % (97,2, 98,4)	6,5 (3,8, 11,3)

^aLa visite de la 28e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 27 semaines, 0 jour à 28 semaines, 6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bAccouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation

^cIntervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

^dn= 60 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNF cervicale positifs à la visite de la 28e semaine

^en= 72 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNF vaginale positifs à la visite de la 28e semaine

Tableau 6d**Association entre le résultat de test de la fibronectine fœtale cervicale et vaginale à la visite de la 30e semaine^a et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation (n=2425)**

Résultat	Acc. (n) ^b	Sensibilité % (IC 95 %) ^c	Spécificité % (IC 95 %)	Val. préd. + % (IC 95 %)	Val. préd. - % (IC 95 %)	Risque relatif (IC 95 %)
Cervicale (n=2422) ^d						
≤ 34 semaines	66	25,8 % (16,8, 37,5)	97,4 % (96,6, 97,9)	21,5 % (13,3, 32,8)	97,9 % (97,2, 98,4)	10,3 (6,2, 17,0)
Vaginale (n=2425) ^e						
≤ 34 semaines	66	16,7 % (10,1, 26,2)	97,0 % (96,2, 97,6)	13,4 % (7,4, 22,4)	97,7 % (97,0, 98,2)	5,7 (3,1, 10,5)

^aLa visite de la 30e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 29 semaines, 0 jour à 30 semaines, 6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bAccouchement à moins de 34 semaines, 6 jours de gestation

^cIntervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

^dn= 79 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNF cervicale positifs à la visite de la 30e semaine

^en= 82 Résultats de dosage immuno-enzymatique FNF vaginale positifs à la visite de la 30e semaine

Autres données cliniques pour les patientes asymptomatiques

L'association entre le résultat de test de la fibronectine fœtale cervicale et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation a été comparée aux autres facteurs de risque évalués à la visite de la 24e semaine. Les autres facteurs de risque évalués comprenaient la perception d'activité utérine par la patiente dans les deux semaines précédentes, la dilatation cervicale ≥ 1 centimètre, des antécédents d'hémorragie vaginale au cours du second trimestre et des antécédents d'au moins un accouchement prématuré antérieur à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation. L'association entre ces facteurs de risque et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation est indiquée dans le Tableau 7. À l'exception de la vaginose bactérienne, chacun de ces facteurs de risque est associé de manière significative à un accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation.

Tableau 7

Association à une seule variable entre tous les facteurs de risque étudiés ou existants à la visite de la 24e semaine^a et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation chez les femmes asymptomatiques (n=2929)

Facteur de risque	Test pos. défini ^b	Sensibilité (IC 95 %) ^c	Spécificité (IC 95 %)	VP pos. (IC 95 %)	VP nég. (IC 95 %)	Risque rel. (IC 95 %)
Dosage immuno-enz. FNf (Cervicale) n=2915	≥ 0,05 µg/ml à 24 semaines	20,5 % (14,9, 28,3)	98,0 % (97,4, 98,4)	31,7 % (24,2, 40,2)	96,4 % (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
Dosage immuno-enz. FNf (Vaginale) n=2922	≥ 0,05 µg/ml à 24 semaines	18,9 % (13,0, 26,5)	97,2 % (96,6, 97,8)	23,8 % (17,2, 31,9)	96,3 % (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)
Activité utérine n=2929	2 semaines avant la 24e semaine	31,5 % (23,4, 39,6)	83,1 % (81,7, 84,5)	7,8 % (5,5, 10,1)	96,4 % (95,7, 97,1)	2,2 (1,5, 3,1)
Dilatation cervicale n=2929	≥ 1 cm à 24 semaines	45,7 % (37,0, 54,3)	81,3 % (79,8, 82,7)	9,9 % (7,5, 12,4)	97,1 % (96,4, 97,7)	3,4 (2,4, 4,7)
APA ^d n=1704	≤ 34 semaines	27,6 % (19,3, 37,8)	88,4 % (86,7, 89,8)	11,3 % (6,2, 19,6)	95,8 % (94,7, 96,7)	2,7 (1,7, 4,2)
Hémorragie vaginale n=2929	Hémorragie 2e trim.	16,5 % (10,1, 23,0)	90,9 % (89,9, 92,0)	7,6 % (4,5, 10,0)	96,0 % (95,3, 96,8)	1,9 (1,2, 3,0)
Vag. bact. ^e n=2900	PH, Clue cells à 24 semaines	29,4 % (21,2, 37,0)	76,9 % (75,6, 78,7)	5,5 % (3,8, 7,2)	96,0 % (95,2, 96,8)	1,4 (0,9, 2,0)

^aLa visite de la 24e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 22 semaines, 0 jour à 24 semaines, 6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bSeuil de coupure utilisé pour définir un résultat de test positif et déterminer la sensibilité, etc.

^cIntervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

^dAPA : accouchement prématuré antérieur à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation

^eVag. bact. : vaginose bactérienne à la visite de la 24e semaine

En général, ces facteurs de risque ont une sensibilité égale ou supérieure et sont moins spécifiques que le résultat du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale. L'utilisation du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale conjointement à d'autres facteurs de risque à environ 24 semaines de gestation identifie les femmes à risque plus élevé d'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation et réduit le nombre de fausses observations positives imputables à d'autres facteurs de risque. Par exemple, les résultats montrés dans le Tableau 8 démontrent que la valeur prédictive positive de la dilatation cervicale ≥ 1 centimètre (9,9 %) est augmentée par addition du résultat du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale cervicale (40,0 %) (les résultats des échantillons vaginaux sont similaires mais ne sont pas montrés ici).

Tableau 8
Valeur prédictive de la combinaison du résultat du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale cervicale avec une dilatation cervicale ≥ 1 centimètre parmi les femmes asymptomatiques

Résultats à la visite de la 24e semaine ^a	n	Acc. ≤ 34 sem. (n)	Acc. ≤ 34 sem. (%)
Tous les sujets	2915	127	—
FNf+ ^b	82	26	31,7 %
DC ≥ 1 cm ^c	583	58	9,9 %
FNf-, DC < 1 cm	2280	55	2,4 %
FNf+, DC < 1 cm	52	14	26,9 %
FNf-, DC ≥ 1 cm	553	46	8,3 %
FNf+, DC ≥ 1 cm	30	12	40,0 %

^aLa visite de la 24e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 22 semaines, 0 jour à 24 semaines, 6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bFNf+ : résultat de dosage immuno-enzymatique FNf positif (+)

^cDC : dilatation cervicale

Les antécédents d'accouchement prématuré constituent un des facteurs de risque les plus importants d'accouchement avant terme, puisqu'on compte environ 50 % d'accouchements prématurés chez les femmes enceintes nullipares aux États-Unis. Le Tableau 9 montre l'association entre le résultat du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et l'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation chez les femmes nullipares et les femmes au moins primipares, stratifiées par antécédents d'accouchement prématuré (les résultats des échantillons vaginaux sont similaires mais ne sont pas montrés ici).

Tableau 9
Association du résultat de dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale cervicale à la visite de la 24e semaine^a et l'accouchement ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation chez les femmes nullipares et les femmes asymptomatiques au moins primipares par antécédents d'accouchement prématuré (n=2929)

	FNf+ ^b n (%)	APA ^c n (%)	Sensibilité (IC 95 %) ^d	Spécificité (IC 95 %)	PV pos. (IC 95 %)	PV nég. (IC 95 %)	Risque rel. (IC 95 %)
Nullipare n=1211	29 (2,4 %)	40 (3,3 %)	25,0 % (11,6, 38,4)	98,4 % (97,7, 99,1)	34,5 % (17,2, 51,8)	97,5 % (96,6, 98,4)	13,6 (7,4, 25,1)
Au moins primipare n=1704	53 (3,1 %)	87 (5,1 %)	18,4 % (10,3, 26,5)	97,7 % (97,0, 98,4)	30,2 % (17,8, 42,5)	95,7 % (94,7, 96,7)	7,1 (4,4, 11,2)
APA ^e n=212	8 (3,8 %)	24 (11,3 %)	20,8 % (4,6, 37,1)	98,4 % (96,6, 99,9)	62,5 % (29,0, 96,0)	90,7 % (86,7, 94,7)	6,7 (3,4, 13,3)
Sans APA n=1492	45 (3,0 %)	63 (4,2 %)	17,5 % (8,1, 26,8)	97,6 % (96,8, 98,4)	24,4 % (11,9, 37,0)	96,4 % (95,4, 97,4)	6,8 (3,8, 12,1)

^aLa visite de la 24e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 22 semaines, 0 jour à 24 semaines, 6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bRésultats de dosage immuno-enzymatique FNf cervicale positifs à la visite de la 24e semaine

^cAccouchement prématuré ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation

^dIntervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

^eAPA : antécédents d'accouchement prématuré ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation

Le rapport entre le résultat du test de la fibronectine fœtale cervicale et le bien-être du nouveau-né est indiqué au Tableau 10 (les résultats des échantillons vaginaux sont similaires mais ne sont pas montrés ici).

Tableau 10**Bien-être du nouveau-né stratifié par résultat de test de la fibronectine fœtale cervicale obtenu à la visite de la 24^e semaine^a parmi les femmes asymptomatiques**

		FNf +	FNf -	Valeur p
Total de nouveau-nés ^b	n (%)	81 (2,8 %)	2829 (97,2 %)	—
Poids de l'enfant (grammes)	moyen	2587	3175	0,0001
	ET	1127	617	
	n	81	2829	
	Fourchette	220-4895	195-6390	
Poids de l'enfant (grammes)				
n (%)				
	<1500	18 (22,2 %)	52 (1,8 %)	0,001
	<2500	31 (38,3 %)	314 (11,1 %)	0,001
Morbidité périnatale	n (%)			
Détresse respiratoire		17 (21,0 %)	68 (2,4 %)	0,001
Sepsie néonatale		4 (4,9 %)	13 (0,5 %)	0,040
Entérocolite nécrosante		6 (7,4 %)	7 (0,2 %)	0,001
Admission USIN	n (%)	24 (29,6 %)	156 (5,5 %)	0,001
Mortalité périnatale	n (%)	6 (7,4 %)	15 (0,5 %)	0,001

^aLa visite de la 24^e semaine se réfère à une fourchette d'âge de gestation de 22 semaines, 0 jour à 24 semaines, 6 jours parmi les femmes asymptomatiques

^bLes informations sur les nouveau-nés n'étaient disponibles que pour 2913 sujets avec des échantillons cervicaux à la visite de la 24^e semaine

SIGNIFICATION CLINIQUE DE LA FIBRONECTINE FŒTALE

L'expérience clinique du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale s'est limitée aux études d'observation établissant l'association entre le résultat du test et la probabilité de l'accouchement. L'expérience clinique du test Rapid fFN a été limitée aux études de concordance en laboratoire d'observation. Aucune étude randomisée contrôlée n'a encore été effectuée pour déterminer si l'utilisation du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale ou du Rapid fFN conjointement à d'autres informations cliniques sont d'une efficacité thérapeutique pour les menaces d'accouchement prématuré. En l'absence de telles études, il n'est pas possible de faire des recommandations concernant les options de traitement spécifiques.

Gestion des femmes dont le résultat de test de fibronectine fœtale est positif

Les femmes enceintes symptomatiques avec un test de fibronectine fœtale positif présentent un risque accru d'accouchement à ≤ 7 jours, ≤ 14 jours du prélèvement de l'échantillon, et d'accouchement avant terme à ≤ 36 semaines pleines. Les femmes enceintes asymptomatiques avec un test de fibronectine fœtale positif présentent un risque accru d'accouchement à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation. Par conséquent, un test de fibronectine fœtale positif améliore la capacité du médecin à prédire un accouchement prématuré que ce soit sur la population de femmes enceintes asymptomatiques ou sur la population de femmes enceintes présentant des symptômes ambigus. Dans l'une ou l'autre de ces populations, l'identification du risque permettrait une surveillance accrue et une gestion améliorée des patientes qui ne sont pas autrement remarquables du point de vue clinique. La surveillance accrue et l'identification précoce qui en découle d'autres symptômes cliniques entraîneraient probablement une gestion efficace et précoce des symptômes pouvant être traités. Enfin, et c'est peut-être le plus important, un test de fibronectine fœtale positif est associé à un pronostic défavorable du nouveau-né, en particulier le syndrome de détresse respiratoire. Par conséquent, l'identification précoce du risque, particulièrement parmi les femmes enceintes symptomatiques, améliorerait probablement l'instauration d'une thérapie corticostéroïdienne face à une progression rapide du travail et de l'accouchement.

Gestion des femmes dont le résultat de test de fibronectine fœtale est négatif

L'absence de fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales après une gestation de 24 semaines est associée à la poursuite de la grossesse. Les femmes enceintes symptomatiques avec un résultat de test de fibronectine fœtale négatif entre 24 et 34 semaines, 6 jours de gestation présentent moins de < 1 % de probabilité d'accouchement à ≤ 7 ou ≤ 14 jours du prélèvement de l'échantillon, et un risque d'environ 15 % d'accoucher à ≤ 36 semaines pleines de grossesse. Parmi les femmes enceintes symptomatiques, un test négatif conduirait probablement à un usage plus judicieux des médicaments tocolytiques qui réduirait la probabilité de toxicités maternelle et fœtale associées à ces traitements et préserverait leur efficacité pour le moment où le besoin s'en ferait sentir d'une façon plus aiguë. Les femmes enceintes asymptomatiques avec un résultat de test de fibronectine fœtale négatif entre 22 semaines, 0 jour et 30 semaines, 6 jours de gestation présentent un risque d'environ 2 à 4 % d'accoucher à ≤ 34 semaines, 6 jours et un risque < 0,5 % d'accoucher à moins de 28 semaines quand le test a lieu entre 22 semaines, 0 jour et 24 semaines, 6 jours de gestation. Manifestement, la majorité des femmes avec un résultat de test de fibronectine fœtale négatif accouchant prématurément, accouchent après 34 semaines pleines où la morbidité périnatale sérieuse est improbable bien que possible. De plus, les femmes avec un résultat de test négatif, surtout les patientes symptomatiques, peuvent ne pas subir de changements drastiques de leur style de vie, par exemple repos au lit ou restrictions de travail, qui peuvent avoir des répercussions sociales, économiques et émotionnelles significatives. Il est essentiel de reconnaître qu'un résultat de test de la fibronectine fœtale négatif n'élimine pas la possibilité d'un accouchement avant terme. Les patientes symptomatiques ayant un test de fibronectine fœtale négatif présentent toujours un risque accru d'accouchement prématuré, simplement parce qu'elles se présentent pour un examen non programmé et les patientes asymptomatiques peuvent développer un risque détectable ultérieurement en cours de grossesse, même si le résultat de test est négatif à 24 semaines de gestation. Par conséquent, une éducation accrue des patientes et une surveillance continue doivent continuer à être les composantes essentielles de la gestion des patientes.

MÉCANISMES DE LA LIBÉRATION DE LA FIBRONECTINE FŒTALE

Les mécanismes exacts sous-jacents au début du travail et de l'accouchement chez les humains sont inconnus et il est donc impossible de décrire de manière décisive le mécanisme par lequel la fibronectine fœtale apparaît dans les sécrétions cervico-vaginales. Les études immunohistochimiques ont montré que la fibronectine fœtale est localisée au milieu extracellulaire de l'interface materno-fœtale, connue aussi sous le nom de jonction chorio-déciduale. L'immunolocalisation de la fibronectine fœtale dans le placenta et la poche amniotique, en particulier dans le segment utérin inférieur, suggère que la fibronectine fœtale peut se répandre ou « fuir » dans le vagin. Deux processus possibles peuvent conduire à l'apparition de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales. Dans le premier, le stress mécanique provoqué par les contractions utérines et les modifications cervicales conduisent à une séparation chorio-déciduale qui à son tour entraîne une perte de la fibronectine fœtale depuis l'interface. L'accumulation de preuves cliniques suggère l'existence d'un second processus dans lequel l'inflammation localisée de l'interface chorio-déciduale, peut-être provoquée par une infiltration bactérienne ascendante masquée, entraîne une défense de l'hôte maternel. Si le stimulus infectieux et la réponse maternelle sont suffisamment fortes, l'inflammation qui en résulte peut entraîner la dégradation du milieu extracellulaire chorio-décidual et affaiblir les membranes amniotiques. Un tel processus a été évoqué dans la littérature et peut être résumé de la manière suivante : 1) une infiltration bactérienne ascendante provenant du tractus génital inférieur entraîne le recrutement de leucocytes vers la déciduale et les membranes ; 2) les protéases dérivées des bactéries et des leucocytes dégradent le milieu extracellulaire décidual et chorionique ; 3) la dégradation des protéines du milieu extracellulaire entraîne l'épanchement de fibronectine fœtale dans le vagin et, si la dégradation est importante, une rupture prématurée des membranes amniotiques survient ; 4) le même processus inflammatoire continu entraîne la

libération localisée de prostaglandines et de cytokines, entraînant une maturation cervicale et des contractions²¹⁻²⁶. Par conséquent, l'apparition de fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales est probablement imputable aux divers processus associés à la séparation chorio-déciduale et au début du travail, que le stimulus soit mécanique ou infectieux.

POURQUOI LES POPULATIONS DE PATIENTES SONT RESTREINTES

Le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et le dosage Rapid fFN ont deux applications cliniques. Dans la première application, le test est prévu pour être utilisé comme une aide à l'évaluation du risque d'accouchement pour les femmes présentant des symptômes de travail avant terme, avec des membranes amniotiques intactes et une dilatation cervicale minimale (< 3 centimètres). Le test n'est pas prévu pour être utilisé chez les femmes symptomatiques présentant une dilatation cervicale avancée (≥ 3 centimètres), une rupture des membranes amniotiques, un cerclage cervical, ou une évidence visuelle d'une hémorragie vaginale modérée à forte. L'accouchement est généralement imminent quand la dilatation cervicale excède 3 centimètres ou en cas de rupture des membranes amniotiques. Par conséquent, un test supplémentaire de diagnostic n'est en général pas nécessaire pour confirmer le risque chez ces femmes présentant une dilatation cervicale avancée ou une rupture des membranes amniotiques. L'hémorragie vaginale modérée ou forte est un facteur de risque indépendant d'accouchement prématuré et peut être associée à d'autres problèmes médicaux ou obstétriques sérieux. L'examen clinique doit se concentrer sur l'identification de l'origine de l'hémorragie plutôt que sur l'évaluation immédiate du risque d'accouchement. Actuellement, les informations caractérisant l'association d'une expression vaginale de la fibronectine fœtale à l'accouchement chez les femmes ayant un cerclage cervical sont insuffisantes.

Dans la seconde application, le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et le dosage Rapid fFN sont prévus pour être utilisés conjointement à d'autres informations cliniques pour aider à l'évaluation du risque d'accouchement avant terme à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation, avec un échantillon cervico-vaginal prélevé chez les femmes enceintes asymptomatiques au cours d'une visite prénatale de routine entre 22 semaines, 0 jours et 30 semaines, 6 jours de gestation. Le test est prévu seulement pour être utilisé chez les femmes enceintes présentant une grossesse unique, quels que soient leur parité et les antécédents d'accouchement prématuré à ≤ 34 semaines, 6 jours. L'innocuité et l'efficacité du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale ou du dosage Rapid fFN n'ont pas été démontrées pour les femmes enceintes asymptomatiques présentant un risque connu d'accouchement prématuré, par exemple grossesse multiple, cerclage cervical ou placenta praevia.

Pour les deux populations de patientes, symptomatique et asymptomatique, le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et le dosage Rapid fFN doivent être utilisés conjointement à d'autres informations cliniques pour évaluer le risque d'accouchement, par exemple, contractions utérines, dilatation cervicale, infection du tractus génital ascendant, hémorragie vaginale, antécédents obstétriques, etc.

LA FIBRONECTINE FŒTALE PEUT-ELLE ÊTRE UTILISÉE SEULE POUR IDENTIFIER LE RISQUE D'ACCOUCHEMENT ?

Le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et le dosage Rapid fFN sont des tests objectifs qui peuvent être utilisés comme une aide à l'évaluation du risque d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes symptomatiques ou asymptomatiques. La détection de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales ne doit pas être interprétée seule pour évaluer le risque d'un accouchement imminent. Le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale et le dosage Rapid fFN doivent être utilisés conjointement à d'autres tests et informations cliniques pour évaluer le risque global d'accouchement prématuré et assurer une gestion appropriée de la patiente.

PRÉLÈVEMENT D'ÉCHANTILLON

L'échantillon doit être prélevé dans le cul-de-sac vaginal postérieur au cours d'un examen au spéculum. *Le kit de prélèvement d'échantillon Hologic est le seul système de prélèvement d'échantillon acceptable pouvant être utilisé pour prélever des échantillons pour ce dosage.* L'écouvillon de polyester fourni dans le kit de prélèvement d'échantillon doit être introduit dans le vagin et frotté par rotation contre les parois du cul-de-sac postérieur durant 10 secondes environ pour recueillir les sécrétions cervico-vaginales. Une fois l'échantillon prélevé, retirer avec précaution l'écouvillon du vagin et le placer dans un tube de tampon fourni avec le kit de prélèvement d'échantillon. N'utiliser qu'un seul dispositif de prélèvement d'échantillon par patiente. Étiqueter le tube de transport d'échantillon avec le nom de la patiente et toutes les autres informations d'identification requises.

Pour interpréter en toute sécurité les résultats de test du dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foétale ou du dosage Rapid fFN, l'échantillon doit être prélevé avant toute procédure ou activité pouvant interférer avec le col, par exemple coït, examen digital du col, échographie vaginale, culture microbiologique des sécrétions cervicales ou test de papanicolaou : frottis cervico utérin. Enfin, le résultat du test ne sera pas valable si l'écouvillon est contaminé par des lubrifiants, des savons ou des désinfectants, par exemple, gel lubrifiant K-Y®, désinfectant Betadine®, hexachlorophène, crème Monistat®. Les savons ou désinfectants peuvent interférer avec la réaction antigène-anticorps. La méthode de prélèvement est également décrite dans la notice d'instructions du kit de prélèvement d'échantillon.

PRINCIPE DU DOSAGE IMMUNO-ENZYMATIQUE DE LA FIBRONECTINE FOETALE

Le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine foétale est un dosage d'immunosorption liée à l'enzyme en phase solide (ELISA). Durant le dosage, les échantillons cervico-vaginaux sont incubés dans des puits microdosés revêtus de FDC-6, un anticorps monoclonal spécifique de la fibronectine foétale (5). Le complexe anticorps-antigène qui en résulte est lavé pour retirer les matières qui ne sont pas spécifiquement liées puis mis en présence d'un anticorps anti-fibronectine humaine, couplé à une enzyme. Après formation du « sandwich » antigène-anticorps, le puits microdosé est lavé pour retirer tout antigène marqué non lié, puis incubé avec un substrat enzymatique. La présence ou l'absence de fibronectine foétale dans l'échantillon est déterminée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 550 nanomètres.

PRINCIPE DU DOSAGE RAPID fFN POUR LE SYSTÈME TLi_{IQ}®

La cassette Rapid fFN est un dosage immunochromatographique en phase solide à migration latérale. Durant le dosage, les échantillons cervico-vaginaux migrent par action capillaire depuis un tampon absorbant à travers une membrane de nitrocellulose, vers une zone de réaction contenant un anticorps murin monoclonal anti-fibronectine foétale conjugué à des microsphères bleues (conjugué). Le conjugué, inclus dans la membrane, est mobilisé par la migration de l'échantillon. L'échantillon migre alors à travers une zone contenant un anticorps polyclonal caprin anti-fibronectine humaine, qui capture les complexes conjugué-fibronectine. Ce qui reste de l'échantillon migre à travers une zone contenant un anticorps polyclonal caprin anti-IgG de souris qui capture le conjugué non lié, créant ainsi une ligne de contrôle. Après 20 minutes de délai de réaction, les intensités de la ligne de test et de la ligne de contrôle sont interprétées avec l'analyseur TLi_{IQ}.

L'analyseur TLi_{IQ} utilise une technologie de réflexion optique pour transformer la réaction d'une cassette Rapid fFN en format numérique. Les données sont analysées en utilisant des paramètres multiples, notamment une comparaison des données de l'échantillon et des données d'étalonnage. L'analyseur TLi_{IQ} fournit trois résultats de test possibles : positif, négatif ou non valide.

La méthode de fonctionnement de l'analyseur TLI_{IQ} est la suivante : 1) insertion de la cassette Rapid fFN dans l'analyseur TLI_{IQ} ; 2) initialisation de l'analyseur TLI_{IQ} avec le clavier numérique de l'instrument ; 3) recueil des données de réflexion à l'aide du logiciel de l'analyseur TLI_{IQ} ; 4) conversion des données brutes en un résultat exploitable par le logiciel de l'analyseur TLI_{IQ}.

Chaque paquet de cassettes Rapid fFN est étiqueté avec un « code d'étalonnage » unique, propre à chaque lot de cassettes. Le code d'étalonnage est établi par le fabricant et spécifie la valeur de l'étalonnage de référence. La valeur de l'étalonnage de référence représente l'intensité du signal associé à 0,050 µg/ml de FNf.

Le logiciel d'analyse convertit les données brutes de l'analyseur TLI_{IQ} en un des trois résultats de test possibles : positif, négatif ou non valide. Les données brutes sont converties en résultat de test en déterminant l'intensité du signal dérivé de l'échantillon patient, et en vérifiant si l'intensité du signal de l'échantillon est supérieure, égale ou inférieure à l'intensité du signal spécifiée par la valeur de l'étalonnage de référence.

Le résultat est rapporté comme positif si l'intensité du dérivé de l'échantillon patient est supérieure ou égale à celle spécifiée par la valeur de l'étalonnage de référence. Le résultat est rapporté comme négatif si l'intensité du dérivé de l'échantillon patient est inférieure à celle spécifiée par la valeur de l'étalonnage de référence. Le résultat est rapporté comme non valide si le test ne répond pas aux contrôles de qualité internes.

Les contrôles internes font partie du système TLI_{IQ} et sont réalisés automatiquement à chaque test. Ces contrôles internes vérifient 1) le niveau de seuil du signal à la position de contrôle de la procédure, 2) la migration correcte de l'échantillon sur la cassette Rapid fFN, 3) l'absence d'agrégation du conjugué (Cassette : réussi/échec) et 4) le fonctionnement correct du matériel analyseur (Analyseur : réussi/échec).

DÉFINITION D'UN TEST POSITIF OU NÉGATIF

Le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale

Les échantillons patient ayant une absorbance supérieure ou égale à celle de l'appareil d'étalonnage de référence positif (contenant 0,050 µg/ml FNf) sont définis comme positifs pour la présence de fibronectine fœtale. Les échantillons patient ayant une absorbance inférieure à celle de l'appareil d'étalonnage de référence positif sont définis comme négatifs pour la présence de fibronectine fœtale.

Rapid fFN pour le système TLI_{IQ}

Les échantillons patient ayant une intensité de signal supérieure ou égale à celle spécifiée par la valeur d'étalonnage de référence (contenant 0,050 µg/ml FNf) sont affichés comme « positifs » sur l'analyseur TLI_{IQ}. Les échantillons patient ayant une intensité de signal inférieure à celle spécifiée par la valeur d'étalonnage de référence (contenant 0,050 µg/ml FNf) sont affichés comme « négatifs » sur l'analyseur TLI_{IQ}.

LIMITES

Le résultat du dosage immuno-enzymatique de fibronectine fœtale ou du dosage Rapid fFN ne doit pas être interprété comme une preuve absolue de la présence ou de l'absence d'un processus qui entraînera un accouchement à ≤ 7 jours du prélèvement de l'échantillon pour les femmes symptomatiques ou à ≤ 34 semaines, 6 jours de gestation pour les femmes asymptomatiques. Un résultat de dosage immuno-enzymatique de fibronectine fœtale ou de dosage Rapid fFN positif peut être observé chez des patientes présentant une altération cervicale provoquée par, sans s'y limiter, des rapports sexuels, un examen digital du col ou une échographie vaginale. Le résultat du dosage immuno-enzymatique de fibronectine fœtale ou du dosage Rapid fFN doit toujours être utilisé conjointement aux informations révélées par l'examen clinique de la patiente et les autres procédures diagnostiques comme l'examen du col, la culture microbiologique cervicale, l'évaluation de l'activité utérine et l'évaluation des autres facteurs de risque.

- Toute modification du protocole du dosage décrit ici peut induire des résultats erronés.
- Le dosage est optimal pour les échantillons prélevés soit dans le cul-de-sac vaginal postérieur soit dans la région cervicale externe près de l'orifice du col. Les échantillons prélevés en d'autres endroits ne doivent pas être utilisés.
- L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation d'un seuil de coupure autre que 0,050 µg/ml FNf n'ont pas été établies.
- L'interférence du dosage avec les composants suivants n'a pas été écartée : douches, leucocytes, hématies, bactéries et bilirubine.
- La présence d'infections n'a pas été exclue comme facteur de confusion du risque d'accouchement prématuré.
- À ce jour, les informations concernant l'association entre l'expression cervico-vaginale de la fibronectine fœtale et l'accouchement sont insuffisantes pour les femmes enceintes asymptomatiques atteintes du SIDA/VIH.
- Les résultats doivent être interprétés avec prudence quand un échantillon provient d'une patiente dont l'âge de grossesse n'est pas confirmé.
- Les résultats de test sont difficiles à interpréter si l'échantillon contient du sperme ou si l'échantillon a été prélevé moins de 24 heures après un coït. Deux études ont établi que les rapports sexuels et la présence de sperme peuvent induire un résultat de test positif. Dans la première étude, la fibronectine fœtale a été détectée dans 23 % d'échantillons vaginaux prélevés après coït sur 22 femmes qui n'étaient pas enceintes. Dans la seconde étude, la fibronectine fœtale a été détectée dans 21 échantillons de sperme sur 41, provenant de donneurs masculins sains. Ces résultats suggèrent que le sperme peut contenir une concentration suffisante de fibronectine fœtale pour donner des résultats de test de fibronectine fœtale positifs. Toutefois, même si une patiente indique qu'elle a eu des rapports sexuels dans les 24 heures précédentes, un résultat de test de la fibronectine fœtale négatif reste valide.

BIBLIOGRAPHIE

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. Technical Bulletin, Number 133, October, 1989.
2. Creasy RK, Resnick R. Maternal and Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: W.B. Saunders, Co.; 1989.
3. Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Suppl 1):2S-4S.
4. Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Suppl 1):5S-12S.
5. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal DC, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Engl J Med* 1991;325:669-74.
6. Maymon R, Bahari C, Moroz C. Placental isoferritin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74:597-99.
7. Wasmoen TL, Coulam CB, Leiferman KM, Gleich GJ. Increases of plasma eosinophil major basic protein levels late in pregnancy predict onset of labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3029-32.
8. Matsuura H, Hakomori SI. The oncofetal domain of fibronectin defined by the monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6517-21.
9. Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, et al. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. Unique structural requirement for the antigen specificity provided by a glycosylhexapeptide. *J Biol Chem* 1988;263:3314-22.
10. Ruoslahti E. Fibronectin and its receptors. *Ann Rev Biochem* 1988;57:375-413.

11. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537-43.
12. Morrison JC, Allbert JR, McLaughlin BN, Whitworth NS, et al. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:538-42.
13. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, et al. Detection of tumor necrosis factor- α , interleukin 6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:5-10.
14. Iams J, Casal DC, Goodwin TM, Kreaden US, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141-145.
15. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic sub-categories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258-62.
16. 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;174:971-74.
17. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, 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.
18. Leeson SC, Maresh MJA, Martindale EA, Mahmood T, et al. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:48-53.
19. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, et al. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:643-48.
20. Morrison JC, Naef RW, Botti JJ, Katz M, et al. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet Gynecol* 1996;87:649-655.
21. Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol* 1983;62:137-144.
22. Romero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Endotoxin stimulates prostaglandin E2 production by human amnion. *Obstet Gynecol* 1988;71:227-228.
23. Romero R, Drum S, Dinarello CA, Oyarzun E. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989;37:13-22.
24. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachetin/tumor necrosis factor- α formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989;83:430-36.
25. McGregor JA, French JI, Lawellin D. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol* 1987;69:167-74.
26. Sibelle Y, Lwebuga-Mukasa JS, Polomski L, Merrill WW, Ingbar DH, Gee JBL. An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to an extracellular matrix: relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amniotic membranes. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:134-140.

Le kit cassette Rapid fFN, le système TLi_{IQ}, le TLi_{IQ} QCette, le kit de prélèvement d'échantillon et leur utilisation sont couverts par un ou plusieurs des brevets suivants octroyés par ou sous licence de Hologic, Inc. et/ou ses filiales : numéros de brevets aux États-Unis 4,894,326 ; 4,919,889 ; 5,096,830 ; 5,243,029 ; 5,281,522 ; 6,267,722 ; 6,394,952 ; 6,867,051 ; 6,936,476 ; Des. 432,244 ; Des. 434,153 ; correspondant à des brevets à l'étranger et à d'autres demandes de brevet en instance.

© 2009 Hologic, Inc. Tous droits réservés.

K-Y est une marque déposée de Johnson & Johnson.

Betadine est une marque déposée de Purdue Frederick.

Monistat est une marque déposée de Ortho Pharmaceuticals.

Hologic, Rapid fFN, TLi_Q et TLi_Q QCette et les logos qui leur sont associés sont des marques de commerce et/ou des marques déposées de Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux États-Unis et/ou dans d'autres pays.

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Hologic, Inc.

250 Campus Drive

Marlborough, MA 01752 États-Unis

www.hologic.com

Tél. (États-Unis et Canada) : 1-888-PRETERM (1-888-773-8376)

Tél. : +1 (508) 263-2900

EC REP Hologic UK Ltd.
Link 10 Napier Way
Crawley, West Sussex
RH10 9RA
UK
Tel.: +44 (0) 1293 522 080