

## Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLIQ<sup>MD</sup>

Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

REF 71738-001

# Dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLIQ<sup>MD</sup>

### **UN TEST POUR AIDER À ÉVALUER LE RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ**

Hologic, Inc. a réalisé cette brochure pour familiariser les professionnels à l'interprétation clinique du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale ou du test Rapid fFN pour le système TLIQ<sup>MD</sup>. 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 vous aidera vous et vos patientes à obtenir des renseignements précieux sur leur grossesse, notamment l'évaluation du risque d'accouchement prématuré. D'autres copies de cette brochure peuvent être demandées par téléphone au 1 800 442-9892 ou +1 (508) 263-2900.

### **UTILISATION PRÉVUE**

Le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et le test Rapid fFN pour le système TLIQ sont des dispositifs à utiliser afin d'aider à évaluer le risque d'accouchement prématuré à  $\leq 7$  ou  $\leq 14$  jours à compter de la date de prélèvement de l'échantillon cervico-vaginal chez les femmes enceintes présentant des signes ou des symptômes de travail prématuré, avec des membranes amniotiques intactes et une dilatation minimale du col ( $< 3$  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 immunoenzymatique de la fibronectine foetale de 99,5 % et 99,2 %, pour un risque d'accouchement dans  $\leq 7$  et  $\leq 14$  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  $\leq 7$  et  $\leq 14$  jours respectivement, ceci représente une augmentation d'environ 4 fois par rapport à la fiabilité de la prédiction d'accouchement sans les données du test.

Ces dispositifs sont en outre indiqués pour être utilisés avec d'autres informations cliniques afin d'aider à évaluer le risque d'accouchement prématuré à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse en cas de prélèvement d'un échantillon cervico-vaginal au cours d'une visite prénatale de routine effectué entre 22 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours pour une grossesse unique. La valeur prédictive négative du dosage immunoenzymatique 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  $\leq 34$  semaines et 6 jours et représente une augmentation du risque de 4 à 7 fois par rapport à la fiabilité de la prédiction d'accouchement sans les données du test.

L'utilité clinique du résultat d'un test de détection de la fibronectine foetale en temps réel, rapidement disponible en utilisant le test Rapid fFN, constitue une avancée capitale dans la prise en charge du travail prématuré pouvant entraîner un accouchement prématuré.

### **ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ : LE DILEMME CLINIQUE**

Aux États-Unis, sur un total annuel d'environ 4 000 000 d'accouchements, environ 400 000 sont prématurés. L'accouchement prématuré, défini par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) comme un accouchement survenant avant la 37<sup>e</sup> semaine de grossesse, est responsable de la majorité des cas de morbidité et de mortalité périnatales non dus à des causes chromosomiques (1-4). Parmi les symptômes de risque d'accouchement prématuré figurent les contractions utérines, la modification des pertes vaginales, les saignements vaginaux, les douleurs dorsales, la sensation de gêne abdominale, la sensation de pression pelvienne et les crampes. Les modalités de diagnostic pour l'identification du risque d'accouchement prématuré comprennent la surveillance de l'activité utérine et la réalisation d'un toucher vaginal permettant d'estimer les dimensions du col. Les limites de ces méthodes ont été démontrées, dans la mesure où la dilatation minimale du col ( $< 3$  cm) et l'activité utérine sont normales et ne constituent pas nécessairement un diagnostic d'accouchement prématuré imminent (5,12,14). Un certain nombre de marqueurs biochimiques sériques ont fait l'objet d'évaluations, mais aucun n'a été largement adopté dans le cadre pratique d'une utilisation clinique (6,7). La mesure de la fibronectine foetale cervico-vaginale, effectuée par un dosage immunoenzymatique ou par le test Rapid fFN, est de plus en plus acceptée pour l'utilisation en pratique clinique.

### **FIBRONECTINE FOETALE : PRÉSENCE À L'INTERFACE MATERNO-FOETALE**

La fibronectine foetale, une isoforme de la fibronectine, est un composant majeur de la matrice extracellulaire des membranes de la poche amniotique. La fibronectine foetale se distingue des autres membres de la famille de la fibronectine par la présence d'une région unique, connue sous le nom de domaine III-CS. Les scientifiques ont développé un anticorps monoclonal, appelé FDC-6, qui reconnaît de manière spécifique le domaine III-CS de la fibronectine foetale (8-10).

## Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

### Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

Des études immunohistochimiques de placentas montrent que la fibronectine foetale est confinée à la matrice extracellulaire de l'interface entre la mère et le fœtus dans l'utérus ; cette interface est également connue sous le nom d'interface choriodéciduale (5,11). Ces études suggèrent que la fibronectine foetale 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 foetale, adjacente au placenta et à la poche amniotique, divers essais cliniques ont été menés pour étudier l'association entre l'expression de la fibronectine foetale cervico-vaginale et le risque d'accouchement prématuré.

La fibronectine foetale peut être détectée dans les sécrétions cervico-vaginales pendant toute la durée de la grossesse en utilisant un dosage immunoenzymatique faisant appel à un anticorps monoclonal. Le taux de fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales est élevé dans les 24 premières semaines de grossesse, mais dans les grossesses normales, il diminue entre la 24<sup>e</sup> semaine et la 34<sup>e</sup> semaine. L'importance de sa présence dans le vagin durant les 24 premières semaines de grossesse n'est pas comprise. Il se peut, toutefois, qu'elle reflète tout simplement la croissance normale de la population de trophoblastes extravilloux et du placenta. Selon la littérature spécialisée, il semble exister un rapport entre la détection de fFN dans les sécrétions cervico-vaginales entre la 24<sup>e</sup> semaine et la 34<sup>e</sup> semaine révolues de grossesse et l'accouchement prématuré chez les femmes enceintes symptomatiques (5,12–16) et asymptomatiques (17–20).

#### **RÉSUMÉ : LA FIBRONECTINE FOETALE EN TANT QU'OUTIL CLINIQUE**

Deux études cliniques prospectives ont été menées pour démontrer la sécurité et l'efficacité du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale en tant que facteur de risque d'accouchement prématuré.

Lors de la première étude, on a déterminé que l'expression de la fibronectine foetale dans les sécrétions vaginales peut être utilisée pour évaluer le risque d'accouchement prématuré à  $\leq 7$  ou  $\leq 14$  jours à compter de la date de prélèvement de l'échantillon (comme décrit dans la section Utilisation prévue) chez les femmes enceintes présentant des signes ou des symptômes de travail prématuré. Lors de la même étude, qui portait sur 763 femmes dans 10 sites cliniques, on a également déterminé que l'expression de la fibronectine foetale est également associée à d'autres caractéristiques cliniques, notamment l'accouchement à  $\leq 36$  semaines révolues (accouchement prématuré) et le bien-être du nouveau-né. Un résultat de test de la fibronectine foetale positif suggère un risque élevé d'accouchement prématuré avec les conséquences pour le nouveau-né qui en découlent. À l'inverse, un résultat de test de la fibronectine foetale négatif est fortement associé à une grossesse prolongée et un accouchement à terme. Les femmes symptomatiques présentant un résultat de test de la fibronectine foetale négatif ont moins de 1 % de risque d'accoucher à  $\leq 7$  ou  $\leq 14$  jours à compter de la date de prélèvement de l'échantillon. Par conséquent, en l'absence d'autres données cliniques, un résultat de test de la fibronectine foetale négatif indique un risque réduit d'accouchement prématuré. Ceci doit être pris en considération à la lumière des autres renseignements au moment de la prise de décision en termes de prise en charge de la patiente.

Lors d'une étude clinique distincte, on a déterminé que l'expression de la fibronectine foetale dans les échantillons cervicaux ou vaginaux prélevés chez des femmes enceintes asymptomatiques à environ 24 semaines de grossesse permet d'identifier une partie des femmes enceintes qui finalement accoucheront à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse. Dans cette population de 2 929 femmes enceintes asymptomatiques, un résultat de test de la fibronectine foetale positif à 24 semaines de grossesse a été associé à un risque environ 9 fois plus élevé d'accoucher à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse. La prévalence d'accouchement à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse était de 4,4 %; par conséquent, la valeur prédictive positive de 31,7 % pour un échantillon cervical représente une augmentation d'environ 7 fois par rapport à la fiabilité de la prédiction d'accouchement sans les données du test de la fibronectine foetale. Plus important encore, l'expression cervico-vaginale de la fibronectine foetale à environ 24 semaines de grossesse est associée à une probabilité près de 60 fois plus élevée d'un accouchement prématuré, c'est-à-dire un accouchement avant 28 semaines de grossesse où le pronostic du nouveau-né peut être fortement compromis. De plus, l'expression cervico-vaginale de la fibronectine foetale entre 22 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours est associée à un risque 4 à 10 fois plus élevé d'accoucher à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse. Les résultats de cette étude démontrent en outre que le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale doit être utilisé conjointement aux autres données cliniques disponibles pour identifier le plus précisément possible le risque d'un accouchement prématuré à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse chez les patientes enceintes asymptomatiques, évaluées entre 22 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours de grossesse.

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 le test Rapid fFN et le dosage immunoenzymatique de la fFN. La concordance entre les deux tests était de 94,9 % (coefficient Kappa = 0,81, intervalle de confiance à 95 % [0,75, 0,88] Tableau 1).

# Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

## Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

Tableau 1

Concordance entre le dosage immunoenzymatique de la fFN et le test Rapid fFN pour le système TLiQ<sup>MD</sup> (n=587) chez les femmes symptomatiques et asymptomatiques

	Dosage immunoenzymatique de la fFN (+)	Dosage immunoenzymatique de la fFN (-)	
Rapid fFN (+)	77	17	94
Rapid fFN (-)	13	480	493
	90	497	587

### FIBRONECTINE FŒTALE : RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES

#### Évaluation du risque pour les patientes symptomatiques

Une étude prospective portant sur 763 grossesses a été menée dans 10 sites cliniques aux États-Unis afin d'évaluer l'association entre l'expression vaginale de la fibronectine fœtale et l'accouchement prématuré. Le dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale 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 :
  - des contractions utérines (avec ou sans douleur)
  - une douleur abdominale basse intermittente, des douleurs dorsales sourdes, une sensation de pression pelvienne
  - une hémorragie vaginale au cours du second ou du troisième trimestre
  - des crampes intestinales comparables aux douleurs menstruelles (avec ou sans diarrhée)
  - une modification de la leucorrhée (quantité, couleur ou consistance)
  - une sensation vague d'inconfort; la patiente dit « ne pas se sentir bien »
- Âge de la grossesse compris entre 24 semaines et 0 jour et 34 semaines et 6 jours
- Membranes de la poche amniotique intactes
- Dilatation minimale du col (<3 centimètres)

#### Rapport entre la fibronectine fœtale et les critères d'accouchement

La sécurité et l'efficacité du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale ont été évaluées sur une population de 763 patientes enceintes présentant des signes et des symptômes communément associés à une menace d'accouchement prématuré. Le rapport entre le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale et le critère principal d'accouchement à ≤7 et ≤14 jours est présenté dans le Tableau 2. Pour un accouchement à ≤7 jours, la sensibilité, la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives du dosage immunoenzymatique 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 ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives du dosage immunoenzymatique 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 un accouchement à ≤7 et ≤14 jours chez les femmes symptomatiques (n=763)<sup>a</sup>

Accouchement	n (%)	Sensibilité (IC, 95 %)	Spécificité (IC, 95 %)	Valeur prédictive + (IC, 95 %)	Valeur prédictive - (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)

<sup>a</sup>La proportion d'accouchements pour chaque critère est calculée en utilisant 763 comme dénominateur

# Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

## Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

### Autres données cliniques pour les patientes symptomatiques

Le résultat du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale a également été associé à d'autres caractéristiques cliniques, notamment l'accouchement à  $\leq 36$  semaines révolues de grossesse (accouchement prématuré) et le bien-être du nouveau-né. La sensibilité, la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale étaient de 41,3 %, 86,2 %, 44,7 % et 84,5 %, respectivement, pour un accouchement à  $\leq 36$  semaines révolues (162 soit 21,2 % des 763 sujets ayant accouché à  $\leq 36$  semaines révolues).

Le rapport entre le résultat du test de la fibronectine foetale et le bien-être du nouveau-né est présenté dans le Tableau 3.

**Tableau 3**  
Bien-être du nouveau-né chez les femmes symptomatiques classées par résultat de test de la fibronectine foetale<sup>a</sup>

		fFN +	fFN -	Valeur p <sup>b</sup>
<b>Nombre total de sujets</b>	<b>n (%)</b>	150 (19,7 %)	613 (80,3 %)	—
<b>Poids de l'enfant (grammes)</b>	<b>Moy. ET n Plage</b>	2 804,0 776,2 154 625–4 280	3 242,8 582,7 636 835–5 800	0,0001
<b>Poids de l'enfant (grammes) n (%)</b>	<b>&lt;1 500 &lt;2 500</b>	11 (7,1 %) 57 (37,0 %)	6 (0,9 %) 69 (10,8 %)	0,00005 <0,00001
<b>Morbidité périnatale Détresse respiratoire</b>	<b>n (%)</b>	18 (11,7 %)	22 (3,5 %)	0,0001
<b>Admission en unité de soins intensifs néonataux (USIN)</b>	<b>n (%)</b>	44 (28,6 %)	68 (10,7 %)	<0,000001
<b>Jours d'hôpital en néonatalogie</b>		5,9 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 7,1	0,01

Le nombre de sujets, la distribution des résultats de test de la fibronectine foetale positifs, la sensibilité ainsi que la valeur prédictive d'un test positif pour un accouchement à  $\leq 7$  jours à compter de la date de prélèvement de l'échantillon pour les femmes enceintes symptomatiques à  $< 32$  semaines et  $\geq 32$  semaines de grossesse sont présentés dans le Tableau 4. La proportion de tests positifs et la sensibilité du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale sont les mêmes pour les femmes avant et après la 32e semaine de grossesse. Le nombre de femmes symptomatiques demandant une attention médicale augmente graduellement, de même que le nombre d'accouchements, avec la progression de l'âge de la grossesse.

**Tableau 4**  
Distribution des sujets symptomatiques et résultats de test de la fibronectine foetale avant et après la 32e semaine de grossesse<sup>a</sup>

<b>AEGP<sup>a</sup> (semaines)</b>	<b>Sujets N</b>	<b>fFN +<sup>b</sup> n (%)</b>	<b>Sensibilité (%) (fFN+/Acc. à <math>\leq 7</math> jours)</b>	<b>Valeur prédictive + (%) (Acc. à <math>\leq 7</math> jours/fFN+)</b>
<b>&lt;32 semaines</b>	483	91 (18,8 %)	8/9 (88,9 %)	8/91 (8,8 %)
<b><math>\geq 32</math> semaines</b>	280	59 (21,0 %)	11/13 (84,6 %)	11/59 (18,6 %)
<b>TOTAL</b>	763	150 (19,7 %)	19/22 (86,4 %)	19/150 (12,7 %)

<sup>a</sup>Âge estimé de la grossesse au moment du prélèvement

<sup>b</sup>fFN + = résultat de test positif du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale

La capacité d'autres facteurs cliniques à évaluer le risque d'accouchement prématuré a également été évaluée lors de cette étude prospective et comparée au dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 %, pour un accouchement à  $\leq 7$  jours, pour le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale, la dilatation du col, l'activité utérine, les saignements vaginaux et une infection des voies génitales par voie ascendante (vaginose bactérienne) sont fournis dans le Tableau 5.

# Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLIQ<sup>MD</sup>

## Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

**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 <sup>a</sup>	Sensibilité (IC, 95 %) <sup>b</sup>	Spécificité (IC, 95 %)	Valeur prédictive + (IC, 95 %)	Valeur prédictive - (IC, 95 %)
Dosage immunoenzymatique de la fFN	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 contractions/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 du col	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 %)
Saignement vaginal	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 des voies génitales par voie ascendante	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 %)

<sup>a</sup>Valeur seuil utilisée pour définir un résultat de test positif pour la détermination de la sensibilité, etc.

<sup>b</sup>Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

### Évaluation du risque pour les patientes asymptomatiques

La sécurité et l'efficacité du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale en tant que facteur de risque d'accouchement prématuré à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse ont été évaluées lors d'une étude prospective portant sur 2 929 grossesses uniques dans 10 sites cliniques aux États-Unis. Des prélèvements cervicaux et vaginaux ont été effectués sur des femmes enceintes asymptomatiques au cours d'un examen prénatal de routine entre 22 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours de grossesse.

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

Le critère principal de cette étude était l'accouchement prématuré spontané à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse. Les critères secondaires comprenaient l'accouchement à <28 semaines, une infection des voies génitales par voie ascendante et le pronostic du nouveau-né. Sur les 2 929 femmes de cette étude, 127 (4,4 %) ont accouché à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse et 19 (0,7 %) ont accouché à <28 semaines de grossesse. Sur les 2 915 échantillons cervicaux et 2 922 échantillons vaginaux prélevés entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours de grossesse, 82 (2,8 %) et 101 (3,5 %), respectivement, présentaient un résultat positif pour la fibronectine fœtale. L'association entre le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale et l'accouchement à <28 et ≤34 semaines et 6 jours de grossesse, pour les échantillons cervicaux et vaginaux prélevés lors de la visite de la 24<sup>e</sup> semaine, est présentée dans le Tableau 6a. De la même manière, lors de la visite de la 26<sup>e</sup> semaine, 2 431 échantillons cervicaux et 2 435 échantillons vaginaux ont été prélevés, et 82 (3,4 %) et 84 (3,4 %) respectivement, présentaient un résultat positif pour la fibronectine fœtale. L'association entre le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse est présentée dans le Tableau 6b. Lors de la visite de la 28<sup>e</sup> semaine, 2 308 échantillons cervicaux et 2 312 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 test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale lors de la visite de la 28<sup>e</sup> semaine et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse est présentée dans le Tableau 6c. Les résultats du dosage de la fibronectine fœtale lors de la visite de la 30<sup>e</sup> semaine ont montré que sur 2 422 échantillons cervicaux et 2 425 échantillons vaginaux prélevés, 79 (3,3 %) et 82 (3,4 %), respectivement, présentaient un résultat positif pour la fibronectine fœtale. L'association entre le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale lors de la visite de la 30<sup>e</sup> semaine et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse est présentée dans le Tableau 6d. La présence de fibronectine fœtale dans les échantillons cervicaux comme dans les échantillons vaginaux, entre 22 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours de grossesse, permet d'identifier une sous-population de femmes à très haut risque d'accouchement à ≤34 semaines, notamment de nombreuses femmes accouchant à <28 semaines de grossesse, où le pronostic du nouveau-né peut être fortement compromis.

**Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>**
**Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé**
**Tableau 6a**
**Association entre le résultat du test de la fibronectine foetale cervicale et vaginale lors de la visite de la 24e semaine<sup>a</sup> et l'accouchement à <28 et ≤34 semaines et 6 jours de grossesse (n=2 929)**

Résultat	Accouchement (n) <sup>b</sup>	Sensibilité % (IC, 95 %) <sup>c</sup>	Spécificité % (IC, 95 %)	Valeur prédictive + % (IC, 95 %)	Valeur prédictive - % (IC, 95 %)	Risque relatif (IC, 95 %)
<b>Cervicale (n=2 915)<sup>d</sup></b>						
<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)
<b>Vaginale (n=2 922)<sup>e</sup></b>						
<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)

<sup>a</sup>La visite de la 24e semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>Accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse

<sup>c</sup>Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

<sup>d</sup>n=82 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN cervicale positifs lors de la visite de la 24e semaine

<sup>e</sup>n=101 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN vaginale positifs lors de la visite de la 24e semaine

**Tableau 6b**
**Association entre le résultat du test de la fibronectine foetale cervicale et vaginale lors de la visite de la 26e semaine<sup>a</sup> et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse (n=2 435)**

Résultat	Accouchement (n) <sup>b</sup>	Sensibilité % (IC, 95 %) <sup>c</sup>	Spécificité % (IC, 95 %)	Valeur prédictive + % (IC, 95 %)	Valeur prédictive - % (IC, 95 %)	Risque relatif (IC, 95 %)
<b>Cervicale (n=2 431)<sup>d</sup></b>						
≤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)
<b>Vaginale (n=2 435)<sup>e</sup></b>						
≤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)

<sup>a</sup>La visite de la 26e semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 25 semaines et 0 jour et 26 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>Accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse

<sup>c</sup>Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

<sup>d</sup>n=82 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN cervicale positifs lors de la visite de la 26e semaine

<sup>e</sup>n=84 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN vaginale positifs lors de la visite de la 26e semaine

# Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

## Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

**Tableau 6c**  
Association entre le résultat du test de la fibronectine foetale cervicale et vaginale lors de la visite de la 28e semaine<sup>a</sup> et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse (n=2 312)

Résultat	Accouchement (n) <sup>b</sup>	Sensibilité % (IC, 95 %) <sup>c</sup>	Spécificité % (IC, 95 %)	Valeur prédictive + % (IC, 95 %)	Valeur prédictive - % (IC, 95 %)	Risque relatif (IC, 95 %)
<b>Cervicale (n=2 308)<sup>d</sup></b>						
≤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)
<b>Vaginale (n=2 312)<sup>e</sup></b>						
≤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)

<sup>a</sup>La visite de la 28e semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 27 semaines et 0 jour et 28 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>Accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse

<sup>c</sup>Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

<sup>d</sup>n=60 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN cervicale positifs lors de la visite de la 28e semaine

<sup>e</sup>n=72 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN vaginale positifs lors de la visite de la 28e semaine

**Tableau 6d**  
Association entre le résultat du test de la fibronectine foetale cervicale et vaginale lors de la visite de la 30e semaine<sup>a</sup> et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse (n=2 425)

Résultat	Accouchement (n) <sup>b</sup>	Sensibilité % (IC, 95 %) <sup>c</sup>	Spécificité % (IC, 95 %)	Valeur prédictive + % (IC, 95 %)	Valeur prédictive - % (IC, 95 %)	Risque relatif (IC, 95 %)
<b>Cervicale (n=2 422)<sup>d</sup></b>						
≤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)
<b>Vaginale (n=2 425)<sup>e</sup></b>						
≤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)

<sup>a</sup>La visite de la 30e semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 29 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>Accouchement à <34 semaines et 6 jours de grossesse

<sup>c</sup>Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

<sup>d</sup>n=79 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN cervicale positifs lors de la visite de la 30e semaine

<sup>e</sup>n=82 résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN vaginale positifs lors de la visite de la 30e semaine

### Autres données cliniques pour les patientes asymptomatiques

L'association entre le résultat de test du dosage de la fibronectine foetale cervicale et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse a été comparée à d'autres facteurs de risque évalués lors de la visite de la 24e semaine. Les autres facteurs de risque évalués comprenaient la perception de l'activité utérine par la patiente dans les deux semaines précédentes, la dilatation du col ≥1 centimètre, des antécédents de saignement vaginal au cours du second trimestre, une vaginose bactérienne et au moins un antécédent d'accouchement prématuré à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse. L'association entre ces facteurs de risque et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse est présentée 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 et 6 jours de grossesse.

# Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

## Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

Tableau 7

Association univariée entre tous les facteurs de risque étudiés ou existants lors de la visite de la 24<sup>e</sup> semaine<sup>a</sup> et l'accouchement à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse chez les femmes asymptomatiques (n=2 929)

Facteur de risque	Test positif défini <sup>b</sup>	Sensibilité (IC, 95 %) <sup>c</sup>	Spécificité (IC, 95 %)	Valeur prédictive + (IC, 95 %)	Valeur prédictive - (IC, 95 %)	Risque relatif (IC, 95 %)
Dosage immunoenz. fFN (cervicale) n=2 915	≥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 immunoenz. fFN (vaginale) n=2 922	≥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=2 929	2 semaines avant la 24 <sup>e</sup> 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 du col n=2 929	≥1 cm à la 24 <sup>e</sup> semaine	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)
Ant. acc. préma. <sup>d</sup> n=1 704	≤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)
Saignement vaginal n=2 929	Saignement au 2 <sup>e</sup> trimestre	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)
Vaginose bact. <sup>e</sup> n=2 900	pH, cellules indicatrices à la 24 <sup>e</sup> semaine	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)

<sup>a</sup>La visite de la 24<sup>e</sup> semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>Valeur seuil utilisée pour définir un résultat de test positif pour la détermination de la sensibilité, etc.

<sup>c</sup>Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

<sup>d</sup>Ant. acc. préma. : antécédents d'accouchement prématuré à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse

<sup>e</sup>Vaginose bact. : vaginose bactérienne lors de la visite de la 24<sup>e</sup> semaine

En général, ces facteurs de risque ont une sensibilité égale ou supérieure et sont moins spécifiques que le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale. L'utilisation du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale en association avec d'autres facteurs de risque à environ 24 semaines de grossesse permet d'identifier les femmes ayant le plus haut risque d'accoucher à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse et de réduire le nombre de fausses observations positives imputables à d'autres facteurs de risque. Par exemple, les résultats présentés dans le Tableau 8 montrent que la valeur prédictive positive de la dilatation du col ≥1 centimètre (9,9 %) est augmentée lorsqu'on y ajoute le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale cervicale (40,0 %). (Les résultats des échantillons vaginaux sont similaires mais ne sont pas présentés ici.)

Tableau 8

Valeur prédictive pour l'association du résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale cervicale avec une dilatation du col ≥1 centimètre chez les femmes asymptomatiques

Résultats lors de la visite de la 24 <sup>e</sup> semaine <sup>a</sup>	n	Accouchement à ≤34 semaines (n)	Accouchement à ≤34 semaines (%)
Tous les sujets	2 915	127	—
fFN+ <sup>b</sup>	82	26	31,7 %
DC ≥1 cm <sup>c</sup>	583	58	9,9 %

<sup>a</sup>La visite de la 24<sup>e</sup> semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>fFN+ : résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fFN positif (+)

<sup>c</sup>DC : dilatation du col

# Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

## Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

**Tableau 8**

Valeur prédictive pour l'association du résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale cervicale avec une dilatation du col  $\geq 1$  centimètre chez les femmes asymptomatiques

Résultats lors de la visite de la 24e semaine <sup>a</sup>	n	Accouchement à $\leq 34$ semaines (n)	Accouchement à $\leq 34$ semaines (%)
fFN-, DC <1 cm	2 280	55	2,4 %
fFN+, DC <1 cm	52	14	26,9 %
fFN-, DC $\geq 1$ cm	553	46	8,3 %
fFN+, DC $\geq 1$ cm	30	12	40,0 %

<sup>a</sup>La visite de la 24e semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

BfFN+ : résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fFN positif (+)

<sup>c</sup>DC : dilatation du col

Les antécédents d'accouchement prématuré constituent un des facteurs de risque les plus importants de l'accouchement prématuré; cependant, les femmes enceintes nullipares représentent environ 50 % des accouchements prématurés aux États-Unis. Le Tableau 9 montre l'association entre le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et l'accouchement à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse chez les femmes nullipares et les femmes primipares, classées par antécédents d'accouchement prématuré. (Les résultats des échantillons vaginaux sont similaires mais ne sont pas présentés ici.)

**Tableau 9**

Association entre le résultat du test de la fibronectine foetale cervicale obtenu lors de la visite de la 24e semaine<sup>a</sup> et l'accouchement à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse chez les femmes nullipares et les femmes asymptomatiques primipares par antécédents d'accouchement prématuré (n=2 929)

	fFN + <sup>b</sup> n (%)	Ant. acc. préma. <sup>c</sup> n (%)	Sensibilité (IC, 95 %) <sup>d</sup>	Spécificité (IC, 95 %)	Valeur prédictive + (IC, 95 %)	Valeur prédictive - (IC, 95 %)	Risque relatif (IC, 95 %)
<b>Nullipare n=1 211</b>	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)
<b>Primipare n=1 704</b>	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)
<b>Ant. acc. préma.<sup>e</sup> n=212</b>	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)
<b>Aucun ant. acc. préma. n=1 492</b>	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)

<sup>a</sup>La visite de la 24e semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>Résultats de test du dosage immunoenzymatique de la fFN cervicale positifs lors de la visite de la 24e semaine

<sup>c</sup>Accouchement prématuré à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse

<sup>d</sup>Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure, limite supérieure)

<sup>e</sup>Ant. acc. préma. : antécédents d'accouchement prématuré à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse

Le rapport entre le résultat du test de la fibronectine foetale cervicale et le bien-être du nouveau-né est présenté dans le Tableau 10. (Les résultats des échantillons vaginaux sont similaires mais ne sont pas présentés ici.)

# Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

## Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

**Tableau 10**  
**Bien-être du nouveau-né classé par résultat du test de la fibronectine fœtale cervicale obtenu lors de la visite de la 24<sup>e</sup> semaine<sup>a</sup> chez les femmes asymptomatiques**

		fFN +	fFN -	Valeur p
<b>Nombre total de nouveau-nés<sup>b</sup></b>	n (%)	81 (2,8 %)	2 829 (97,2 %)	—
<b>Poids de l'enfant (grammes)</b>	Moyenne	2 587	3 175	0,0001
	Écart-type	1 127	617	
	n	81	2 829	
	Plage	220–4 895	195–6 390	
<b>Poids de l'enfant (grammes)</b>				
<b>n (%)</b>				
	<1 500	18 (22,2 %)	52 (1,8 %)	0,001
	<2 500	31 (38,3 %)	314 (11,1 %)	0,001
<b>Morbidité périnatale</b>	n (%)			
<b>Détresse respiratoire</b>		17 (21,0 %)	68 (2,4 %)	0,001
<b>Sepsis néonatal</b>		4 (4,9 %)	13 (0,5 %)	0,040
<b>Entérocolite nécrosante</b>		6 (7,4 %)	7 (0,2 %)	0,001
<b>Admission en unité de soins intensifs néonataux (USIN)</b>	n (%)	24 (29,6 %)	156 (5,5 %)	0,001
<b>Mortalité périnatale</b>	n (%)	6 (7,4 %)	15 (0,5 %)	0,001

<sup>a</sup>La visite de la 24<sup>e</sup> semaine se réfère à une plage d'âge de la grossesse comprise entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours chez les femmes asymptomatiques

<sup>b</sup>Les informations concernant les nouveau-nés n'étaient disponibles que pour 2 913 des sujets chez lesquels des échantillons cervicaux ont été prélevés lors de la visite de la 24<sup>e</sup> semaine

### SIGNIFICATION CLINIQUE DE LA FIBRONECTINE FŒTALE

L'expérience clinique du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale s'est limitée à des études observationnelles établissant l'association entre le résultat de test et la probabilité de l'accouchement. L'expérience clinique du test Rapid fFN s'est limitée aux études observationnelles de la concordance en laboratoire. À ce jour, aucune étude randomisée contrôlée n'a été réalisée pour déterminer l'efficacité thérapeutique de l'utilisation du dosage immunoenzymatique de la fibronectine fœtale ou du test Rapid fFN en association avec d'autres données cliniques en ce qui concerne la menace d'un accouchement prématuré. En l'absence de telles études, il n'est pas possible de faire des recommandations concernant des options de traitement spécifiques.

### Prise en charge des femmes dont le résultat du test de la fibronectine fœtale est positif

Les femmes enceintes symptomatiques dont le test de la fibronectine fœtale est positif présentent un risque plus élevé d'accoucher à  $\leq 7$  jours,  $\leq 14$  jours à compter de la date du prélèvement de l'échantillon, et d'accoucher prématurément à  $\leq 36$  semaines révolues de grossesse. Les femmes enceintes asymptomatiques dont le test de la fibronectine fœtale est positif présentent un risque plus élevé d'accoucher à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse. Par conséquent, un test de la fibronectine fœtale positif augmente la capacité du médecin à prédire le risque d'accouchement prématuré que ce soit dans la population de femmes enceintes asymptomatiques ou dans la population de femmes enceintes présentant des symptômes ambigus. Que ce soit dans l'une ou l'autre de ces populations, l'identification du risque permettrait d'augmenter la surveillance et d'améliorer la prise en charge des patientes qui, d'un point de vue clinique, ne présentent aucun symptôme notable. L'augmentation de la surveillance et l'identification précoce ultérieure d'autres symptômes cliniques permettraient probablement la mise en place d'une prise en charge précoce et efficace des symptômes pouvant être traités. Enfin, et c'est peut-être le plus important, un test de la fibronectine fœtale positif est associé à un pronostic défavorable pour le nouveau-né, en particulier le syndrome de détresse respiratoire. Par conséquent, l'identification précoce du risque, en particulier chez les femmes enceintes symptomatiques, permettrait probablement d'améliorer l'administration d'un traitement par corticostéroïdes face à une progression rapide du travail et de l'accouchement.

## Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLIQ<sup>MD</sup>

### Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

#### Prise en charge des femmes dont le résultat du test de la fibronectine foetale est négatif

L'absence de fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales après 24 semaines de grossesse est associée à la poursuite de la grossesse. Les femmes enceintes symptomatiques dont le résultat de test de la fibronectine foetale est négatif entre 24 et 34 semaines et 6 jours de grossesse présentent une probabilité <1 % d'accoucher à ≤7 ou ≤14 jours à compter de la date de prélèvement de l'échantillon, et un risque d'environ 15 % d'accoucher à ≤36 semaines révolues de grossesse. Chez les femmes enceintes symptomatiques, un test négatif pourrait probablement conduire à un usage plus judicieux des médicaments tocolytiques, ce qui réduirait la probabilité de toxicité pour la mère et le fœtus associée à ces médicaments et préserverait leur efficacité pour une utilisation à un moment beaucoup plus opportun. Les femmes enceintes asymptomatiques dont le résultat du test de la fibronectine foetale est négatif entre 22 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours de grossesse présentent un risque d'environ 2 à 4 % d'accoucher à ≤34 semaines et 6 jours et un risque <0,5 % d'accoucher à <28 semaines lorsqu'elles sont testées entre 22 semaines et 0 jour et 24 semaines et 6 jours de grossesse. À l'évidence, la majorité des femmes dont le résultat du test de la fibronectine foetale est négatif accouchant prématurément, accouchent après 34 semaines révolues lorsque la morbidité périnatale grave est improbable bien que possible. De plus, il est possible que les femmes, en particulier les patientes symptomatiques dont le résultat de test est négatif, n'aient pas besoin de modifier de manière importante leur style de vie; par exemple, repos au lit ou restrictions au travail, ce qui peut avoir des répercussions sociales, économiques et émotionnelles importantes. Il est essentiel de reconnaître que le résultat d'un test de la fibronectine foetale négatif n'élimine pas la possibilité d'un accouchement prématuré. Les patientes symptomatiques dont le test de la fibronectine foetale est négatif présentent quand même un risque plus élevé d'accoucher prématurément, simplement parce qu'elles se présentent pour un examen non programmé et les patientes asymptomatiques peuvent développer un risque détectable ultérieurement au cours de leur grossesse, même si le résultat de test est négatif à 24 semaines de grossesse. Par conséquent, une meilleure éducation des patientes et leur surveillance continue doivent continuer à être les composantes essentielles de la prise en charge des patientes.

#### MÉCANISMES DE LIBÉRATION DE LA FIBRONECTINE FŒTALE

Les mécanismes exacts à la base du déclenchement du travail et de l'accouchement chez l'homme ne sont pas connus, et il est donc impossible de décrire de manière définitive le mécanisme par lequel la fibronectine foetale apparaît dans les sécrétions cervico-vaginales. Les études immunohistochimiques ont montré que la fibronectine foetale est localisée dans la matrice extracellulaire de l'interface materno-foetale, connue aussi sous le nom d'interface choriodéciduale. L'immunolocalisation de la fibronectine foetale dans le placenta et la poche amniotique, en particulier dans le segment utérin inférieur, suggère qu'un épanchement ou « fuite » de fibronectine foetale peut se produire dans le vagin. Deux voies possibles peuvent conduire à l'apparition de fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales. Dans la première, le stress mécanique provoqué par les contractions utérines et les modifications du col conduisent à une séparation de l'interface choriodéciduale, qui à son tour entraîne une perte de fibronectine foetale depuis l'interface. L'accumulation de preuves cliniques suggère l'existence d'une seconde voie par laquelle l'inflammation localisée de l'interface choriodéciduale, peut-être provoquée par une infiltration bactérienne par voie ascendante masquée, entraîne une réaction de défense de la part de l'hôte maternel. Si le stimulus infectieux et la réponse maternelle sont suffisamment forts, l'inflammation qui en résulte peut entraîner la dégradation de la matrice extracellulaire de l'interface choriodéciduale 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 par voie ascendante provenant des voies génitales basses entraîne le recrutement de leucocytes vers la déciduale et les membranes; 2) les protéases issues des bactéries et des leucocytes dégradent la matrice extracellulaire de la déciduale et du chorion; 3) la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire entraîne l'épanchement de fibronectine foetale 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 du col et des contractions (21–26). Par conséquent, l'apparition de fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales est probablement imputable aux divers processus associés à la séparation de l'interface choriodéciduale et au déclenchement du travail, que le stimulus soit mécanique ou infectieux.

#### POURQUOI LES POPULATIONS DE PATIENTES SONT RESTREINTES

Le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et le test Rapid fFN ont deux applications cliniques. Dans la première application, le test est destiné à être utilisé pour aider à évaluer le risque d'accouchement chez les femmes présentant des symptômes de travail prématuré, avec des membranes amniotiques intactes et une dilatation minimale du col (<3 centimètres). Le test n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes symptomatiques présentant une dilatation du col avancée (≥3 centimètres), une rupture des membranes amniotiques, un cerclage du col utérin ou un saignement vaginal modéré ou abondant visible. L'accouchement est en général imminent lorsque la dilatation du col excède 3 centimètres ou en cas de rupture des membranes amniotiques. Par conséquent, il n'est généralement pas utile de procéder à des tests diagnostiques supplémentaires pour confirmer le risque chez les femmes présentant une dilatation du col avancée ou une rupture des membranes amniotiques. Les saignements vaginaux modérés ou abondants constituent un facteur de risque indépendant pour l'accouchement prématuré et ils peuvent être associés à d'autres problèmes obstétricaux ou médicaux graves. L'examen clinique doit se concentrer sur l'identification de l'origine des saignements plutôt que sur l'évaluation immédiate du risque d'accouchement. L'état actuel des connaissances ne permet pas d'établir une association entre l'expression de la fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales et l'accouchement chez les femmes ayant subi un cerclage du col utérin.

## Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLIQ<sup>MD</sup>

### Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

Dans la seconde application, le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et le test Rapid fFN sont destinés à être utilisés en association avec d'autres données cliniques pour aider à évaluer le risque d'accouchement prématuré à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse, en cas de prélèvement d'un échantillon cervico-vaginal chez des femmes enceintes asymptomatiques au cours d'une visite prénatale de routine effectué entre 22 semaines et 0 jour et 30 semaines et 6 jours de grossesse. Le test est destiné à être utilisé uniquement chez les femmes enceintes présentant une grossesse unique, quels que soient leur parité et leurs antécédents en termes d'accouchement prématuré à  $\leq 34$  semaines et 6 jours de grossesse. La sécurité et l'efficacité du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale ou du test Rapid fFN n'ont pas été démontrées pour les femmes enceintes asymptomatiques présentant un facteur de risque connu d'accouchement prématuré; par exemple, des grossesses multiples, un cerclage du col utérin ou un placenta prævia.

Pour les deux populations de patientes, symptomatiques et asymptomatiques, le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et le test Rapid fFN doivent être utilisés en association avec d'autres données cliniques pour évaluer le risque d'accouchement; par exemple, contractions utérines, dilatation du col, infection des voies génitales par voie ascendante, saignement vaginal, antécédents obstétriques, etc.

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

Le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et le test Rapid fFN sont des tests objectifs qui peuvent être utilisés pour aider à évaluer le risque d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes symptomatiques et asymptomatiques. La détection de la fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales ne doit pas être interprétée seule pour évaluer le risque d'un accouchement imminent. Le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale et le test Rapid fFN doivent être utilisés en association avec d'autres tests et données cliniques pour évaluer le risque global d'accouchement prématuré et assurer une prise en charge appropriée de la patiente.

#### **PRÉLÈVEMENT DES ÉCHANTILLONS**

L'échantillon doit être prélevé au niveau du cul-de-sac postérieur au cours d'un examen au spéculum. *La trousse de prélèvement d'échantillons d'Hologic est le seul système de prélèvement d'échantillons acceptable pouvant être utilisé pour prélever des échantillons pour ce dosage.* L'écouvillon avec embout en polyester fourni dans la trousse de prélèvement d'échantillons doit être introduit dans le vagin et frotté en lui faisant faire un léger mouvement de rotation contre les parois du cul-de-sac postérieur pendant 10 secondes environ afin d'absorber les sécrétions cervico-vaginales. Une fois l'échantillon prélevé, retirer avec précaution l'écouvillon du vagin et le placer dans le tube de tampon fourni avec la trousse de prélèvement d'échantillons. Utiliser un seul dispositif de prélèvement d'échantillon par patiente. Étiqueter le tube de transport de l'échantillon avec le nom de la patiente et tous les autres renseignements d'identification requis.

Pour interpréter en toute sécurité le résultat de test du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale ou du test Rapid fFN, l'échantillon doit être prélevé avant toute procédure ou activité pouvant interférer avec le col; par exemple, des rapports sexuels, un toucher vaginal, une échographie endovaginale, une culture microbiologique des sécrétions cervicales ou un test Pap. Enfin, le résultat du test ne sera pas valide si l'écouvillon est contaminé par des lubrifiants, des savons ou des désinfectants; par exemple, du lubrifiant K-Y<sup>MD</sup> Jelly, du désinfectant Betadine<sup>MD</sup>, de l'hexachlorophène, de la crème Monistat<sup>MD</sup>. Les savons et les désinfectants peuvent interférer avec la réaction antigène-anticorps. La méthode de prélèvement est également décrite dans la notice explicative de la trousse de prélèvement d'échantillons.

#### **PRINCIPE DU DOSAGE IMMUNOENZYMATIQUE DE LA FIBRONECTINE FOETALE**

Le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foetale est un dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA) en phase solide. Au cours du dosage, les échantillons cervico-vaginaux sont incubés dans les puits d'une plaque de microtitration revêtus de l'anticorps FDC-6, un anticorps monoclonal spécifique de la fibronectine foetale (5). Le complexe antigène-anticorps qui en résulte est lavé afin d'éliminer les substances non liées spécifiquement, puis il est mis en présence d'un anticorps anti-fibronectine humaine couplé à une enzyme. Après la formation du « sandwich » anticorps-antigène-anticorps, le puits de la plaque de microtitration est lavé afin d'éliminer tout anticorps marqué non lié, puis il est incubé avec un substrat enzymatique. La présence ou l'absence de fibronectine foetale dans l'échantillon est déterminée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 550 nanomètres.

#### **PRINCIPE DU TEST RAPID FFN POUR LE SYSTÈME TLIQ<sup>MD</sup>**

La cassette Rapid fFN est un dosage immunochromatographique sur phase solide à migration latérale. Au cours du dosage, l'échantillon cervico-vaginal migre par capillarité depuis un tampon absorbant à travers une membrane de nitrocellulose, vers une zone réactionnelle contenant un anticorps monoclonal de souris anti-fibronectine foetale conjugué à des microsphères bleues (conjugué). Le conjugué, inclus dans la membrane, est mobilisé par la migration de l'échantillon. L'échantillon migre ensuite à travers une zone contenant un anticorps polyclonal de chèvre anti-fibronectine humaine, qui capture les complexes fibronectine-conjugué. Ce qui reste de l'échantillon migre à travers une zone contenant un anticorps polyclonal de chèvre anti-IgG de souris qui capture le conjugué non lié, créant ainsi une ligne de contrôle. Après un temps de réaction de 20 minutes, les intensités de la ligne de test et de contrôle sont interprétées à l'aide de l'analyseur TLIQ.

## Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

### Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

L'analyseur TLiQ utilise une technologie de réflexion optique pour convertir la réaction d'une cassette Rapid fFN au format numérique. Les données sont analysées en utilisant des paramètres multiples, y compris une comparaison des données de l'échantillon avec les données de l'étalonnage. L'analyseur TLiQ fournit un des trois résultats de test possibles suivants : positif, négatif ou non valide.

La méthode de fonctionnement de l'analyseur TLiQ est la suivante : 1) insertion de la cassette Rapid fFN dans l'analyseur TLiQ; 2) initialisation de l'analyseur TLiQ à l'aide du clavier de l'appareil; 3) recueil des données de réflexion à l'aide du logiciel de l'analyseur TLiQ; 4) conversion des données brutes en un résultat exploitable grâce au logiciel de l'analyseur TLiQ.

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 associée à 0,050 µg/ml de fFN.

Le logiciel d'analyse convertit les données brutes de l'analyseur TLiQ en un des trois résultats de test possibles : positif, négatif ou non valide. Les données brutes sont converties en un résultat de test en déterminant l'intensité du signal dérivée de l'échantillon de la patiente, et en vérifiant si l'intensité du signal de l'échantillon de la patiente 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 signal dérivée de l'échantillon de la patiente 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 signal dérivée de l'échantillon de la patiente 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 critères de contrôle de la qualité internes.

Les contrôles internes font partie du système TLiQ et sont réalisés automatiquement à chaque test. Ces contrôles internes vérifient : 1) le niveau du seuil du signal à l'emplacement du contrôle de la procédure, 2) la bonne migration de l'échantillon dans la cassette Rapid fFN, 3) l'absence d'agrégation du conjugué (cassette : réussi/échec) et 4) le bon fonctionnement du matériel de l'analyseur (analyseur : réussi/échec).

#### **DÉFINITION D'UN TEST POSITIF OU NÉGATIF**

##### **Dosage immunoenzymatique de la fibronectine foétale**

Les échantillons de patientes ayant une absorbance supérieure ou égale à celle de la référence d'étalonnage positive (contenant 0,050 µg/ml de fFN) sont définis comme positifs pour la présence de fibronectine foétale. Les échantillons de patientes ayant une absorbance inférieure à celle de la référence d'étalonnage positive sont définis comme négatifs pour la présence de fibronectine foétale.

##### **Test Rapid fFN pour le système TLiQ**

Les échantillons de patientes ayant une intensité du signal supérieure ou égale à celle spécifiée par la valeur d'étalonnage de référence (0,050 µg/ml de fFN) seront affichés comme étant positifs (« Positive ») sur l'analyseur TLiQ. Les échantillons de patientes ayant une intensité du signal inférieure à celle spécifiée par la valeur d'étalonnage de référence (0,050 µg/ml de fFN) seront affichés comme étant négatifs (« Negative ») sur l'analyseur TLiQ.

#### **LIMITATIONS**

Le résultat du dosage immunoenzymatique de la fibronectine foétale ou du test Rapid fFN ne doit pas être interprété comme une preuve absolue de la présence ou de l'absence d'un processus susceptible d'entraîner un accouchement à ≤7 jours à compter de la date de prélèvement de l'échantillon pour les femmes symptomatiques ou à ≤34 semaines et 6 jours de grossesse pour les femmes asymptomatiques. Il est possible d'observer un résultat positif avec le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foétale ou le test Rapid fFN chez des patientes présentant une altération du col provoquée par, entre autres, des rapports sexuels, un toucher vaginal ou une échographie endovaginale. Le résultat obtenu avec le dosage immunoenzymatique de la fibronectine foétale ou le test Rapid fFN doit toujours être utilisé en association avec les données fournies par l'examen clinique de la patiente et les autres procédures diagnostiques réalisées, comme par exemple un toucher vaginal, une culture microbiologique cervicale, l'évaluation de l'activité utérine et l'évaluation d'autres facteurs de risque.

- Toute modification du protocole de dosage décrit dans cette notice peut entraîner des résultats erronés.
- Le dosage a été optimisé avec les échantillons prélevés au niveau du cul-de-sac postérieur ou de la partie exocervicale de l'orifice externe du col. Les échantillons prélevés à d'autres endroits ne doivent pas être utilisés.
- La sécurité et l'efficacité de l'utilisation d'une valeur seuil autre que 0,050 µg/ml de fFN n'ont pas été établies.
- L'interférence des éléments suivants avec le dosage n'a pas été exclue : produits utilisés pour les douches vaginales, leucocytes, globules rouges, bactéries et bilirubine.
- La présence d'infections n'a pas été exclue comme facteur parasite du risque d'accouchement prématuré.
- L'état actuel des connaissances ne permet pas, à ce jour, d'établir une association entre l'expression de la fibronectine foétale dans les sécrétions cervico-vaginales et l'accouchement chez les femmes asymptomatiques séropositives ou atteintes du sida.

## Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLIQ<sup>MD</sup>

### Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

- Les résultats doivent être interprétés avec prudence lorsqu'un échantillon provient d'une patiente dont l'âge de la 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 rapport sexuel. Deux études ont établi que les rapports sexuels et la présence de sperme peuvent induire un résultat de test positif. Lors de la première étude, de la fibronectine foetale a été détectée dans 23 % des échantillons vaginaux prélevés après rapport sexuel chez 22 femmes qui n'étaient pas enceintes. Lors de la seconde étude, de la fibronectine foetale 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 foetale pour conduire à des résultats de test de la fibronectine foetale positifs. Toutefois, un résultat négatif au test de la fibronectine foetale reste valide même si la patiente indique qu'elle a eu des rapports au cours des dernières 24 heures.

#### 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989;83:430-36.

## Test Rapid fFN<sup>MD</sup> pour le système TLiQ<sup>MD</sup>

### Informations destinées aux fournisseurs de soins de santé

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.

Ce produit peut être couvert par un ou plusieurs brevets américains repris sur <http://hologic.com/patentinformation>

© 2017 Hologic, Inc. Tous droits réservés.

Hologic, Rapid fFN, TLiQ et TLiQ QCette et les logos associés sont des marques de commerce et/ou des marques déposées d'Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux États-Unis et/ou dans d'autres pays. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs sociétés respectives.

#### **RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT**

Hologic, Inc.  
250 Campus Drive  
Marlborough, MA 01752 États-Unis  
[www.hologic.com](http://www.hologic.com)

Téléphone (États-Unis et Canada) : 1 800 442-9892

Téléphone : +1 (508) 263-2900



Hologic, Inc. • 1240 Elko Drive • Sunnyvale, CA • 94089-2212 • ÉTATS-UNIS  
1 (800) 442-9892 • +1 (508) 263-2900 • [www.hologic.com](http://www.hologic.com)