

INTÉRÊT DE LA FIBRONECTINE FŒTALE DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ.

Christiane St-Amant

Résidente en biochimiste clinique
DEPD, Université de Montréal
Département de biochimie clinique
CHUS – Hôpital Fleurimont
3001, 12^e Avenue Nord
Sherbrooke, QC J1H 5N4

INTRODUCTION

L'accouchement prématuré, défini comme un accouchement survenant avant la 37^e semaine de gestation, est la principale cause de mortalité et de morbidité périnatales des bébés nés sans anomalie congénitale (1-3). Il demeure dans la plupart des cas un événement imprévisible, chez des patientes sans facteur de risque et asymptomatiques. Sa prévalence est actuellement de 7 à 11 % avant 37 semaines et de 3 à 4 % avant 34 semaines de gestation (4). Les principales complications pour le nouveau-né d'un accouchement prématuré sont la détresse respiratoire, l'hémorragie intraventriculaire et l'entérocolite nécrosante. Un retard de développement, une paralysie cérébrale, une atteinte visuelle et auditive ou une maladie pulmonaire chronique peuvent en résulter (5).

Dans la plupart des cas de naissance prématurée, l'étiologie apparaît multifactorielle. Les facteurs maternels associés au travail prématuré sont nombreux : statut socio-économique, race, âge (< 18, > 40), hypertension artérielle, poids sous la normale, tabagisme, drogues, stress, antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche au 2^e trimestre, grossesse multiple, restriction de croissance intra-utérine, malformation utérine, anomalies placentaires (placenta praevia, hématome rétro-placentaire), trauma, infection, etc. (6).

La détection précoce du travail prématuré est difficile puisque les signes et symptômes initiaux sont souvent discrets et peuvent aussi s'observer au cours d'une grossesse normale. Les contractions utérines régulières et douloureuses, les crampes, la pression pelvienne, les saignements vaginaux et la douleur dorsale semblent prédire un travail prématuré. La persistance des contractions, la dilatation de l'orifice du col et l'effacement progressif du col sont les critères habituellement pris en compte dans le diagnostic. La rupture prématurée des membranes avant terme est la forme clinique la plus sévère de menace d'accouchement prématuré. Cependant, ces signes surviennent souvent trop tard pour permettre une intervention efficace (7).

Les patientes à risque d'accouchement prématuré peuvent être traitées avec des agents tocolytiques pour stopper les contractions (inhibiteur non spécifique de l'activité myométriale [sulfate de magnésium], β -mimétiques [terbutaline, ritodrine], inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines [indométacine], inhibiteurs calciques [nifédipine]) et/ou avec des antibiotiques pour enrayer l'infection bactérienne. Le traitement tocolytique est efficace pour retarder l'accouchement de 24 à 48 heures (8-10). Ce délai permet d'initialiser une thérapie aux corticostéroïdes afin

d'accélérer la maturité pulmonaire fœtale et ainsi améliorer les chances de survie du nouveau-né et/ou permettre le transfert de la mère dans un centre de soins tertiaires capable de prendre en charge un nouveau-né prématuré. Puisque les traitements tocolytiques peuvent avoir des effets secondaires significatifs pour la mère et le fœtus, il est important de diagnostiquer précisément les patientes à risque d'accouchement prématuré pour éviter d'administrer un traitement inutile et potentiellement délétère.

Pour améliorer le dépistage d'un accouchement prématuré, plusieurs marqueurs biochimiques ont été proposés (Tableau 1) (11,12). Ils révèlent la présence d'un processus inflammatoire ou infectieux, d'un bris de l'interface placenta-utérus ou d'un stress maternel ou fœtal. La ferritine sérique, la phosphatase alcaline et l' α -fœtoprotéine ont également été suggérées (13). Parmi tous ces marqueurs, seule la mesure de la fibronectine fœtale (FNf) dans les sécrétions cervico-vaginales a été validée en pratique courante.

Les autres procédures diagnostiques utilisées pour prédire le risque d'un accouchement prématuré sont l'échographie du col utérin par voie endovaginale (mesure de la longueur cervicale et de l'ouverture de l'orifice interne), l'index tocolytique (fréquence des contractions utérines, saignements génitaux, dilatation du col utérin et rupture prématurée des membranes) et le toucher vaginal.

FIBRONECTINES

Exprimées dans plusieurs types cellulaires, les fibronectines sont des glycoprotéines ubiquitaires localisées dans le plasma et la matrice extracellulaire. Elles existent habituellement sous forme de dimère composé de deux sous-unités presque identiques, appelées A et B, d'environ 250 kDa liées de façon covalente par deux paires de ponts disulfures à l'extrémité C-terminale (14). Chaque monomère est constitué de trois types de répétition : type I (40 résidus d'acides aminés et 2 ponts disulfures), type II (60 acides aminés et deux ponts disulfures intrachânes) et type III (90 résidus sans pont disulfure). Les fibronectines contiennent 12 répétitions de type I, 2 répétitions de type II et 15 à 17 répétitions de type III qui, ensemble, constituent 90 % de la séquence protéique. Les trois types de répétition des fibronectines se retrouvent également dans d'autres molécules suggérant que la protéine a évolué à travers une redistribution des exons (*exon shuffling*) (15).

Tableau 1

Les marqueurs biochimiques d'un accouchement prématuré (spécimens utilisés).

- Interleukine-6 (IL-6) (liquide amniotique, sécrétions cervico-vaginales et plasma maternel)
- Facteur onconécrosant (TNF) (sécrétions cervico-vaginales)
- Protéine C réactive (CRP) (plasma maternel)
- Fibronectine fœtale (sécrétions cervico-vaginales)
- Collagénase (plasma maternel)
- Élastase granulocytaire (sécrétions cervico-vaginales et plasma maternel)
- Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (plasma maternel)
- Hormone de libération de la corticotrophine (CRH) (plasma maternel)
- Estradiol-17 β (plasma maternel)
- Œstriol (salive et plasma maternels et liquide amniotique)
- Progestérone (plasma maternel)
- Prolactine (sécrétions cervico-vaginales)

Bien que les fibronectines soient le produit d'un seul gène localisé sur le chromosome 2 (16), la protéine se présente sous plusieurs formes résultant de l'épissage alternatif d'un seul ARNm composé de 50 exons qui peut générer plus de 20 variants (17).

La glycosylation (4 à 9 % selon la source cellulaire) semble protéger la protéine de l'hydrolyse et moduler son affinité pour certains substrats (14). Les sites de N- et O-glycosylation se retrouvent principalement dans les répétitions de type III et le domaine d'interaction avec le collagène. Les fibronectines jouent un rôle important dans l'adhésion, la migration, la différenciation et la croissance cellulaire en liant les intégrines, l'héparine, le collagène/la gélatine et la fibrine (18). Elles sont également importantes lors du développement des vertébrés puisque l'inactivation du gène chez la souris est létale au cours de l'embryogenèse précoce (19). La fibronectine plasmatique produite par le foie est aussi impliquée dans la régulation de la pression oncotique, la coagulation et l'opsonisation (14,20).

FIBRONECTINE FŒTALE

La fibronectine fœtale (FNf) a été identifiée en 1985 par Matsuura et Hakomori comme étant une protéine de la matrice extracellulaire retrouvée entre le chorion et la déciduale (21). Elle possède une séquence peptidique supplémentaire hautement glycolysée (fragment IIIICS ou domaine oncofœtal en position carboxy-terminale de la sous-unité A) qui la distingue des autres fibronectines dites « adultes » (22). Le fragment IIIICS est reconnu spécifiquement par l'anticorps monoclonal FDC-6 (21). La FNf est synthétisée par le trophoblaste au niveau de l'interface materno-fœtale puis diffuse à travers les membranes vers le liquide amniotique. Elle permet l'adhésion du blastocyste à l'endomètre, puis la cohésion entre le chorion et la caduque. Elle est donc une protéine d'ancrage, véritable colle biologique, qui joue un rôle d'adhésion au niveau de l'interface materno-fœtale. Lockwood et al. (23), en 1991, sont les premiers à s'intéresser à la mesure de la FNf dans les sécrétions vaginales et à démon-

trer que ce dosage permet de prédire le risque d'accouchement prématuré chez certaines patientes. De plus, la FNf, fortement exprimée dans des lignées cellulaires cancéreuses (21), joue un rôle dans la transformation oncogénique (24). Sa mesure a même été proposée comme marqueur pour le dépistage du cancer de la vessie (25). La fibronectine, contenant le domaine oncofœtal, est également surexprimée chez les patients atteints de rétinopathie diabétique (26).

Les concentrations de FNf, au cours de la grossesse, suivent un patron qui corrèle avec son rôle d'implantation et d'adhésion. En effet, durant les premières semaines de gestation, avant la 20^e semaine, elle est présente dans les sécrétions vaginales et est mesurable en concentrations significatives (> 50 μ g/L). Au cours d'une grossesse normale, après la 20^e ou la 22^e semaine de gestation, les membranes fœto-maternelles fusionnent et la FNf n'est plus libérée dans les sécrétions. Sa concentration diminue alors à moins de 50 μ g/L (27). En fin de grossesse, la protéine subit une modification de sa glycolysation et une dégradation sous l'action des protéases entraînant une perte de ses propriétés d'adhésivité et le clivage des membranes fœto-maternelles (28). Elle cesse alors progressivement de jouer son rôle de ciment entre le placenta et la paroi utérine, préparant ainsi à l'accouchement. Par conséquent, sa présence en concentrations détectables dans les sécrétions cervico-vaginales après la 22^e semaine indique une altération des membranes fœto-maternelles et suggère un risque accru d'accouchement prématuré.

Les mécanismes précis responsables de l'augmentation des niveaux de FNf dans les sécrétions cervico-vaginales sont inconnus. Toutefois, la présence de la protéine en cas de menace d'accouchement prématuré serait reliée à une infection ou à une inflammation intra-utérine (1,29). En effet, il est bien établi que les accouchements prématurés spontanés, particulièrement ceux qui surviennent avant 30 semaines de gestation, sont fortement associés à l'infection ou à l'inflammation occulte des voies génitales hautes (29-32). Il en résulterait la rupture de la membrane basale chorio-déciduale extra-cellulaire, permet-

tant ainsi le relâchement de la FNf des voies génitales hautes dans le col et le vagin où sa concentration peut être déterminée dans les sécrétions.

DOSAGE DE LA FIBRONECTINE FŒTALE

Le dosage de la FNf est effectué sur un spécimen généralement recueilli au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur à l'aide d'un écouvillon en Dracon (Dacron™ polyester) appliqué pendant 10 secondes. L'écouvillon est ensuite conservé dans une solution tampon, fournie dans la trousse, pour le transport au laboratoire (33). Les spécimens peuvent être conservés 8 heures à température de la pièce, 3 jours réfrigérés ou 3 mois congelés. L'utilisation d'un écouvillon de coton ou son transfert dans un tube de verre peuvent causer des résultats faussement négatifs étant donné la liaison de la FNf au coton ou au verre. Le site de prélèvement ne modifie pas globalement la performance du test (34).

La présence de FNf est révélée par un test immunoenzymatique de type ELISA en microplaques dont les puits sont recouverts de l'anticorps monoclonal FDC-6 (Adeza Biomedical®). Les complexes antigène-anticorps formés sont incubés en présence d'un anticorps polyclonal marqué à la phosphatase alcaline. L'activité de l'enzyme liée est révélée, après lavage, par l'addition d'un substrat chromogène. Cette technique est actuellement automatisée et permet d'effectuer des dosages en série. Cette méthode réalisée en laboratoire présente l'avantage d'être quantitative, ce qui permet de donner un résultat précis. Le seuil de positivité retenu pour prédire un accouchement prématuré est 50 µg/L (23,34). Cependant, cette technique n'est pas adaptée à la pratique clinique qui nécessite un résultat rapide afin de permettre la prise en charge adéquate et sans délai de la patiente. C'est cette méthode cependant qui a été utilisée dans la plupart des études qui se sont intéressées à la pertinence de la FNf pour prédire un accouchement prématuré.

La compagnie Adeza Biomedical vend également un test qualitatif, « Kit de cassettes RAPiD fFN » plus rapide et plus simple d'exécution que le dosage quantitatif. La description du test sur le feuillet explicatif est la suivante : « La cassette Rapid fFN est un test immunochromatographique. Le prélèvement cervico-vaginal est introduit dans le tampon et un échantillon de 200 µL est versé dans le puits à échantillon de la cassette Rapid fFN. L'échantillon passe par capillarité d'un tampon absorbant à travers une membrane de nitrocellulose vers une zone de réaction contenant des anticorps monoclonaux de souris anti-fibronectine foetale conjugués à des microsphères bleues (le conjugué). Le conjugué, emprisonné dans la membrane, est entraîné par l'écoulement de l'échantillon. L'échantillon passe ensuite au travers d'une zone contenant des anticorps polyclonaux de chèvre anti-fibronectine humaine qui capture les complexes fibronectine-conjugué. Le résidu de l'échantillon passe au travers d'une zone contenant des anticorps polyclonaux de chèvre IgG anti-souris qui capture le conjugué non fixé et produit une ligne de contrôle. Après un temps de réaction de 20 minutes, les intensités des lignes de test et de contrôle sont interprétées à l'aide de l'analyseur Tli_Q. Les résultats du test ne doivent pas être interprétés visuellement ». Des échantillons de contrôle, négatif (< 50 µg/L) et positif (> 50 µg/L), sont analysés au début de l'utilisation de chaque nouveau lot de cassettes. Un résultat est positif ou négatif selon qu'il soit supérieur ou inférieur à la valeur

d'étalonnage de référence spécifiée par le code d'étalonnage spécifique à chaque lot de cassettes.

Les techniques quantitative et qualitative ont démontré des performances équivalentes (35-37). Le dosage qualitatif RAPiD fFN® coûte environ 100 \$ par test. Ce coût inclut le matériel de prélèvement (écouvillon et tube avec tampon) mais pas le temps technique pour réaliser l'analyse (33).

INTÉRÊT CLINIQUE DE LA FIBRONECTINE FŒTALE

En 1995, la FDA (*Food and Drug Administration*) a approuvé le test immunoenzymatique de la FNf comme marqueur biochimique du travail prématuré (12,38). Son utilisation a été approuvée pour le diagnostic des patientes symptomatiques et le dépistage des patientes asymptomatiques présentant un risque de travail prématuré. Le test rapide qualitatif a été approuvé en 1998.

Le fabricant de ce test recommande d'effectuer le dosage de la FNf pour aider à la détermination du risque d'accouchement prématuré dans les 14 jours suivant la collecte du spécimen chez les patientes symptomatiques à risque d'accouchement prématuré entre la 24^e et la 35^e semaine de gestation. Les membranes amniotiques doivent cependant être intactes et la dilatation cervicale à moins de 3 cm. Les résultats doivent être interprétés avec réserve dans les cas où l'âge gestationnel ne peut être confirmé. Des valeurs prédictives négatives de 99,5 % et 99,2 % pour un accouchement dans moins de 7 ou 14 jours respectivement indiquent qu'il est peu probable que l'accouchement survienne dans les deux semaines suivant un dosage négatif. Les valeurs prédictives positives sont seulement de 12,7 % et 16,7 % pour un accouchement dans moins de 7 ou 14 jours respectivement (39). Par conséquent, la principale utilité clinique du dosage de la FNf semble être sa capacité à identifier les patientes qui n'accoucheront pas dans les 7 à 14 jours suivant le test (40).

L'interprétation d'un résultat de FNf doit toujours être faite en tenant compte des données de l'examen clinique. Le test n'est pas destiné à être utilisé seul pour prédire un accouchement prématuré. Les interventions cliniques et la prise en charge de la patiente vont varier selon le résultat. Un résultat négatif réduit la durée d'hospitalisation et les interventions inutiles alors qu'un résultat positif offre l'opportunité d'augmenter la surveillance et d'administrer des corticostéroïdes ou des antibiotiques si requis.

Il n'existe pas de données dans la littérature pour justifier des dosages répétés de FNf en cas de menace d'accouchement prématuré (34).

Le toucher vaginal pouvant entraîner des résultats faussement positifs de FNf, il est primordial que le prélèvement soit effectué avant toute manipulation du col. De même, comme le sperme interfère avec la technique de dosage, la recherche de FNf est à exclure chez les patientes ayant eu des rapports sexuels dans les 24 heures précédentes. Toute contamination du spécimen par l'urine doit également être évitée. Des saignements vaginaux modérés ou importants interfèrent également avec l'interprétation des résultats. D'autre part, un résultat faussement négatif peut être obtenu en raison de l'utilisation de lubrifiant, savon ou désinfectant lors de l'examen vaginal, car ceux-ci

peuvent interférer physiquement avec l'absorption du spécimen par l'écouvillon. La présence d'une infection vaginale à levures peut aussi entraîner un résultat négatif (40). De plus, cette technique ne peut être utilisée en cas de décollement du placenta, de placenta praevia (marginal ou central), de pré-éclampsie, de cerclage du col, d'une grossesse multiple ou d'une dilatation du col supérieure à 3 cm. Finalement, puisque la FNf est retrouvée en concentration élevée dans le liquide amniotique durant toute la grossesse, le test est invalide en cas de rupture des membranes (41-43).

Plusieurs études ont évalué la pertinence du dosage de la FNf dans la prédiction de l'accouchement prématuré (23,42,44). Les résultats obtenus diffèrent beaucoup d'une étude à l'autre en raison notamment des critères de sélection, du regroupement des patientes, du nombre de prélèvements par patiente, de l'âge gestationnel au moment du prélèvement et de la symptomatologie des patientes.

Le dosage systématique de la FNf chez les patientes à faible risque, comme test de dépistage, est peu intéressant, en raison de la très faible prévalence de l'accouchement prématuré dans une telle population (44-47). De plus, ce marqueur ne rencontre pas les critères d'inclusion dans un programme de dépistage : sensibilité élevée, valeur prédictive négative élevée, faible coût et intervention ou traitement prophylactique efficace en cas de positivité (33). Les résultats des études effectuées dans une population de patientes asymptomatiques démontrent bien que ce dosage n'est pas utile chez ces patientes (45,48-50). Par ailleurs, l'intérêt du test chez les patientes asymptomatiques à risque (grossesse multiple, cerclage du col, antécédent d'accouchement prématuré, malformation utérine) reste à préciser (51,52).

Les études effectuées chez les femmes symptomatiques ont principalement concerné des patientes ayant une grossesse monofœtale, des contractions régulières, des membranes intactes et une dilatation du col inférieur à 3 cm entre 24 et 34 semaines de gestation. La méta-analyse de Leitich et al. (53), dans laquelle 27 études ont été révisées, rapporte des résultats intéressants pour le dosage de la FNf dans la prédiction de l'accouchement prématuré à court terme (moins d'une semaine) chez des femmes en menace d'accouchement avec une sensibilité globale de 89 % et une spécificité globale de 86 %. Les différentes études citées dans cette méta-analyse (39,55-57) démontrent que la FNf présente une excellente valeur prédictive négative (≥ 98 %) pour l'accouchement imminent ou à court terme (une semaine ou plus) chez des femmes en situation de menace d'accouchement prématuré.

Par ailleurs, la méta-analyse de Honest et al. (58), dans laquelle 40 études ont été révisées, indique plutôt une sensibilité modérée (53 %) et une spécificité élevée (89 %) pour la prédiction de l'accouchement prématuré avant 37 semaines de gestation. La sensibilité s'élève à environ 70 % pour la prédiction de l'accouchement dans les 7 à 14 jours suivant le test. La FNf est donc plus exacte comme marqueur à court terme de l'accouchement prématuré, surtout chez les patientes présentant des symptômes de travail prématuré avant la dilatation avancée du col de l'utérus (58,59).

La FNf permet de préciser le risque d'accouchement prématuré, principalement parce que sa valeur prédictive négative est

élevée pour l'accouchement dans les 7 à 14 jours chez les patientes symptomatiques (39,43,54). Devant des symptômes cliniques de travail, l'accouchement est peu probable lorsque le test est négatif permettant ainsi de rassurer le clinicien et la patiente, et d'éviter la mise en place d'un traitement inutile. Cependant, un résultat positif ne signifie pas nécessairement un accouchement prématuré imminent, mais devrait plutôt entraîner une augmentation de la vigilance clinique dans le suivi de ces patientes.

Deux études ont comparé les performances diagnostiques de la FNf et de l'échographie endovaginale du col utérin (60,61) et sont arrivées à des conclusions différentes. Rizzo et al. (60) ont démontré une meilleure performance de la mesure de la FNf dans les sécrétions vaginales (> 60 µg/L) par rapport à la mesure de l'index cervical (VPP 79 % vs 73 %, VPN 85 % vs 78 %) alors que Rozenberg et al. (61) ont mesuré une performance équivalente pour la FNf (> 50 µg/L) ou une longueur cervicale de 26 mm (VPP 45 % vs 50 %, VPN 87 % vs 89 %). Ces auteurs ont conclu que le dosage de la FNf est justifié dans les centres où on ne pratique pas de façon routinière l'échographie du col utérin. Dans les centres où l'échographie endovaginale est facilement accessible, l'utilisation additionnelle de la FNf n'apporte que peu de bénéfices. Par conséquent, l'utilisation combinée des deux tests ne peut être actuellement recommandée. Le choix du test dépendra surtout de son accessibilité, de sa maniabilité et de son coût.

Le principal avantage du test de la FNf est l'économie sur le plan des coûts résultant des interventions réduites associées à un test négatif. La politique d'utiliser le test seulement chez les femmes symptomatiques qui ne présentent pas d'indication élevée d'admission sera probablement l'application la plus économique (62). Les données actuelles semblent démontrer que l'utilisation du test de la FNf entraîne une diminution des hospitalisations et des coûts reliés aux soins des patientes présentant des symptômes de menace de travail prématuré (41). Il est très important de ne pas utiliser ce test en première ligne lors de l'évaluation des femmes présentant des symptômes de menace de travail prématuré, mais comme mesure complémentaire à l'évaluation clinique avant d'initier d'autres interventions comme l'hospitalisation, le transfert à un centre de soins tertiaires ou l'administration de corticostéroïdes.

Enfin une autre application suggérée de la FNf est la prédiction de la réussite des accouchements provoqués à terme. Les patientes ayant un test positif de FNf subissent moins de césariennes et présentent une réduction de l'intervalle entre le déclenchement du travail et l'accouchement (63).

CONCLUSION

La recherche de la FNf dans les sécrétions vaginales pour la prédiction du risque d'accouchement prématuré ne semble pas applicable en tant que technique de dépistage dans une population non ciblée. En revanche, dans une population symptomatique, son intérêt réside dans sa valeur prédictive négative élevée : pas d'accouchement dans les deux semaines suivantes dans 95 à 99 % des cas, ce qui permet de rassurer la patiente et d'éviter la mise en place d'un traitement inutile.

Toutefois, l'utilisation de la FNf n'a pas encore fait la preuve d'un bénéfice en terme de réduction de la prématurité. Il faut sans doute y voir un défaut de moyens thérapeutiques efficaces sur la pathogénie de l'accouchement prématuré. La solution pourrait venir du développement de nouveaux traitements efficaces pour retarder l'accouchement qui seraient basés sur une meilleure connaissance de la physiopathologie (62). Cependant, la recherche de la FNf dans les sécrétions cervico-vaginales représente actuellement un des meilleurs examens de prédiction de la prématurité. Le test rapide, facile d'exécution et donnant un résultat en 23 minutes constitue une donnée clinique supplémentaire dans les décisions thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020-37.
2. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2002;51:1-102.
3. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
4. Peters KD, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1996. *Natl Vital Stat Rep* 1998;47:1-100.
5. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999;353:1653-7.
6. Iams JD. Preterm birth. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 4th ed. Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2002:755-826.
7. Utter GO, Dooley SL, Tamura RK, Socol ML. Awaiting cervical change for the diagnosis of preterm labor does not compromise the efficacy of ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:882-6.
8. Monga M, Creasy RK. Pharmacologic management of preterm labor. *Semin Perinatol* 1995;19:84-96.
9. Thoulon JM. Tocolytic drugs. *Contracept Fertil Sex* 1996;24:111-6.
10. McCombs J. Update on tocolytic therapy. *Ann Pharmacother* 1995;29:515-22.
11. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999;27:5-20.
12. Von Der Pool BA. Preterm labor: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1998;57:2457-64.
13. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258-62.
14. Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 2002;115:3861-3.
15. Patel RS, Odermatt E, Schwarzbauer JE, Hynes RO. Organization of the fibronectin gene provides evidence for exon shuffling during evolution. *EMBO J* 1987;6:2565-72.
16. Koch GA, Schoen RC, Klebe RJ, Shows TB. Assignment of a fibronectin gene to human chromosome 2 using monoclonal antibodies. *Exp Cell Res* 1982;141:293-302.
17. French-Constant C. Alternative splicing of fibronectin—many different proteins but few different functions. *Exp Cell Res* 1995;221:261-71.
18. Hampel DJ, Kottgen B, Dudenhausen JW, Kottgen E. Fetal fibronectin as a marker for an imminent (preterm) delivery. A new technique using the glycoprotein lectin immunosorbent assay. *J Immunol Methods* 1999;224:31-42.
19. George EL, Georges-Labouesse EN, Patel-King RS, Rayburn H, Hynes RO. Defects in mesoderm, neural tube and vascular development in mouse embryos lacking fibronectin. *Development* 1993;119:1079-91.
20. Ascarelli MH, Morrison JC. Use of fetal fibronectin in clinical practice. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:S1-12.
21. Matsuura H, Hakomori S. The oncofetal domain of fibronectin defined by 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 U S A* 1985;82:6517-21.
22. Matsuura H, Greene T, Hakomori S. An alpha-N-acetylgalactosaminylation at the threonine residue of a defined peptide sequence creates the oncofetal peptide epitope in human fibronectin. *J Biol Chem* 1989;264:10472-6.
23. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-74.
24. Kornbliht AR, Pesce CG, Alonso CR, Cramer P, Srebrow A, Werbajh S, et al. The fibronectin gene as a model for splicing and transcription studies. *FASEB J* 10:248-57.
25. Wunderlich H, Reichelt O, Zermann DH, Schubert J, Berndt A, Kosmehl H. Fetal fibronectin: a new screening-marker for bladder cancer? *Oncol Rep* 2001;8:669-72.
26. Khan ZA, Cukiernik M, Gonder JR, Chakrabarti S. Oncofetal fibronectin in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ;45:287-95.
27. Pastore LM, Royce RA, Jackson TP, Thorp JM Jr, Savitz DA, Kreaden US. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24-29 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999;93:117-23.
28. Jackson GM, Edwin SS, Varner MW, Casal D, Mitchell MD. Regulation of fetal fibronectin production in human chorion cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1431-5.
29. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
30. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:606-12.
31. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319:972-8.
32. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:351-7.
33. Ouellet A, Oppenheimer L. La fibronectine fœtale pour la prédiction de l'accouchement prématuré. *Bulletin Périnatal* 2004;21:3-5.
34. Verspyck E, Roman H, Marpeau L. Biochemical markers for preterm delivery (excepting markers of infection). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31:5S35-42.

35. Roubille M, Mailliavin A, Biguet-Vernier B, Bon C, Golfier F, Pichot JC. Intérêt de la recherche de la fibronectine fœtale dans le dépistage du risque d'accouchement prématuré. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;57:93-7.
36. Plaut MM, Smith W, Kennedy K. Fetal fibronectin: the impact of a rapid test on the treatment of women with preterm labor symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1588-93; Discussion 1593-5.
37. Benattar C, Taieb J, Fernandez H, Lindendaum A, Frydman R, Ville Y. Rapid fetal fibronectin swab-test in preterm labor patients treated by betamimetics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:131-5.
38. Weismiller DG. Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999;59:593-602.
39. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:13-18.
40. Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:746-58.
41. Giles W, Bisits A, Knox M, Madsen G, Smith R. The effect of fetal fibronectin testing on admissions to a tertiary maternal-fetal medicine unit and cost savings. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:439-42.
42. Lukes AS, Thorp JM Jr, Eucker B, Pahel-Short L. Predictors of positivity for fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:639-41.
43. Joffe GM, Jacques D, Bemis-Heys R, Burton R, Skram B, Shelburne P. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:581-6.
44. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M, 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.
45. Hellemans P, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:207-12.
46. Greenhagen JB, Van Wagoner J, Dudley D, Hunter C, Mitchell M, Logsdon V, et al. Value of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery for a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1054-6.
47. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996;87:643-8.
48. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol* 1990;76:172-5.
49. Leeson SC, Maresh MJ, Martindale EA, Mahmood T, Muotune A, Hawkes N, et al. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:48-53.
50. Faron G, Boulvain M, Lescrainier JP, Vokaer A. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:697-701.
51. Nageotte MP, Casal D, Senyei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:20-5.
52. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1047-53.
53. Leitich H, Egarter C, Kaider A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Husslein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1169-76.
54. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141-5.
55. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:971-4.
56. Malak TM, Sizmur F, Bell SC, Taylor DJ. Fetal fibronectin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:648-53.
57. Lopez RL, Francis JA, Garite TJ, Dubyak JM. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1103-6.
58. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ* 2002;325:301.
59. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin—how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG* 2003;110 Suppl 20:66-70.
60. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1146-51.
61. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:196-9.
62. Sullivan A, Hueppchen NA, Satin AJ. Cost effectiveness of bedside fetal fibronectin testing varies according to treatment algorithm. *J Matern Fetal Med* 2001;10:380-4.
63. Garite TJ, Casal D, Garcia-Alonso A, Kreaden U, Jimenez G, Ayala JA, et al. Fetal fibronectin: a new tool for the prediction of successful induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1516-21.

ABRÉVIATIONS

| | |
|-----|----------------------------|
| Fnf | fibronectine fœtale |
| VPN | valeur prédictive négative |
| VPP | valeur prédictive positive |