

**Evaluation d'un nouveau polymère : L'AMNIODETECT®
dans la suspicion des ruptures prématurées des membranes.**

Dr Michel KAPELLA

Service de Gynécologie-Obstétrique

Laboratoires GYNEAS

CHU de LIMOGES

INTRODUCTION :

L'incidence de la rupture prématurée des membranes (RPM) est estimée entre 5 et 10 % des grossesses (1), le nombre annuel des naissances en France est de 800 000, ainsi la RPM concerne chaque années entre 40000 et 80000 patientes (2). Les conséquences d'une RPM sont graves en terme de prématurité et d'infection materno-fœtale (3,4). Le diagnostic de la RPM est important surtout en dépistage il permet d'adapter la prise en charge de manière spécifique. Ce diagnostic est difficile, de nombreux tests para cliniques coexistent. Nous nous sommes intéressés à l'intérêt de l'AMNIODETECT® dans la suspicion de RPM. Nous évaluerons les caractéristiques statistiques de ce test, en calculant sa spécificité, sa sensibilité, ses valeurs prédictives positives et négatives.

PATIENTES ET METHODE :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, non randomisée et appariée. Elle est menée au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges dans le service de Gynécologie – Obstétrique entre janvier 2005 et février 2006. Cette étude à été présentée et acceptée par le comité d'éthique de l'établissement.

Les patientes consultant pour une suspicion de RPM sont incluses dans l'étude. Ces patientes bénéficieront, après leur consentement éclairé, de l'application de l'AMNIODETECT®.

L'AMNIODETECT® est un protège-slip contenant un polymère réactif colorimétrique : la nitrazine. C'est un indicateur pH-métrique, de couleur jaune, il vire au bleu en présence de liquide amniotique. L'adjonction d'un polymère stabilisant, à fort pouvoir tampon, confère à la nitrazine une tenue de la couleur bleu avec le temps. L'intérêt majeur présumé de ce nouveau type de test réside dans l'augmentation du temps de contact avec les sécrétions vaginales. Ce test peut rester en place jusqu'à 12 heures.

Lorsque la patiente a reçu le test, le résultat obtenu est binaire, soit positif soit négatif. L'évolution de la grossesse est étroitement surveillée, de sorte à ce qu'à l'issue de la grossesse, on puisse ou non rétrospectivement poser le diagnostic de RPM.

Le diagnostic rétrospectif de RPM est fortement suspecté dans différents cas :

- Si le délai entre la mise en travail spontané et la consultation pour suspicion de RPM est inférieur à 72 heures
- Si un écoulement clinique massif est observé à la suite du test
- Si une chorio amnionite se déclenche dans les jours suivant la suspicion de RPM

Au cas où la grossesse se poursuit sans incidents jusqu'à terme, le diagnostic rétrospectif de RPM sera négatif.

Critères d'inclusion :

- Patientes enceintes se présentant en consultation pour sensation de perte de liquide sans visualisation à l'examen clinique direct de liquide.
- Patientes consultant pour un bilan d'oligoamnios échographique inexpliqué
- Patientes pour qui un geste obstétrical a été proposé et présentant un risque de rupture iatrogène des membranes. Ces gestes sont l'amniocentèse, la version par manœuvre externe, et le cerclage du col utérin.

Critères d'exclusion :

- Rupture franche de la poche des eaux, diagnostiquée cliniquement.
- Métrorragies
- Allergie au protège-slip.

Variables étudiées :

- les variables dépendantes, sont les résultats du test AMNIODETECT®, qui seront soit négatifs, soit positifs.
- Le diagnostic rétrospectif de RPM, positif ou négatif.

Pour chaque patiente, on précise :

- le terme
- la gestité et la parité
- l'âge

- Le mode d'accouchement
- Le temps de pose de l'AMNIODETECT®
- Le délai en jours de mise en travail spontané
- La survenue d'infection au moment de l'accouchement, durant les suites de couche et durant les suites de naissance.
- Chaque patiente bénéficie, de façon systématique, d'un examen bactériologique direct d'un prélèvement vaginale, et d'une culture.

Analyse statistique :

Les informations recueillies sont traitées par logiciel informatique STATVIEW©, déterminant les caractéristiques du test para clinique avec la détermination de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive positive et de la valeur prédictive négative.

RESULTATS :

En 13 mois, 72 patientes étaient incluses dans l'étude. Les motifs d'inclusion étaient dans 61 cas une sensation de perte de liquide, dans 10 cas un bilan d'oligoamnios et dans 1 cas une surveillance après amniocentèse.

La moyenne d'âge de la population était de 28,5 +/- 5,8 ans. La gestité était de 2,5 +/- 2. La parité de 1,8 +/- 1. Le terme était de 34,4 +/- 5,9.

Les modes d'accouchement se répartissaient en 63,8% d'accouchement par les voies naturelles, 29% de césariennes et 7,2 % d'extractions instrumentales (100 % de forceps de Suzor).

Concernant les résultats de l'AMNIODETECT®, le test était positif dans 30 cas soit 41,7%, il était négatif dans 42 cas soit 58,3%. (Tableau 1)

Le temps de pose moyen était de 8 heures, avec des extrêmes de 30 minutes à 12 heures.

Le diagnostic rétrospectif de rupture prématurée des membranes était posé dans 30 cas soit 41,7%, il était négatif dans 42 cas soit 58,3%.

| | AMNIODETECT® positif | AMNIODETECT® négatif |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| RPM | 28 | 2 |
| Pas de RPM | 2 | 40 |
| TOTAL | 30 | 42 |

Tableau 1 : : Tableau de contingence entre les résultats de l'AMNIODETECT® et le diagnostic rétrospectif de RPM.

Dans le groupe « diagnostique rétrospectif de RPM positif », le délai moyen entre la suspicion de RPM et l'accouchement est de 2,4 jours. Dans le groupe « diagnostique rétrospectif de RPM négatif », le délai moyen est de 19,8 jours.

Concernant le contexte infectieux, dans le groupe « diagnostique rétrospectif de RPM positif » on note 5 cas de chorio-amnionite, soit un taux d'infection de 16,6 %. Dans le groupe où la rupture n'est pas suspectée, on ne notait pas d'infections.

Les calculs statistiques retrouvent une sensibilité à 93,3% (I.C=91.7-95), une spécificité à 95,2 % (I.C=94.2-96.2). La valeur prédictive positive est de 93,3% (I.C=91.7-95.0) et la valeur prédictive négative de 95,2% (I.C=94.2-96.2).

La valeur de la sensation de perte de liquide amniotique et le diagnostique rétrospectif de RPM est représentée dans le tableau 2.

| | Sensation de perte de liquide | Pas de sensation de perte de liquide |
|-------------------|--------------------------------------|---|
| RPM | 13 | 17 |
| Pas de RPM | 3 | 39 |
| TOTAL | 16 | 56 |

Tableau 2 : Tableau de contingence entre la sensation de perte de liquide par rapport au diagnostique rétrospectif de RPM.

L'analyse statistique de la sensation de perte de liquide amniotique par rapport au diagnostique rétrospectif de RPM permet de calculer une sensibilité de 43.33 %, une spécificité de 92.8 %, une valeur prédictive positive de 81.25 % et une valeur prédictive négative de 69.6 %.

DISCUSSION :

Le diagnostic de RPM est difficile en pratique obstétricale, à plus fortes raisons lorsque la rupture n'est pas franche. Le test de référence authentifiant avec certitude la RPM consiste à réaliser une amniocentèse et d'injecter un colorant dans le liquide amniotique afin d'observer son écoulement par voie vaginale, cette attitude n'est pas réalisable en pratique courante. De nombreux tests biologiques para cliniques sont mis en place, mais leurs sensibilités et leurs spécificités sont variables. Ces tests se basent sur la recherche, dans les sécrétions vaginales, de substances chimiques présentes en forte concentration dans le liquide amniotique. Il s'agit

des tests recherchant l' α foeto-protéine (5,6), la prolactine (7), la fibronectine fœtale (8), l'IGFBP-1 (Insuline like Growth Factor Binding Protein) et l'activité de la D.A.O (Diamine Oxydase) (9, 10), les β HCG (Human Chorionic Gonadotropin) (11, 12, 13). Ces tests peuvent également être basés sur les propriétés chimiques du liquide amniotique comme le test d'arborisation de Ferning, ou les tests colorimétriques, dépendant du pH, comme le test au jaune de nitrazine (14). Tous ces tests ont la caractéristique commune d'être réalisés à un instant donné, à un instant fixé ; ils sont le reflet d'un écoulement de liquide amniotique à un moment donné. L'originalité de l'AMNIODETECT® est de refléter l'écoulement de liquide amniotique dans le temps, pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 heures.

Les résultats statistiques de l'AMNIODETECT® sont particulièrement intéressants. La sensibilité définie par la probabilité d'avoir un test positif quand il y a RPM est de 93,3 %, la spécificité définie par la probabilité d'avoir un test négatif lorsqu'il n'y a pas de rupture est de 95.2 %. Ces caractéristiques confèrent à l'AMNIODETECT® un intérêt en terme de dépistage des RPM. La valeur prédictive positive de l'AMNIODETECT® ou probabilité d'avoir une RPM lorsque le test est positif est de 93.3 %, la valeur prédictive négative ou probabilité de ne pas avoir de RPM lorsque le test est négatif est de 95.2 %, ces résultats font de l'AMNIODETECT® un excellent test diagnostique. La série de J Bornstein, publiée en 2006, évalue l'AMNIODETECT® ou AL-SENSE® dans le diagnostic de RPM, la sensibilité retrouvée est de 100 %, la spécificité de 75 % (15). Cette étude montre que le test est sensible, il est positif facilement mais cette positivité n'est pas due forcément à une RPM, autrement dit il est intéressant en dépistage de masse. La différence que nous observons en terme de spécificité, 75 % contre 95.2 %, pourrait être liée au schéma de l'étude de Bornstein. Ce dernier a constitué 3 groupes, un groupe où la RPM est certaine, un groupe où la RPM est exclue et un groupe où la RPM est suspectée. Le diagnostic final de RPM est posé suite à l'examen au spéculum mettant en évidence soit une collection de liquide dans les culs de sac vaginaux soit en cas d'absence de liquide visualisé, un test positif à la nitrazine ou de Ferning sans précision. La nitrazine est connue pour sa faible sensibilité de 73.3 % à 90.7 %, et sa faible spécificité de 72.4 % à 77.2 %. (16,17), il en est de même du test d'arborisation de Ferning avec une sensibilité de 42.1 % et une spécificité de 75.9 % (16). Ces résultats insuffisants peuvent expliquer cette différence de spécificité entre nos séries. Par ailleurs, l'examen au spéculum dans la suspicion de RPM a été évalué par la série de Ladfors en 1997 colligeant 2099 patientes, le taux de faux négatifs de RPM devant l'absence de liquide amniotique dans les culs de sac vaginaux était de 12 % (18).

Mais pourquoi les caractéristiques de l' AMNIODETECT® varient tellement par rapport aux caractéristiques du test au jaune de nitrazine ? Les principes actifs en sont les mêmes : le jaune de nitrazine. Mais l'association d'un polymère à fort pouvoir tampon assure à l'AMNIODETECT® une stabilité du résultat malgré les pertes vaginales acides (le pH étant de 3,5 à 4,5) visant physiologiquement à abaisser le pH provoquant des faux négatifs. Les faux positifs habituels, en cas de contamination par de l'urine, sont évités grâce au séchage de la bandelette, le polymère permettant de restituer la couleur liée uniquement à la réaction du liquide amniotique avec la nitrazine.

Les vaginites sont connues pour modifier également le pH vaginal et provoquer des faux positifs, dans notre étude, toutes les patientes ont bénéficié d'un examen vaginal bactériologique qui s'était révélé à chaque fois négatif.

En cas de saignement la patiente était exclue de l'étude, les caractéristiques intrinsèques de l'AMNIODETECT® permettait théoriquement d'analyser la variation du pH en cas de saignement. Nous pensons que la présence de sang sur le protège-slip provoquerait un écran empêchant la réaction entre la nitrazine et le liquide amniotique.

Dans notre série le diagnostic de RPM est posé suite à l'analyse prospective de la grossesse, analysant le délai de la mise en travail spontané et le contexte infectieux, cette analyse semble, à notre avis, limiter les faux positifs puisque c'est l'issue de la grossesse qui pose le diagnostic de RPM et non pas un test isolé. Par ailleurs l'intérêt de réaliser une étude où la patiente est son propre témoin (étude appariée) permet de placer l'AMNIODETECT® dans des conditions plus réelles que les classiques tests de cohortes.

Les résultats de l'AMNIODETECT® sont comparables aux résultats observés avec l'ACTIM PROM / IGFBP-1, les résultats varient en fonction des séries de 95.3 à 100 % pour la sensibilité et de 93.1 à 98.2 % pour la spécificité (9,16,17).

Le test à la diamine oxydase D.A.O offre une spécificité de 100 % (17), la limite de ce test est la difficulté de sa réalisation, il nécessite la coopération d'un laboratoire et le résultats du test n'est pas réalisé en urgence, le résultat est obtenu dans les 48 heures.

Le délai d'utilisation de l'AMNIODETECT® est en moyenne de 8 heures, il est parfaitement adaptable à une pratique urgente de gestion d'une RPM puisqu'il faudra du temps pour

obtenir les autres examens complémentaires en cas de suspicion de RPM (échographie, formule sanguine, CRP et prélèvements bactériologiques).

L'AMNIODETECT® offre comme avantage une facilité d'utilisation par rapport aux tests habituels, la pose d'un protège-slip ne nécessite pas l'utilisation d'un spéculum.

Le coût de l'AMNIODETECT® est raisonnable, de l'ordre de 3€ en milieu hospitalier.

Depuis cette étude nous avons modifié certaines pratiques obstétricales, en effet il était fréquent de proposer à une patiente consultant pour suspicion de perte de liquide la mise en place de l'AMNIODETECT® après échographie préalable, et c'est la patiente qui faisait la lecture du test après 12 heures de pose. Cette attitude évite une hospitalisation inutile et lourde en terme de coût de santé publique.

L'AMNIODETECT® peut, de part sa facilité d'utilisation et de lecture, être proposé en auto surveillance, tendant à diminuer l'anxiété des patientes, et éviter des consultations inutiles.

Enfin cette étude confirme également les habitudes cliniques, la sensation d'écoulement vaginal de liquide n'est pas fiable, ce signe est peu sensible (42,33 %) mais spécifique (92,8 %) autrement dit ce signe clinique génère de nombreux faux négatifs.

CONCLUSION :

Au terme de cette étude nous pouvons penser que l'AMNIODETECT® est un test fiable en dépistage comme en diagnostic des ruptures prématurées des membranes. Son mode de recueil dans la durée, offre au clinicien un test plus adapté à la physiologie de l'écoulement de liquide amniotique en cas de rupture prématurée des membranes. Sa facilité d'utilisation et sa fiabilité permettent aux patientes une auto surveillance et un dépistage pré hospitalier des ruptures prématurées des membranes.

REMERCIEMENT :

Nous remercions les laboratoires GYNEAS dans la collaboration logistique à cette étude.

BIBLIOGRAPHIE :

1 Modena AB, Kaihura C, Fieni S. Prelabour rupture of the membranes: recent evidence. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004;75(suppl 1):5-10.

2 www.insee.fr france en fait et chiffres- Naissances et décès domiciliés par région. 2006.

3 Pajntar M, Verdenik I, Maternal and neonatal outcome related to delivery time following premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:281-6.

4 Anath CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104:71-7.

5 Yamada H, Fujimoto S. Rapid diagnostic of premature rupture of membranes using a new kit employing anti-AFP monoclonal antibody. *Arch Gynecol Obstet* 1995;256:57-61.

6 Kishida T, Yamada H, Negishi H, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit: comparison with ROM-check and / or nitrazine test. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996;60:77-82.

7 Phocas I, Sarandakou A, Kontoravdis A, Chryssicopoulos A, Zourlas P A. Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes. Comparaison with vaginal fluid α -fetoprotein and placental lactogen. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1989;31:133-141.

8 Revah A, Hannah ME, Sue AQA. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J Perinatol* 1998;15:613-21.

9 Rutanen EM, Karkkainen TH, Lehtovirta J, Uotila JT, Hinkula MK, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1996;253(1-2):91-101.

- 10 Jeurgens-Borst AJ, Bekkers RL, Sporken JM, Van den Berg PP. Use of insuline like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;102:11-14.
- 11 Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-4.
- 12 Esim E, Turam C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of β -HCG in vaginal washing fluid. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003;107:37-40.
- 13 Cooper A L, Vermillon S T, Soper DE. Qualitative human chorionicgonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:593-7.
- 14 Ernest JM, Meis PJ, Moore ML, Swain M. Vaginal pH: a marker of preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1989;74:734-8.
- 15 Bornstein J, Geva A, Solt I, Fait V, Schoenfeld A, Shoham H K, Sobel J. Nonintrusive diagnosis of premature ruptured amniotic membranes using a novel polymer. *American journal of perinatology* 2006;23:1-4.
- 16 Kubota T, Takeuchi H. Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnosis tool for rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24(6):411-7.
- 17 Gaucherand P, Salle B, Sergeant P, Guibaud S, Brun J, Bizollon C A, Rudigoz R C. Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynec Scand* 1997;76:356-540.
- 18 Ladfords L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. Is a speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes? *Acta Obstet Gynecol scand.* 1997;76(8):739-42.