

# Évaluation de l'électrohystérogramme pour la surveillance et le diagnostic des femmes à risque d'accouchement prématuré

Charles Muszynski

► **To cite this version:**

Charles Muszynski. Évaluation de l'électrohystérogramme pour la surveillance et le diagnostic des femmes à risque d'accouchement prématuré. Ingénierie biomédicale. Université de Technologie de Compiègne, 2019. Français. NNT : 2019COMP2489 . tel-02349356

**HAL Id: tel-02349356**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02349356>**

Submitted on 5 Nov 2019

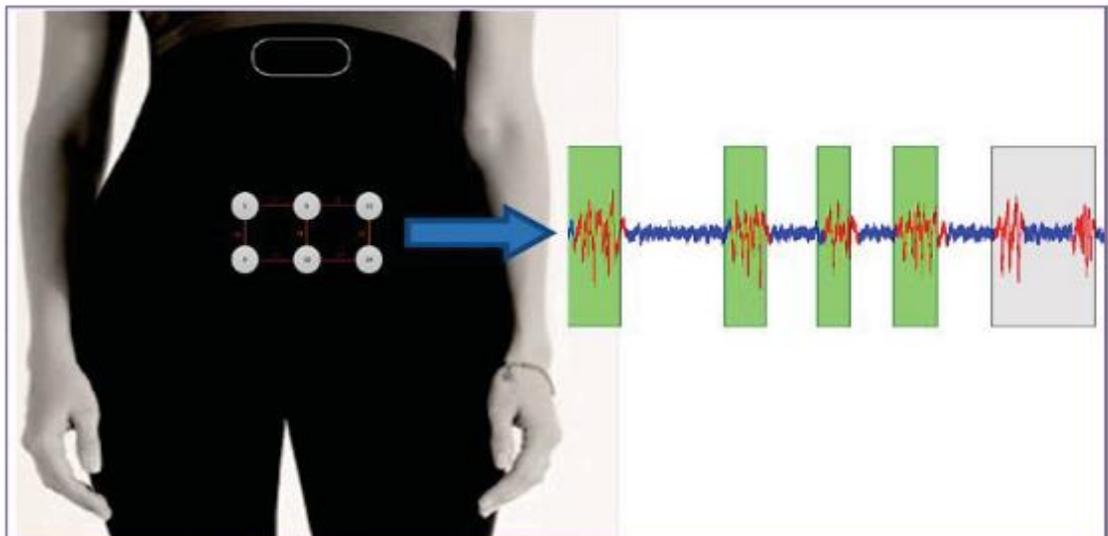
**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Par **Charles MUSZYNSKI**

*Évaluation de l'électrohystérogramme pour la surveillance et le diagnostic des femmes à risque d'accouchement prématuré*

Thèse présentée  
pour l'obtention du grade  
de Docteur de l'UTC



Soutenue le 29 Mai 2019

**Spécialité** : Bio-ingénierie : Unité de Recherche Biomécanique et Bio-ingénierie (UMR-7338)

D2489



## THESE DE DOCTORAT

Intitulée

### *Evaluation de l'électrohystérogramme pour la surveillance et le diagnostic des femmes à risque d'accouchement prématuré*

Présentée par

**Charles MUSZYNSKI**

Pour l'obtention du grade de  
Docteur de l'Université de Technologie de Compiègne  
Spécialité : Bio-ingénierie

Soutenue le 29 Mai 2019

#### **Membres du jury**

##### Rapporteurs

Guy CARRAULT

Professeur, Traitement du signal biomédical, Inserm  
UMR 1099- Université de Rennes

François GOFFINET

Gynécologue-Obstétricien, PU-PH, Hôpital Port-Royal  
Université Paris Descartes

##### Examineurs

Mohamad KHALIL

Professeur, Traitement du signal biomédical, Lebanese  
University – Faculty of Engineering, Tripoli, Lebanon

Sofiane BOUDAUD

Maître de Conférences, HDR, Université de Technologie  
Compiègne.

Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Gynécologue-Obstétricien, PU-PH, CHRU Lille,  
Université Lille 2

##### Invité

Mircea-Dan Istrate

Responsable Chaire E-biomed, Université de  
Technologie de Compiègne

##### Directeurs

Jean GONDRY

Gynécologue-Obstétricien, PU-PH, CHU Amiens-Picardie,  
Université Picardie Jules Verne

Catherine MARQUE

Professeur, UMR 7313 CNRS - Université de Technologie  
de Compiègne

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>Better Pregnancy Monitoring Using Nonlinear Correlation Analysis of External Uterine Electromyography.....</b>	<b>10</b>
<b>II. ÉTAT DE L'ART.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Menace d'Accouchement Prématuré (MAP) et Accouchement Prématuré (AP).....</b>	<b>12</b>
<b>1.1. La prématurité spontanée : un syndrome, plusieurs causes. ....</b>	<b>13</b>
<b>1.2. Diagnostic de la Menace d'Accouchement Prématuré .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.1. Le tocographe .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.2. L'échographie trans-vaginale .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.3. Biomarqueurs et prédiction d'accouchement prématuré.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.3.1. Les biomarqueurs dosés dans les sécrétions vaginales et cervicales .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.3.2. Les biomarqueurs dosés dans le sérum maternel .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.3.3. Le dosage de l'estriol dans les sécrétions salivaires .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.3.4. Biomarqueurs dosés dans le liquide amniotique.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3. Le traitement des contractions de la MAP.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.1. Les béta-mimétiques .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.2. Les inhibiteurs des récepteurs à l'ocytocine et à la vasopressine (V1a).....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.3. Les inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendant (VGCC).....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.4. Les donneurs d'Oxyde d'Azote, surtout utilisés aux USA.....</b>	<b>22</b>
<b>1.3.5. Inhibiteur des Cyclo-oxygénase (COX-1 et- 2). ....</b>	<b>22</b>
<b>1.3.6. Traitement préventif par progestatif.....</b>	<b>23</b>
<b>2. Physiologie de la contraction .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. La machine contractile du myocyte utérin.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1.1. Actine –myosine calcium ATP phosphorylation. ....</b>	<b>24</b>
<b>2.1.1.1. Les filaments fins d'actine.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1.1.2. Les filaments épais de myosine.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1.1.3. Les filaments intermédiaires.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1.2. Les mécanismes de glissement des filaments. ....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.3. Retour à l'état de repos (relaxation). ....</b>	<b>28</b>
<b>2.1.4. Le calcium, un ion indispensable à la contraction. ....</b>	<b>28</b>
<b>2.2. L'activité électrique de l'utérus à l'origine de l'activité contractile de l'utérus.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.1. L'excitabilité cellulaire.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.2. La propagation de l'activité électrique et la notion de synchronisation: l'importance des Gap Junction et des récepteurs de mécano-transduction.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.2.1. Fonction des Gap Junctions (GJs) .....</b>	<b>31</b>

2.2.2.2.	Structure des Gap junctions .....	31
2.2.2.3.	Les GJ au niveau myométrial.....	33
2.2.2.4.	La régulation des GJ.....	33
2.2.2.4.1.	Contrôle de la synthèse des GJ.....	34
2.2.2.4.2.	Contrôle de la dégradation des GJs. ....	35
2.2.2.4.3.	Contrôle de la conductance des GJ.....	35
2.2.3.	L'hypothèse de la mécano-transduction pour expliquer la synchronisation de l'ensemble de l'utérus. ....	36
3.	L'Electrohystérogramme.....	41
3.1.	Historique et bases physiologiques de son utilisation. ....	41
3.2.	Différents paramètres d'études des signaux.....	44
3.2.1.	Analyse de l'excitabilité : paramètres linéaires.....	44
3.2.1.1.	Analyse de l'excitabilité : exemple du paramètre DFA comme paramètre non linéaire 44	
3.2.2.	Analyse de la synchronisation des signaux : paramètres de propagation/corrélation.....	45
3.2.3.	Choix des paramètres de l'étude.....	46
3.3.	Application en pratique clinique / ouverture sur l'intérêt dans la surveillance des MAP.....	48
3.3.1.	Détection de la MAP.....	48
3.3.2.	D'autres applications en obstétrique. ....	49
3.3.3.	Surveillance des grossesses à risque à domicile. ....	49
3.4.	Capteurs pour le recueil des EHG .....	52
3.4.1.	Les capteurs de recueil de signaux électrophysiologiques. ....	52
3.4.1.1.	Les électrodes Ag/AgCl .....	53
3.4.2.	Les principaux types d'électrodes pour les mesures biomédicales.....	56
3.4.2.1.	Les électrodes de surface.....	56
3.4.2.2.	Les électrodes courantes d'usage clinique.....	56
3.4.2.3.	Les électrodes pour enregistrements de longue durée.....	57
3.4.2.4.	Les électrodes aiguilles. ....	58
3.4.3.	Electrodes pour le recueil de l'EHG.....	59
<b>III.</b>	<b>EHG et Recherche Clinique .....</b>	<b>61</b>
1.	Grandes lignes d'une recherche clinique .....	61
1.1.	Les différentes phases d'un essai clinique .....	61
1.2.	Classification de la Recherche sur la personne humaine .....	62
1.3.	Information Consentement .....	63
1.4.	Les différents acteurs d'une recherche clinique .....	63
2.	Essais cliniques sur l'EHG .....	64

2.1.	Premier projet : Etude SAFE Pregnancy@home .....	65
2.1.1.	Test des différents types d'électrodes .....	65
2.1.1.1.	Matrice standard.....	65
2.1.1.2.	Matrice semi-souple.....	67
2.1.1.3.	Matrice plate .....	67
2.1.1.4.	Prototype de ceinture.....	69
2.1.1.5.	Résultats.....	70
2.1.1.5.1.	En termes d'usage : .....	70
2.1.1.5.2.	En termes de performances : .....	71
2.2.	Détection automatique des contractions.....	72
2.2.1.	Matériel et méthodes.....	72
2.2.1.1.	Caractéristiques des patientes. ....	72
2.2.1.2.	Recueil des signaux .....	73
2.2.1.3.	Prétraitement des signaux. ....	73
2.2.1.4.	Labellisation des bouffées de contractions utérines.....	73
2.2.1.5.	Détection des contractions avec H2 .....	74
2.2.1.6.	Evaluation des performances de la détection automatisée des contractions utérines	76
2.2.2.	Résultats.....	77
2.2.3.	Discussion.....	78
2.3.	Etude RACE .....	81
2.3.1.	Classification et demande auprès du CPP .....	81
2.3.2.	Les différents acteurs du projet .....	81
2.3.3.	Méthodologie de Recherche .....	82
2.3.3.1.	Hypothèse.....	82
2.3.3.2.	Objectifs .....	82
2.3.3.2.1.	Objectif Principal.....	82
2.3.3.2.2.	Objectifs Secondaires .....	82
2.3.3.3.	Critères de jugement .....	82
2.3.3.3.1.	Critère de jugement principal .....	82
2.3.3.3.2.	Critères de jugement secondaire.....	83
2.3.3.4.	Les critères d'éligibilité .....	83
2.3.3.4.1.	Les critères d'inclusion .....	83
2.3.3.4.2.	Les critères de non inclusion .....	83
2.3.3.5.	Calendrier de la recherche .....	83
2.3.3.6.	Tableau récapitulatif du suivi des patientes.....	83
2.3.3.7.	Aspects statistiques.....	84

2.3.3.7.1.	Calcul de la taille d'étude.....	84
2.3.3.7.2.	Estimation de la puissance du test .....	84
2.3.3.7.3.	Méthodes statistiques employées.....	84
2.3.3.7.4.	Analyse du critère principal .....	85
2.3.3.7.5.	Analyse des critères secondaires.....	85
2.3.3.8.	Déroulement de la recherche et protocole expérimental.....	85
2.3.3.9.	Méthode de recueil des signaux.....	87
2.3.3.10.	Analyse des signaux.....	89
2.3.3.11.	Recueil des données médicales et obstétricales .....	90
2.3.4.	Résultats.....	93
2.3.4.1.	Description de la population.....	94
2.3.4.2.	Résultats des paramètres EHG et de la longueur du col en fonction des études.....	95
2.3.4.2.1.	Prédiction d'accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement de l'EHG ..	95
2.3.4.2.2.	Prédiction d'un accouchement prématuré ou non .....	98
2.3.4.3.	Tests diagnostic et courbes ROC.....	101
3.	Discussion .....	103
3.1.	Projet SAFE Pregnancy@home.....	103
3.1.1.	Etude des électrodes .....	103
3.2.	Etude RACE .....	104
3.2.1.	Biais et limites de l'étude.....	104
3.2.2.	Population de l'étude .....	106
3.2.3.	Les paramètres de corrélation des signaux EHG sont des paramètres intéressants pour prédire l'accouchement prématuré.....	106
3.2.4.	Pourquoi l'excitabilité ne ressort pas ou peu .....	108
3.2.5.	Échographie du col .....	110
3.2.6.	Perspectives.....	111
<b>IV.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>112</b>
<b>V.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>114</b>
<b>VI.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>128</b>
1.	Formulaire d'information remise aux patientes pour l'étude RACE .....	128
2.	Formulaire de consentement remise aux patientes pour l'étude RACE.....	131
3.	e-CRF RACE .....	133
4.	Résultats statistiques Courbes ROC de l'étude RACE.....	140
4.1.	Prédiction d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement de l'EHG.....	140
4.1.1.	Prédiction selon H2 monopolaire .....	140
4.1.2.	Prédiction selon H2 Bipolaire .....	140

4.1.3.	Prédiction selon R2 bipolaire .....	141
4.2.	Prédiction d'un accouchement prématuré suivant l'enregistrement de l'EHG.....	142
4.2.1.	Prédiction selon H2 monopolaire.....	142
4.2.2.	Prédiction selon H2 bipolaire .....	143
4.2.3.	Prédiction selon FW-H2 bipolaire.....	145
4.3.	Prédiction d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement avec la mesure fonctionnelle du col.....	145
4.4.	Prédiction d'un accouchement prématuré avec la mesure de la longueur fonctionnelle du col	146
<b>VII.</b>	<b>TABLES DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>148</b>

## LEXIQUE

ADNflc : ADN fœtale libre circulant  
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AP : Accouchement Prématuro  
APS : Accouchement Prématuro Spontané  
ARNm : Acide ribonucléique messenger  
ATP : Adénosine triphosphate  
AUC : Area under curve  
B2+ : Béta 2 mimétique  
[Ca<sup>++</sup>]<sub>i</sub> : Concentration de calcium intra cellulaire  
CaM : Calmoduline  
COX : Cyclo-oxygénase  
CPP : Comité de protection des personnes  
CRP: C-reactive protein  
DAG : Diacylglycérol  
DFA : Detrended fluctuation analysis  
DSP : Densité Spectrale de Puissance  
EHG : ElectroHystéroGramme  
FDA : Food and drug administration  
FNf : Fibronectine fœtale.  
GJs : Gap Junctions  
H2 : Coefficient de corrélation non linéaire  
HCG Hormone Chorionique Gonadotrope  
IC : Intervalle de confiance  
iDFA : index DFA  
IGFBP-1 : Insulin-like growth factor-binding protein 1  
IL-8 : Interleukine-8  
IP3 : Inositol tri phosphate  
LF : Longueur fonctionnelle  
MAP : Menace d'accouchement prématuré  
MHC : Myosin heavy chain isoform  
MLC : Myosin light chain  
MLCK : Myosin light chain kinase  
MPF : Mean power frequency  
NO : Monoxyde d'azote  
OTX : Ocytocine  
PAMG-1 : Alpha microglobuline 1 placentaire  
PIU : Pression intra-utérine  
qFNf : Quantification de la FNf  
R2 : Coefficient de corrélation linéaire  
ROC : Receiver operating characteristic  
RPM : Rupture Prématuroe des Membranes  
RS : Rupture Spontanée  
SA : Semaine d'Aménorrhée  
Se : Sensibilité

Sp : Spécificité  
TEC: Technicien d'étude clinique  
TOCO : Tocographe externe  
TPEHG: Base de données Term Preterm EHG  
Var\_En : Variance Entropie  
FNf : Fibronectine foétale.  
qFNf : Quantification de la FNF  
PAMG-1 : Alpha microglobuline 1 placentaire  
VPN : Valeur prédictive négative  
VPP : Valeur prédictive positive

## I. INTRODUCTION

L'étude de la contractilité utérine repose aujourd'hui sur la clinique et les mesures de pression utérine. Le tocographe externe est l'outil le plus souvent utilisé mais cette mesure non invasive de la pression utérine est peu précise car liée à de nombreux artéfacts. La tocographie interne est plus fiable mais son utilisation est limitée en pratique clinique du fait de son caractère invasif. C'est dans ce contexte que se développe l'analyse de l'activité électrique du myomètre pour l'étude de sa contractilité.

L'électrohystérogaphie (EHG) est une technique permettant l'enregistrement des signaux électriques de l'utérus. Cette technique est principalement appliquée chez la femme enceinte pour étudier les bouffées électriques du myomètre responsables des contractions utérines. En effet la contraction d'un muscle en général et du myomètre en particulier est la conséquence d'une activité électrique générée par les cellules qui le composent. Cette technique d'enregistrement et d'analyse des signaux du muscle utérin fait l'objet de nombreux travaux de recherche réalisés, entre autres, à l'Université de Technologie de Compiègne de longue date.

La prématurité est un problème de santé publique et reste en Europe la première cause de morbi-mortalité néonatale malgré l'amélioration du suivi et des soins portés aux femmes enceintes. Le taux de prématurité semble même être en augmentation dans les pays riches. Un des enjeux pour tenter d'améliorer la prise en charge des menaces d'accouchements prématurés serait d'en fiabiliser le diagnostic. Cela permettrait d'une part de cibler une population réellement à risque d'accouchement prématuré qui nécessiterait une prise en charge et un suivi spécifiques. D'autre part cela permettrait de diminuer la surveillance et le nombre d'hospitalisations de patientes qui finalement n'accoucheront pas prématurément. L'analyse de l'activité électrique de l'utérus par EHG semble être une technique prometteuse pour améliorer le diagnostic et la surveillance des patientes à risque d'accouchement prématuré.

Je me suis impliqué dans ces études sur l'EHG il y a quelques années lors de mon internat d'obstétrique ce qui m'a permis de découvrir les bases de la recherche scientifique. L'idée de ce travail de thèse se trouve à la croisée de deux chemins que sont la pratique clinique de prise en charge des grossesses à risque et la recherche plus fondamentale sur la physiologie utérine. Des progrès dans l'étude et l'analyse des signaux EHG ont été fait ces dernières années. Ces progrès portent notamment sur le développement des capteurs de recueil des signaux et sur les algorithmes permettant d'analyser l'excitabilité ou la synchronisation des signaux EHG lors d'une contraction. Ces avancées nous ont permis d'envisager l'utilisation de cette technique innovante en pratique clinique obstétricale courante, pour tester l'hypothèse selon laquelle son utilisation pourrait améliorer le diagnostic et le suivi des femmes enceintes à risque d'accouchement prématuré. C'est donc

l'objet de mon travail de thèse que je présente ici et qui a été réalisé pendant 4 ans, en parallèle à mon activité de praticien hospitalo-universitaire au CHU d'Amiens.

Ce manuscrit comporte deux parties principales

Dans la première partie de la thèse, intitulée état de l'art, nous exposons les éléments portés à notre connaissance aujourd'hui sur les éléments étudiés dans cette thèse : la menace d'accouchement prématuré et l'accouchement prématuré, puis la physiologie de la contraction et enfin les techniques d'enregistrement et d'analyse de l'électrohystérogramme.

Dans la deuxième partie nous décrivons et expliquons les 3 axes de cette recherche clinique auxquels j'ai contribué dans le cadre de mon travail de thèse. Le premier est lié au projet de recherche SAFE Pregnancy@home, qui est un projet européen de développement d'un appareil de suivi à domicile des EHG pour la surveillance des femmes enceintes en ambulatoire. Ma première et principale contribution à ce projet a été de tester différentes électrodes pour rechercher celles dont les caractéristiques seraient les plus adaptées à l'application clinique de l'EHG, à l'hôpital et à domicile. Le deuxième axe de recherche, toujours lié au projet SAFE Pregnancy@home, a été de travailler sur la détection automatisée des contractions utérines en utilisant les signaux électriques des contractions. Nous avons contribué à constituer la bases de recueil des signaux d'une part, et à rechercher le meilleur compromis algorithmiques entre fausse détection et non détection des contractions pour l'application clinique. Le troisième axe de recherche intitulé « risque d'accouchement prématuré évalué par l'EHG » ou projet RACE, que j'ai mené de bout en bout, est une étude clinique monocentrique d'évaluation des paramètres EHG pour la prédiction d'un accouchement dans les quinze jours suivant l'enregistrement ou d'un accouchement prématuré dans une population de femmes à risque. Plusieurs paramètres d'analyse des signaux ont été testés, qui représentent l'excitabilité tissulaire ou la synchronisation – propagation de l'activité électrique.

Une discussion présente ensuite l'interprétation des principaux résultats obtenus dans ces 3 axes de recherche, dans une optique de compréhension de la pathophysiologie liée à l'accouchement prématuré, ainsi qu'en termes d'application clinique de l'EHG. Les perspectives de ces travaux sont évoquées à la fin de ces discussions.

Une conclusion générale clôture finalement ce manuscrit.

## Publications internationales

*An Automatic Method for the Segmentation and Classification of Imminent Labor Contraction from Electrohysterograms*

J-B Tylcz, **C Muszynski**, J Dauchet, D Istrate and C Marque  
IEEE Transactions on Biomedical Engineering, accepted 2019

*Automated electrohysterographic detection of uterine contractions for monitoring of pregnancy: feasibility and prospects.*

**Muszynski C**, Hapillon T, Azudin K, Tylcz J-B, Istrate D, Marque C.  
BMC Pregnancy and Childbirth (2018) 18:136

*Selection algorithm for parameters to characterize uterine EHG signals for the detection of preterm labor*

D.Alamedine, A.Diab, **C. Muszynski**, B. Karlsson, M. Khalil, C. Marque  
Signal, Image and Video Processing September 2014, Volume 8, Issue 6, pp 1169–1178

*Better Pregnancy Monitoring Using Nonlinear Correlation Analysis of External Uterine Electromyography*

M. Hassan, J. Terrien, **C. Muszynski**, A. Alexandersson, C. Marque, B. Karlsson  
IEEE transactions on biomedical engineering, 2012

## Publications françaises

*Detection of Movement Artefacts and Contraction Bursts Using Accelerometer and Electrohysterograms for Home Monitoring of Pregnancy*

T.Hapillon, **C.Muszynski**, F.Zhang, C.Marque, D.Istrate,  
IRBM 39 (2018) 379–385

*L'électrohystérogramme : présentation et intérêt dans la détection et la surveillance des patientes à risque d'accouchement prématuré.*

Dauchet J, Tylcz JB, Marque C, **Muszynski C**  
La revue Sage-Femme, sept 2018

*Evolution of the Synchronization of Uterine Electromyogram Signals in Pregnant Women regarding Gestation Age and its Interest for the Early Detection of Threatened Premature Labour*

**Muszynski C**, Terrien J, Dréan Y, Chkeir A, Hassan M, Marque C, Gondry J. ,  
Gynecol Obstet Fert 40 (2012) 344–349

### **Communication orale internationale**

Automatic and real-time detection of contractions applying the non-linear correlation coefficient  $h_2$  on electrohysterograms.

**C. Muszynski**, T. Happillon, , D. Istrate, C. Marque

VII International Conference on Computational Bioengineering, (ICCB), September 6-8, 2017, Compiègne, France

### **Communication orale française**

Association entre l'analyse de l'électrohystérogramme (EHG) et le risque d'accouchement prématuré chez les patientes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré.

**C. Muszynski**

Journée Amiénoise de Recherche en Santé, Janvier 2019, Amiens

Prix de la meilleure recherche clinique

Développement d'un nouvel outil de surveillance des patientes en MAP : de l'intérêt de la collaboration entre cliniciens et scientifiques

**C. Muszynski** et C. Marque

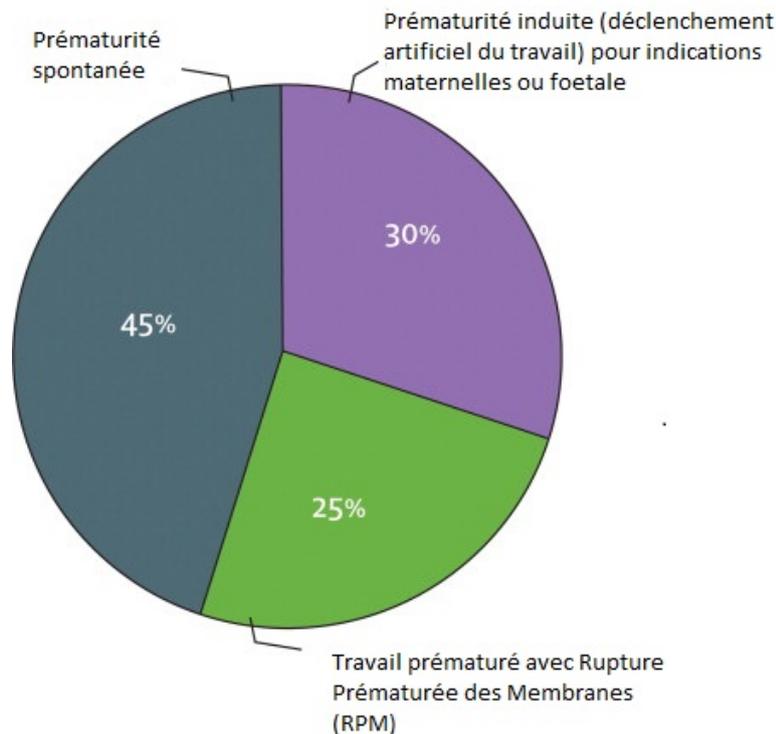
Journée de recherche biomédicale, UTC, Janvier 2019, Compiègne

## II. ÉTAT DE L'ART

### 1. Menace d'Accouchement Prématuré (MAP) et Accouchement Prématuré (AP)

La prématurité représente la principale cause de la morbi-mortalité périnatale et de handicap. Le taux d'accouchement avant 37 semaines d'aménorrhées (SA) varie dans les pays européens entre 5% et 7% (1). La plus grande partie des accouchements prématurés (AP) surviennent entre 35 SA et 37 SA mais la grande prématurité (<32 SA) est également importante. En France 35 000 enfants naissent entre 35 SA et 37 SA (4-4,5% des naissances), 13 000 entre 32 et 34 SA (1,5% des naissances) et 13 000 avant 32 SA (1,5% des naissances)(2).

Les AP peuvent être secondaires à plusieurs causes. Ils peuvent être la conséquence d'une indication médicale pour cause maternelle ou fœtale. Dans cette situation la mise en travail est déclenchée voir même la naissance est faite par césarienne avant travail. Dans ce cas il s'agit le plus souvent d'un problème dit vasculaire d'anomalie de la fonction placentaire provoquant des retards de croissance et/ou pré éclampsies. Les deux autres causes de prématurités sont représentées par le déclenchement spontané avant terme et par la rupture prématurée des membranes (RPM) suivie d'une mise en travail spontanée. La Figure 1 représente les pourcentages des causes de la prématurité (3).



**Figure 1 : Répartition des causes de la prématurité, d'après (3)**

Les travaux de recherche s'intéressant à la prédiction de l'accouchement par électrohystérogaphie (EHG) s'intéressent à l'accouchement prématuré secondaire à une mise en travail spontanée, qu'elle soit précédée ou non d'une RPM. L'hypothèse dominante aujourd'hui pour expliquer la mise en travail spontanée avant terme est que les mécanismes conduisant aux contractions de travail et donc à la parturition, sont déclenchés avant terme. L'accouchement prématuré (ou la parturition prématurée) serait donc un accouchement dont les mécanismes seraient les mêmes que la parturition à terme sauf dans le « timing » d'activation de la parturition.

### 1.1. La prématurité spontanée : un syndrome, plusieurs causes.

Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une mise en travail trop tôt de l'utérus d'une femme enceinte. Il faut que la transition entre la phase quiescente du myomètre et la phase de contraction de travail se fasse plus tôt que pour un travail physiologique, où elle se fait à terme. Un ou plusieurs phénomènes entrant dans la mise en travail sont donc activés précocement (4), qui peuvent être :

- Une inflammation secondaire à des agents micro-bactériens :

Une contamination, voire une infection bactérienne du liquide amniotique est souvent retrouvée dans les accouchements prématurés (5). Les micro-organismes retrouvés sont environ dans un tiers des cas identiques à ceux présents dans le tractus génital. La voie

ascendante est justement une des voies privilégiées pour expliquer la présence de bactéries dans le liquide amniotique. Cependant la voie hématogène de dissémination est également envisagée avec notamment les infections parodontales maternelles. Le passage des bactéries dans le liquide amniotique se ferait dans ces situations par le placenta. Quelle que soit la voie de dissémination, la présence anormale de micro-organismes dans le liquide amniotique va provoquer un processus inflammatoire responsable de la mise en activation de processus impliqués dans la parturition. Les micro-organismes et leurs produits se lient à des récepteurs comme les toll-like receptors (TLRs) qui induisent la production de cytokines, de prostaglandines et plus généralement des mécanismes classiquement engagés dans la mise en travail à terme (6).

D'autres mécanismes autres qu'infectieux ont été évoqués dans l'accouchement prématuré : L'hémorragie déciduale et les maladies vasculaires peuvent être retrouvées chez des patientes se mettant en travail avant terme, avec ou non une RPM, et présentant des métrorragies. Certains auteurs évoquent alors une anomalie d'hémostase au niveau décidual. L'hémorragie déciduale générant de la thrombine va alors stimuler la contractilité myométriale et dégrader la matrice extra cellulaire des membranes choriomniotiques prédisposant à la rupture (7). Il a également été retrouvé qu'environ 30% des patientes ayant un travail prématuré avaient des lésions vasculaires ischémiques au niveau du placenta signant une probable hypo-perfusion du placenta. Cependant le rôle de l'hypo-perfusion placentaire n'est pas clair dans la parturition prématurée et il faut poursuivre les travaux de recherche pour comprendre pourquoi certaines patientes ayant une hypo-perfusion placentaire développeront une pré-éclampsie et pourquoi d'autres auront un accouchement prématuré.

Parmi les nouveaux facteurs mis en cause dans la prématurité spontanée, notons le rôle récemment évoqué de l'ADN fœtal libre circulant (ADNflc) dans le sang maternel comme signal pour le début du travail. L'ADNflc est normalement présent dans le plasma maternel dès 7 SA environ et sa quantité augmente tout au long de la grossesse. Or l'ADNflc a comme caractéristique d'être hypométhylé (contrairement à l'ADN libre circulant adulte) et de se fixer aux récepteurs Toll-like receptors-9 dont nous avons vu précédemment le rôle dans l'activation de la réponse inflammatoire. Des auteurs ont justement montré que les patientes ayant des concentrations élevée d'ADNflc en milieu de grossesse avaient un risque augmenté d'accouchement prématuré (8). Ce nouveau concept du rôle de l'ADNflc comme potentiel signal de déclenchement du travail est d'autant plus fascinant qu'il met en lien le fœtus, le placenta et la mère.

## 1.2. Diagnostic de la Menace d'Accouchement Prématuré

Ces dernières années trois principaux outils diagnostics ont été ou sont utilisés dans la surveillance des femmes à risque d'accouchement prématuré.

### 1.2.1. Le tocographe

Le tocographe externe (TOCO) représente l'examen de première intention réalisé chez toute patiente consultant pour des contractions ressenties ou de simples douleurs pelviennes lors d'une grossesse. Il s'agit de positionner sur l'abdomen de la femme enceinte, grâce à une sangle élastique, un capteur qui enregistre l'effet mécanique de la contraction sur la paroi abdominale de la mère (déplacement, force). C'est donc une mesure indirecte de l'effet mécanique de la contraction utérine, contrairement au tocographe interne qui enregistre directement la pression intra utérine, grâce à un capteur de pression introduit à l'intérieur de l'utérus. L'efficacité de l'utilisation du tocographe externe à l'hôpital ou en suivi à domicile n'a pas montré de bénéfice en termes de diagnostic précoce de la MAP. La force de la contraction est mal évaluée par le TOCO du fait de nombreux biais existant sur l'estimation de la pression par le capteur externe. En effet l'épaisseur de la paroi variable d'une patiente à une autre, la modification de position de celui-ci sur la paroi abdominale, la tension de la sangle expliquent que le TOCO est un mauvais examen pour analyser la force de la contraction. En revanche la fréquence des contractions est plus fiable. Mais les résultats en termes d'efficacité pour estimer le risque d'accouchement prématuré sont controversés, même en surveillance ambulatoire (9). Pour analyser plus précisément la force d'une contraction, la tocographie interne peut être utile et est par exemple utilisée lors du travail pour adapter les doses d'ocytocine lors d'une situation à risque comme les accouchements avec utérus cicatriciel. En revanche son utilisation nécessitant la mise en place d'un capteur dans la cavité amniotique il n'est pas envisageable en dehors du travail à membranes rompues et donc en diagnostic de la MAP.

### 1.2.2. L'échographie trans-vaginale

C'est aujourd'hui l'examen de référence pour prédire le risque d'accouchement prématuré d'une patiente. Plusieurs techniques de mesure ont été testées mais celle qui paraît la plus reproductible et la plus utile est celle de la longueur fonctionnelle du col utérin. Les performances varient en fonction du seuil choisi et des types de populations de femmes enceintes (10). La Figure 2 reproduit les différentes performances de l'échographie du col.

**Table 3** Prediction of PTB by TVU in Different Populations of Pregnant Women

Author	N	PTB (%)	PTB Defined (wks)	GA Studied (wks)	CL Cut-off (mm)	% Abn	Sens	Spec	PPV	NPV	RR
Asymptomatic											
Singleton: low-risk (Cross-sectional) Iams <sup>13</sup>	2915	4.3	< 35	22-25	25	10	37	92	18	97	6.2*
Singleton: prior PTB Owen <sup>15</sup>	183	26	< 35	16-24	25	—	69	80	55	88	4.5
Singleton: prior cone biopsy Berghella <sup>23</sup>	109	13	< 35	16-24	< 25	28	64	78	30	94	4.7
Singleton: mullerian anomaly Airolidi <sup>24</sup>	64	11	< 35	14-24	< 25	16	71	91	50	96	13.5
Singleton: prior D&E Visintine <sup>25</sup>	131	30	< 35	14-24	< 25	51	53	75	48	78	2.2
Twins Goldenberg <sup>26</sup>	147	32	< 35	22-24	≤ 25	18	30	88	54	74	3.2
Triplets Guzman <sup>27</sup>	47	34	< 32	15-20	≤ 25	8.5	25	100	100	72	NA
Symptomatic											
Singletons with preterm labor Venditelli <sup>28</sup>	200	41	< 37	19-36	< 30	64	83	88	54	80	2.8

Abbreviations: PTB%, incidence of preterm birth; GA, gestational age; CL, cervical length; % Abn, percent abnormal; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; RR, relative risk compared to those with normal CL, except \* (here, comparison is for values above the 75th percentile); NA, Not Available.

**Table 4** Predicted Probability of Preterm Delivery Before Week 35, by Cervical Length (mm) and Time of Measurement (Week of Pregnancy)<sup>29</sup>

	Weeks of Pregnancy													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Cervical length (mm)														
0	69.8	68.7	67.5	66.3	65.2	64.0	62.7	61.5	60.2	59.0	57.7	56.4	55.1	53.8
5	62.5	61.3	60.0	58.7	57.5	56.2	54.9	53.6	52.2	50.9	49.6	48.3	47.0	45.7
10	54.6	53.3	52.0	50.7	49.4	48.1	46.7	45.4	44.1	42.8	41.6	40.3	39.0	37.8
15	46.5	45.2	43.9	42.6	41.3	40.1	38.8	37.6	36.3	35.1	33.9	32.8	31.6	30.5
20	38.6	37.3	36.1	34.9	33.7	32.5	31.4	30.3	29.2	28.1	27.0	26.0	25.0	24.0
25	31.2	30.1	29.0	27.9	26.9	25.8	24.8	23.9	22.9	22.0	21.1	20.3	19.4	18.6
30	24.7	23.7	22.8	21.8	21.0	20.1	19.3	18.5	17.7	16.9	16.2	15.5	14.8	14.2
35	19.1	18.3	17.5	16.8	16.1	15.4	14.7	14.1	13.4	12.8	12.2	11.7	11.2	10.6
40	14.6	13.9	13.3	12.7	12.1	11.6	11.1	10.6	10.1	9.6	9.2	8.7	8.3	7.9
45	11.0	10.5	10.0	9.6	9.1	8.7	8.3	7.9	7.5	7.2	6.8	6.5	6.2	5.9
50	8.2	7.8	7.4	7.1	6.7	6.4	6.1	5.8	5.5	5.2	5.0	4.7	4.5	4.3
55	6.0	5.7	5.5	5.2	4.9	4.7	4.5	4.3	4.0	3.8	3.7	3.5	3.3	3.1
60	4.4	4.2	4.0	3.8	3.6	3.4	3.3	3.1	3.0	2.8	2.7	2.5	2.4	2.3

**Figure 2 :** Le 1<sup>er</sup> tableau indique les différentes valeurs statistiques permettant d'évaluer la performance de l'échographie du col pour prédire le risque d'accouchement prématuré en fonction des différentes caractéristiques cliniques des patientes. Le 2<sup>ème</sup> tableau indique les probabilités d'accouchement avant 35 SA en fonction de la longueur cervicale mesurée et du terme auquel a été réalisée cette mesure.(10)

Au vu de ces différents résultats l'intérêt de l'échographie du col est principalement de préciser le groupe de patientes dont le risque d'accouchement prématuré est faible. En effet la spécificité et la VPN (Valeur Prédictive Négative) sont supérieures à la sensibilité et à la VPP (Valeur Prédictive Positive). Cet examen a donc plus le profil d'un examen de dépistage que celui d'un examen diagnostic.

### 1.2.3. Biomarqueurs et prédiction d'accouchement prématuré.

Un grand nombre de marqueurs ont été étudiés dans les sécrétions vaginales, le liquide amniotique, le sérum et la salive maternelle afin de déterminer leur capacité à prédire l'accouchement imminent en cas de menace d'accouchement prématuré. La présence de ces marqueurs est soit liée aux modifications des membranes amniotiques, du placenta et de l'utérus lors de la mise en travail, soit en lien avec une inflammation ou une infection locale responsable d'un accouchement prématuré.

#### 1.2.3.1. Les biomarqueurs dosés dans les sécrétions vaginales et cervicales

À ce jour, le meilleur marqueur d'accouchement prématuré dosé dans les sécrétions vaginales est la fibronectine fœtale (FNf). Il s'agit d'une glycoprotéine extracellulaire synthétisée par le trophoblaste au niveau de l'interface materno-fœtale. Elle est le principal composant de la matrice extra cellulaire des membranes fœtales. Sa présence et sa concentration au niveau des sécrétions cervico-vaginales varient tout au long de la grossesse. Elle est détectable du début de la grossesse jusqu'à 22 SA puis est à nouveau détectable en fin de grossesse lors du clivage de l'interface materno-fœtale. Entre la 22ème et la 35ème semaine d'aménorrhée, la présence de FNf dans les sécrétions vaginales serait

secondaire à une fragilisation de l'interface materno-fœtale et s'associerait à la survenue d'un accouchement prématuré, d'où l'intérêt de sa détection en cas de MAP. Sa présence peut être révélée par un test quantitatif ELISA pratiqué en laboratoire ou à l'aide d'un test rapide semi quantitatif colorimétrique qui a l'avantage de pouvoir être pratiqué au lit de la patiente.

La détection de fibronectine fœtale peut être effectuée dans les culs-de-sac vaginaux ou au niveau du col utérin avec une valeur prédictive similaire. La détection de la FNf au niveau du col pourrait cependant permettre de s'affranchir des contraintes d'interprétation liées aux rapports sexuels.

Plus récemment, outre l'aspect uniquement qualitatif de la détection de la FNF, plusieurs auteurs se sont intéressés à la valeur prédictive de la quantification de la FNF (qFNf) en cas de MAP. Ainsi, chez 300 patientes symptomatiques entre 22 et 35 SA, Abbott et al. ont pu montrer dans une étude prospective que la qFNf améliorerait la valeur prédictive pour l'accouchement prématuré spontané (APS) comparativement à sa simple détection. La mesure quantitative de la fibronectine fœtale dans la filière génitale pourrait améliorer la capacité de prédiction d'un accouchement prématuré par rapport à la détection qualitative de celle-ci (seuil de 50 ng/mL) (11). Certaines hormones ont également été étudiées telles que la prolactine et l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) qui sont sécrétées selon le même mécanisme que la fibronectine fœtale, suite à une fragilisation des membranes ou à une disjonction de l'interface materno-fœtale.

D'autres marqueurs sécrétés secondairement à une infection vaginale peuvent être dosés. On y retrouve ainsi certains acides, des enzymes, un pH élevé, la présence de leucocytes, ainsi que des marqueurs de l'inflammation tels que les cytokines (IL-6, IL-8. . .), insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1) et les métallo-protéinases (12–14)

L'IGFBP-1 (Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1) est un sous-groupe de protéines du système de croissance analogue à l'insuline, impliquées dans le mécanisme de contrôle de la croissance et du développement du fœtus et du placenta. Cette protéine est synthétisée par les cellules de l'endomètre décidualisé durant la grossesse. Lors des contractions utérines, un mécanisme de disruption tissulaire a lieu à l'interface de l'endomètre et du chorion. Ce phénomène entraîne une libération d'IGFBP-1 qui est retrouvée dans les sécrétions cervicales (15)

L'alpha microglobuline 1 placentaire (PAMG-1) est une glycoprotéine synthétisée par la decidua. La concentration normale de cette protéine dans les sécrétions cervicovaginales est extrêmement faible avant la mise en travail. Quand l'accouchement est imminent, des modifications au sein des membranes permettent le passage de très faibles quantités de PAMG-1. Un test de détection de PAMG-1 est actuellement commercialisé sous le nom d'Amnisure®.

Une revue de littérature publiée en 2018 par Schleussner et al. démontre que le test de PAMG-1 a une valeur prédictive positive significativement plus élevée comparé à FNf et pHIGFBP-1, dans la prédiction d'un accouchement prématuré à 7 jours (16).

#### 1.2.3.2. Les biomarqueurs dosés dans le sérum maternel

Le taux élevé de certaines hormones telles que la relaxine (17) (hormone peptidique produite par le placenta avant l'accouchement, connue pour ramollir et participer à la maturation du col utérin) ou la corticotropin-releasing hormone (CRH, produite par l'hypothalamus et le placenta) pourrait précéder l'entrée en travail (18). Comme dans les sécrétions cervico-vaginales, le dosage de marqueurs de l'inflammation (acide sialique et CRP) pourrait également étayer le diagnostic d'accouchement imminent.

#### 1.2.3.3. Le dosage de l'estriol dans les sécrétions salivaires

À l'inverse du taux d'estrone et d'estradiol qui sont constants après 34 SA, le niveau d'estriol présente une augmentation exponentielle 2 à 4 semaines avant le début de l'entrée en travail (19,20).

Cependant certaines études ont démontré que ce test était essentiellement prédictif des accouchements prématurés au-delà de 34 SA, période associée à peu de morbi-mortalité néonatale, ce qui a conduit à son abandon en pratique clinique (21,22).

#### 1.2.3.4. Biomarqueurs dosés dans le liquide amniotique

Des marqueurs ont été dosés dans le liquide amniotique recueilli par amniocentèse chez des patientes symptomatiques (23). Un taux élevé d'IL-8 ( $\geq 25,5$  ng/mL) permettrait de prédire la survenue d'un accouchement prématuré dans les 3 jours avec une VPP de 80,9 % (alors qu'elle est, dans cette même étude, de 88,2 % avec le dosage de la FNf [ $\geq 90$  ng/mL] dans les sécrétions vaginales). Le problème majeur de ces dosages tient au fait que le recueil de liquide amniotique impose un geste invasif potentiellement responsable à lui seul de rupture prématurée des membranes ou encore de chorioamniotite et donc d'accouchement prématuré. Cette contrainte rend cette approche peu utilisable en pratique courante.

### 1.3. Le traitement des contractions de la MAP.

Différents traitements tocolytiques peuvent être utilisés pour tenter d'inhiber les contractions utérines qui surviennent prématurément.

#### 1.3.1. Les bêta-mimétiques

Ce sont les traitements tocolytiques les mieux étudiés. Ils inhibent l'activité contractile du muscle utérin en augmentant la concentration dans le cytoplasme des myocytes de l'AMPc (cyclic adenosine monophosphate). L'AMPc participe à l'inhibition de la myosin light chain kinase, ce qui empêche la phosphorylation des chaînes légères de myosines inhibant ainsi la contraction des myocytes. L'efficacité de ces molécules est prouvée pour prolonger la grossesse de 48 heures mais aucune étude n'a montré un intérêt sur la morbi-mortalité néonatale (24,25). En revanche les effets secondaires maternels sont réels : tachycardie, douleur thoracique, anomalies électrolytiques, œdème pulmonaire, hypotension. C'est la raison pour laquelle ces traitements ne sont plus utilisés dans les pays économiquement

développés alors même qu'ils ont l'autorisation de mise sur le marché en France et que la ritodrine® est le seul tocolytique approuvé par la FDA aux USA.

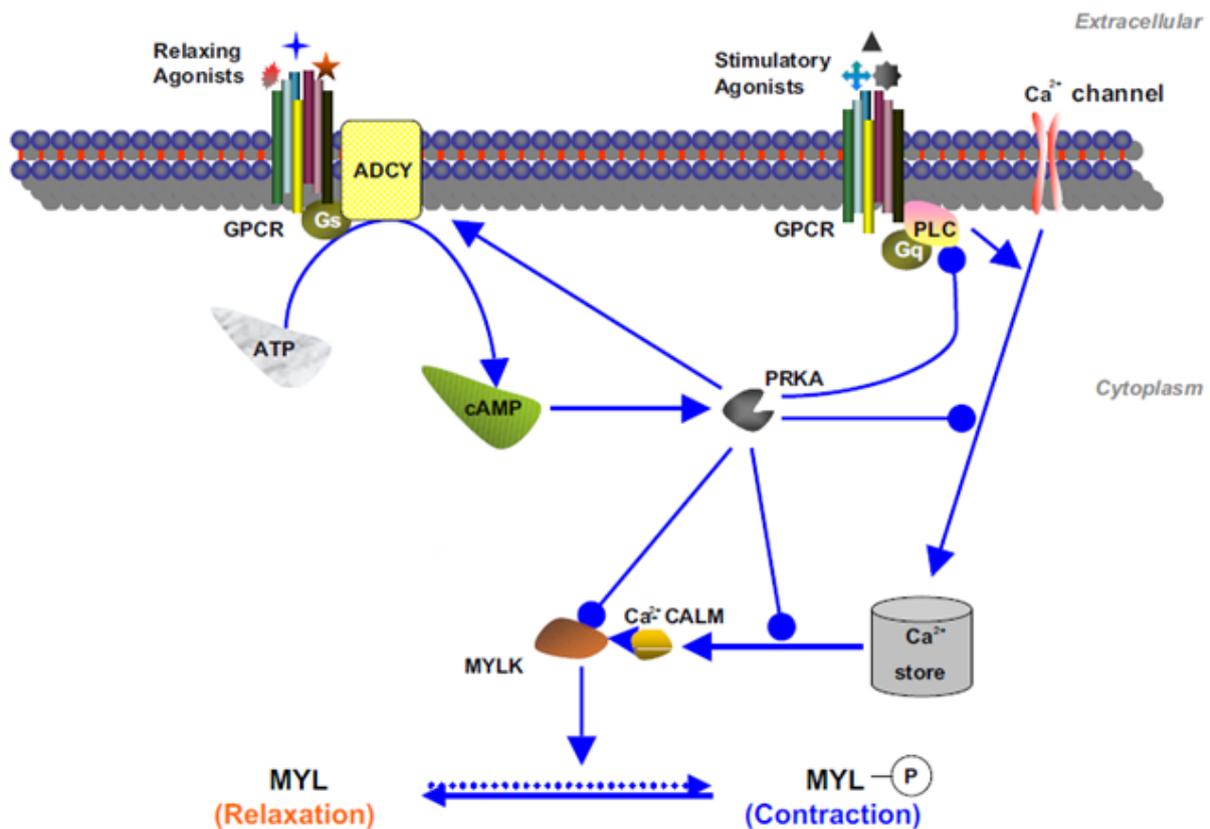


Figure 3 : Voie de signalisation de l'AMPc dans le tissu myométrial (26)

D'après Yuan et López Bernal (26), les  $\beta$ -2 mimétiques se fixent sur le récepteur membranaire couplé à la protéine G (GPCR) ce qui provoque l'activation de l'adenylyl cyclase (ADCY) qui convertit l'ATP en AMPc. L'AMPc va induire la relaxation utérine par son action activatrice sur une protéine kinase spécifique qui va à son tour inhiber l'action de la myosin light chain kinase (MYLK). Les chaînes de myosines ne sont donc pas phosphorylées ce qui maintient le myocyte dans un état de relaxation.

### 1.3.2. Les inhibiteurs des récepteurs à l'ocytocine et à la vasopressine (V1a).

L'ocytocine (OTX) agit sur la contractilité du myomètre principalement par son action sur des récepteurs membranaires couplés à la protéine G. Une fois ce récepteur activé il permet de transformer le phospho inositol di phosphate (PIP2) en Di acyl glycérol (DAG) et Inositol tri phosphate (IP3). L'IP3 agissant comme un second messenger conduit à l'augmentation de la concentration de calcium intra-cytoplasmique et donc à la contraction des myocytes. Le DAG participe lui à la synthèse des prostaglandines qui sont impliquées dans l'activation de la contraction.

Le nombre de récepteurs à l'OTX augmente à la surface membranaire à l'approche de la mise en travail, que ce travail soit à terme ou prématuré. Inhiber ce récepteur pour

empêcher le travail a donc un sens. La molécule actuellement utilisée en Europe et aux USA est l'atosiban. L'atosiban est un inhibiteur compétitif et réversible des récepteurs à l'OTX. Il permet de réduire la quantité de  $Ca^{++}$  intra-cytoplasmique et de réguler négativement la synthèse des prostaglandines (Pg). Un premier essai randomisé multicentrique a comparé l'atosiban à un B2+ (la ritodrine) et a démontré une efficacité tocolytique identique avec moins d'effets secondaires maternels pour l'atosiban. L'atosiban a cependant comme défaut d'avoir également une affinité avec le récepteur de la vasopressine (récepteur V1a). Rappelons que l'OTX est une hormone peptidique de structure proche de la vasopressine. Cette affinité fait que l'atosiban ne peut être utilisée de façon prolongée par voie parentérale et que sa biodisponibilité est variable. Le barusiban est quant à lui un inhibiteur compétitif des récepteurs à l'OTX dont l'affinité pour ce récepteur est environ 300 fois supérieure à celle pour le récepteur à la vasopressine V1a. Des études chez le primate non humain ont montré une efficacité prolongée de cette molécule sur la relaxation utérine. Pour juger de l'efficacité du barusiban les auteurs ont estimé les contractions utérines à la fois par mesure de la pression intra-utérine et par enregistrement électrohystérographique. En revanche cette constatation d'efficacité chez le primate n'a pu être traduite en efficacité clinique chez la patiente en menace d'accouchement prématuré. A notre connaissance, il n'existe actuellement qu'une seule étude randomisée, qui n'a pas réussi à montrer d'efficacité supérieure du barosiban sur un placebo pour retarder l'accouchement de patientes, certes déjà avancées dans la grossesse puisqu'elles étaient enceintes environ à 35 SA au moment de la randomisation. Une des hypothèses avancées par les auteurs est que le récepteur V1a pourrait avoir également une action sur la contractilité utérine ce qui pourrait expliquer l'effet au moins équivalents de l'atosiban et du barusiban.

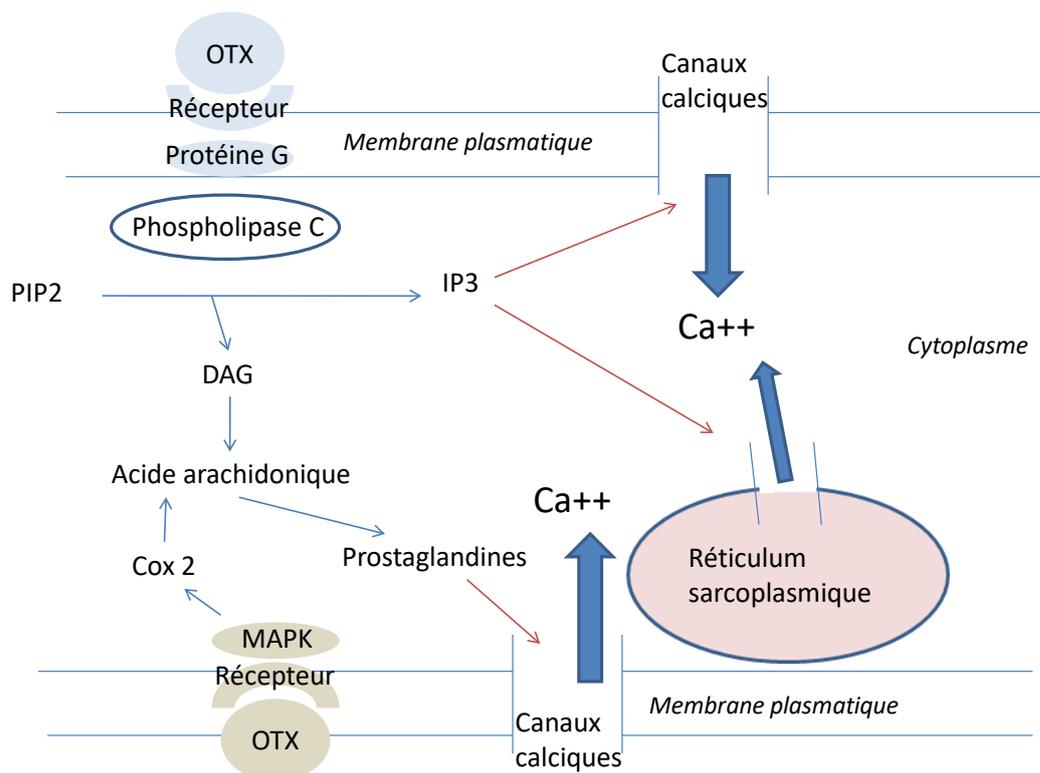


Figure 4 : Mécanismes d'action de l'ocytocine, d'après Arias (27)

L'ocytocine se lie à un récepteur spécifique couplé à la protéine G. Le complexe formé par l'ocytocine, le récepteur et la protéine G, active l'enzyme phospholipase C qui va hydrolyser le phosphatidylinositol bi-phosphate (PIP2) en inositol tri phosphate (IP3) et en diacylglycerol (DAG). L'inositol triphosphate provoque l'entrée du calcium extracellulaire dans la cellule ainsi que la sortie du calcium du réticulum sarcoplasmique vers le cytoplasme de la cellule. L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire permet la contraction de la cellule.

### 1.3.3. Les inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendant (VGCC).

Cette classe de médicaments agit en bloquant le passage du transfert du  $\text{Ca}^{++}$  extracellulaire dans la lumière cellulaire et réduit ainsi l'augmentation de la concentration en  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire libre nécessaire à la contraction des myocytes. L'inhibiteur calcique le plus utilisé comme tocolytique est la Nifédipine. Les essais randomisés retrouvent un effet tocolytique similaire pour la Nifédipine et pour les  $\text{B}_2^+$ . Cependant la méta-analyse faite en 2014 sur les inhibiteurs calciques (principalement la Nifédipine) comme tocolytiques retrouve une baisse des effets secondaires maternels, en comparaison à ceux obtenus avec les  $\text{B}_2^+$ , mais qui restent cependant plus élevés comparés à ceux obtenus avec les antagonistes des récepteurs à l'OTX (28). Même si sur l'objectif principal (accouchement dans les 48h suite à l'introduction du traitement) le résultat entre inhibiteurs calciques et

B2+ est identique, en termes d'efficacité, on observe un âge gestationnel moyen de naissance supérieur avec les inhibiteurs calciques. De même il est constaté chez les nouveaux nés à la naissance une baisse des syndromes de détresse respiratoire, d'entérocrites nécrosantes, et d'hémorragies intraventriculaires.

D'autres tocolytiques existent mais sont moins utilisés en Europe

#### 1.3.4. Les donneurs d'Oxyde d'Azote, surtout utilisés aux USA

L'Oxyde d'Azote (NO) provoque la relaxation de différents muscles lisses en agissant sur la production de Guanosine monophosphate cyclique ou GMPc (nucléotide cyclique). En effet le NO active la guanylate cyclase qui est une enzyme cytoplasmique permettant la synthèse de GMPc à partir de guanosine triphosphate GTP (coenzyme de transfert de groupements phosphate). Buhimschi et al. (ref ?) confirment l'existence de ce mécanisme de relaxation du myomètre chez la femme pendant la grossesse et montrent qu'au cours du travail ce système n'est plus fonctionnel. En pratique obstétricale, les dérivés nitrés sont surtout utilisés par injection intra veineuse (IV), ou en inhalation, de trinitrine pour obtenir une action relaxante de l'utérus et du col forte, rapide mais de courte durée. Cela peut être le cas pour aider à la réalisation d'une version par manœuvre externe du fœtus ou lors d'une EXIT procédure ou encore lors d'une rétraction cervicale lors de l'accouchement d'un deuxième jumeau ou d'un fœtus en présentation podalique. L'EXIT procédure ou « ex utero intrapartum treatment procedure » est une technique permettant de contrôler les voies aériennes du bébé alors que celui-ci est encore perfusé par le cordon ombilical. Cette procédure est le plus souvent faite en cours de césarienne et nécessite un relâchement de l'utérus pour éviter un décollement rapide du placenta. Il existe cependant quelques études sur des petites séries ayant testé l'effet tocolytique des dérivés nitrés à faible dose par voie transdermique. Leur efficacité pour retarder l'accouchement de 2 jours serait supérieure à un placebo et identique à la ritodrine (B2+) (29).

#### 1.3.5. Inhibiteur des Cyclo-oxygénase (COX-1 et- 2).

COX-1 et -2 sont des enzymes essentielles pour convertir l'acide arachidonique en prostaglandines. L'indométhacine par son action d'inhibition des COX permet d'avoir une action tocolytique efficace pour retarder l'accouchement en cas de MAP (30) . Cependant ses effets secondaires fœtaux (fermeture du canal artériel et baisse de la diurèse) font que son utilisation doit être de courte durée (48 heures) et en dessous de 32 SA.

### 1.3.6. Traitement préventif par progestatif

Du fait de l'importance de la progestérone dans le maintien de la grossesse, c'est-à-dire dans le maintien de la quiescence utérine, cette hormone a été envisagée de longues dates dans la prévention de l'accouchement prématuré. Du fait de résultats discordants dans les études, les équipes obstétricales utilisent de façon variable ce traitement. Cependant certaines données semblent montrer un intérêt à l'utilisation de la 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate. Cette hormone, qui est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogesterone caproate, semble augmenter significativement l'âge gestationnel de naissance et diminuer la morbi-mortalité néonatale chez les patientes ayant un ou plusieurs antécédents d'accouchement prématuré (31). Il faut tout de même rester prudent car la méthodologie de cette étude pose question, notamment sur l'utilisation du placebo qui pourrait être un produit ayant une action utérotonique. Une revue de la littérature de 2013 va dans le sens d'une efficacité de la progestérone dans la réduction du risque d'accouchement prématuré lorsqu'il existe un antécédent d'accouchement prématuré (32). Dans cette situation l'administration par injection hebdomadaire en intra musculaire (IM) de 17 hydroxyprogesterone serait sûre et efficace si elle est commencée entre 16 et 20 SA et prolongée jusqu'à 36 SA. Notons également que l'administration quotidienne par voie vaginale de progestérone micronisée de 200mg (utrogestan 200) apparaît sûre et efficace pour les patientes ayant un col raccourci à l'échographie en première moitié de grossesse, qu'il y ait ou non un antécédent d'accouchement prématuré.

L'effet de la progestérone sur l'activité électrique de l'utérus a été étudié par Lucovnik et al. pour tenter d'avoir des arguments physiologiques allant dans le sens d'une efficacité de cette hormone dans la pratique clinique (33). Le progestatif utilisé était l'utrogestan 200. Un enregistrement électromyographique de l'activité contractile de patientes en MAP a été réalisé dans les deux bras de l'étude (patientes recevant ou non le progestatif). Les données concernant la fréquence des bouffées d'activité électrique n'étaient pas différentes dans les deux groupes de patientes. En revanche on notait une diminution significative de la vitesse de propagation des signaux (paramètre de propagation) et du PF (peak frequency, paramètre fréquentiel de l'EKG) dans le groupe de patientes traitées par progestérone. Ces constatations vont dans le sens d'une inhibition de l'activité électrique de l'utérus chez les femmes enceintes en menace d'accouchement prématuré.

## 2. Physiologie de la contraction

Le muscle utérin est un muscle lisse unitaire ou muscle lisse viscéral. Le nom de muscle lisse unitaire vient du fait que les fibres le constituant forment une unité fonctionnelle telle qu'elles sont excitées et se contractent ensembles. Un tel groupe de cellules formant une unité fonctionnelle est appelé syncytium fonctionnel.

## 2.1. La machine contractile du myocyte utérin.

Les myocytes sont les cellules qui assurent la fonction contractile de l'utérus. Les différents filaments protéiques qui entrent dans la constitution de ces cellules permettent la contraction et la relaxation des fibres musculaires.

### 2.1.1. Actine –myosine calcium ATP phosphorylation.

#### 2.1.1.1. Les filaments fins d'actine

L'actine est une protéine globulaire soluble retrouvée dans les myocytes. Dans les cellules, 80% de ces protéines sont polymérisées sous forme de filaments d'actine. Dans les cellules musculaires lisses et donc au niveau des myocytes utérins, les filaments fins sont principalement composés des isomères d'actine alpha et gamma (34). L'isomère bêta de l'actine est un des constituants principaux du cytosquelette de la cellule et se situe juste en dessous de la membrane plasmique. C'est en partie sur ce cytosquelette que les filaments fins d'actine vont s'amarrer. Ainsi lors du glissement des filaments fins sur les filaments épais le myocyte va se raccourcir générant une force de tension. L'actine est donc une protéine qui fait partie intégrante de la machinerie de la contraction aussi bien sous forme de filaments que sous forme de monomères associées au cytosquelette (35).

#### 2.1.1.2. Les filaments épais de myosine

Les protéines de la famille des myosines ont comme caractéristiques communes de pouvoir se fixer sur les filaments d'actine et de pouvoir hydrolyser l'ATP en possédant une activité enzymatique ATPase. La myosine que l'on retrouve dans le muscle lisse est une molécule hexamérique composée de deux chaînes lourdes (MHC) et de deux paires de chaînes légères (MLC) et constituée de trois régions. Les différentes régions de la myosine sont schématisées Figure 5. La région de la "tête" est formée par la partie N-terminale des chaînes lourdes de la myosine. Cette région est le domaine moteur de la contraction car il comprend le site de fixation de la myosine à l'actine ainsi que le site d'hydrolyse de l'ATP qui fournit l'énergie nécessaire à la production de force. La région de "la queue" est constituée par les parties C-terminale des chaînes lourdes de la myosine. Elles sont associées entre elles et forment une hélice qui constitue la principale partie du filament épais de myosine. La région intermédiaire ou région "du cou" va permettre de modifier l'angle qui existe entre la tête et la queue du filament de myosine. C'est également le site de fixation des chaînes légères de myosine. Les chaînes légères de myosine sont des éléments importants de régulation de la contraction du muscle (36). Chacune des chaînes légères comporte une zone régulatrice. La phosphorylation de ces deux zones régulatrices permet la constitution d'un pont de liaison entre les filaments d'actine et de myosine.

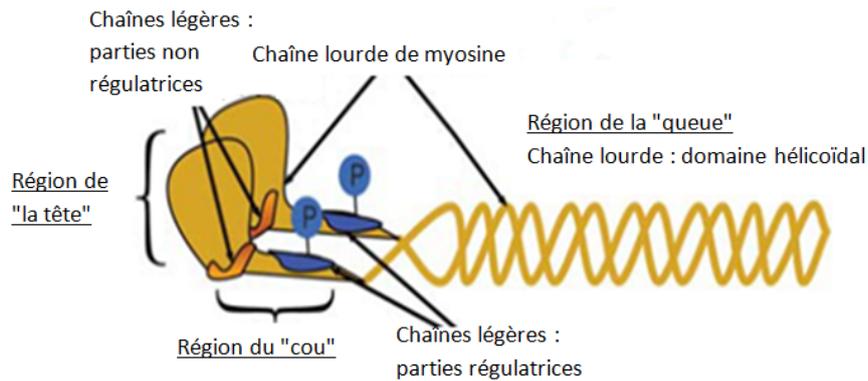


Figure 5 : Les différentes régions de la myosine, d'après Aguilar et Mitchell (37)

### 2.1.1.3. Les filaments intermédiaires

Ils forment la structure principale du cytosquelette du myocyte et sont donc responsables de sa forme mais également de l'organisation des différents composants à l'intérieur de la cellule. Bien que peu de données soient disponibles sur les filaments intermédiaires des myocytes utérins il semble cependant qu'ils aient un rôle important dans la contraction du myocyte (38). En effet le glissement des filaments d'actine et de myosine provoque la déformation de la cellule par le biais des tensions exercées sur les filaments intermédiaires et les corps denses. Comme les protéines contractiles sont disposées dans un réseau maillé inséré de façon circonférentielle dans la cellule, la contraction produit un raccourcissement de la cellule qui prend une forme globulaire contrastant avec sa forme fusiforme au repos. En phase de contraction maximale le noyau est souvent replié sur lui-même, "en tire-bouchon" comme indiqué Figure 6

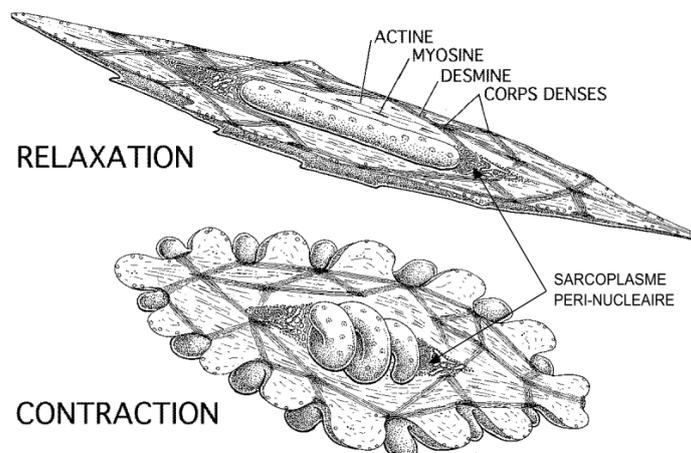


Figure 6 : Différentes formes du myocyte utérin en fonction de son état (relaxation ou contraction).

La différence de forme du myocyte utérin entre la phase de contraction et de relaxation est principalement due aux forces de tensions exercées lors de la contraction sur les filaments intermédiaires.

La Figure 7 schématise la disposition des différents éléments de la machine contractile du myomètre et notamment l'aspect de maille des filaments intermédiaires.

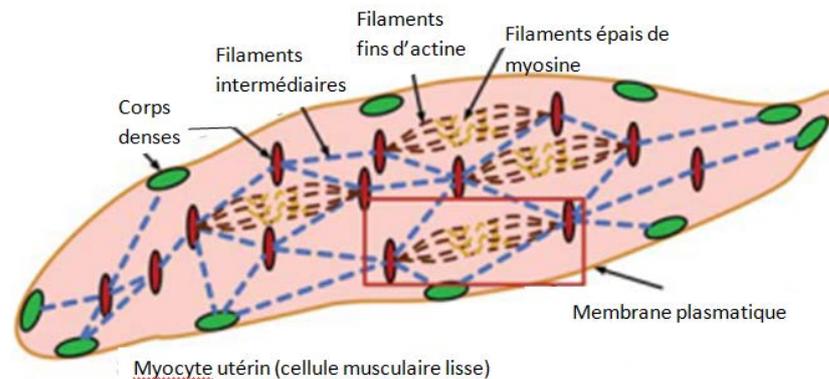


Figure 7 : Agencement de la machine contractile à l'intérieur d'un myocyte utérin (37)

Les filaments intermédiaires sont disposés en maille à l'intérieur du myocyte permettant de répercuter la tension exercée par le glissement des filaments épais sur les filaments fins à l'ensemble de la cellule.

### 2.1.2. Les mécanismes de glissement des filaments.

La contraction se produit lorsque les filaments fins exercent une tension au niveau cellulaire par déplacement des filaments d'actine des uns vers les autres. Le moteur de ce déplacement des filaments fins est représenté par les filaments de myosine. Dans le muscle lisse, la myosine ne peut se lier à l'actine que si la chaîne légère est phosphorylée. En effet, la myosine du muscle lisse se présente sous deux formes différentes : i) une forme repliée (l'angle formé par la partie de la tête et la partie caudale de la myosine est fermé), incapable d'interagir avec l'actine et ii) une forme phosphorylée qui provoque alors une ouverture de l'angle favorable à une interaction de la myosine avec l'actine. La phosphorylation de la chaîne légère régulatrice stimule également l'activité ATPase de la tête de la myosine, ce qui permet de fournir l'énergie nécessaire à la contraction. Cette réaction de phosphorylation de la MLC est catalysée par la MLC kinase (MLCK) qui est donc une enzyme clef de la contraction. L'activation de cette enzyme est dépendante de la concentration intracytoplasmique de calcium. En effet la calmoduline (CaM), protéine se trouvant dans le cytoplasme du myocyte, va se lier à quatre ions calciques. C'est précisément ce complexe  $4Ca^{++}$ -CaM qui va activer l'enzyme clef MLCK et favoriser ainsi la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine activant la machinerie de la contraction comme indiqué Figure 8 et Figure 9

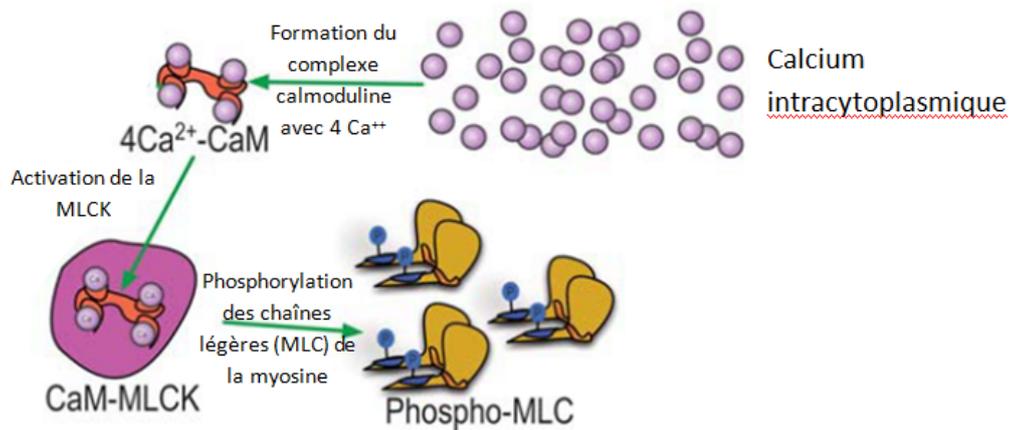


Figure 8 : Activation de la myosine par phosphorylation des deux chaînes légères (zones régulatrices) (37)

Le complexe formé par la Calmoduline (CaM) et les 4 ions Ca<sup>2+</sup> permet l'activation de l'enzyme MLCK qui permet la phosphorylation de la zone régulatrice des chaînes légères de myosine.

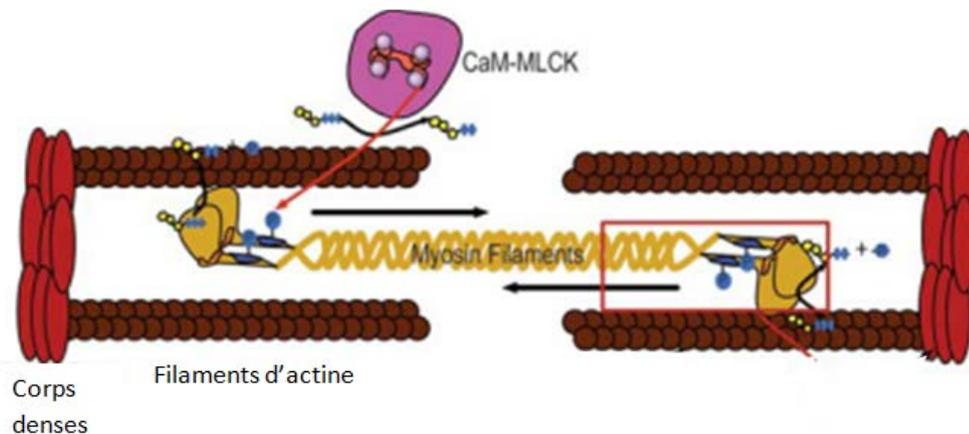


Figure 9 : Fixation des têtes de myosine sur les filaments d'actine et glissement des filaments provoquant la contraction (37)

Les filaments de myosine phosphorylés vont pouvoir se fixer sur les filaments d'actine. La phosphorylation entraîne également la mise en marche de l'ATPase présente au niveau de la tête de la myosine. L'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP permet aux têtes de myosine de faire glisser les filaments d'actine les uns sur les autres et de provoquer ainsi la contraction cellulaire.

### 2.1.3. Retour à l'état de repos (relaxation).

La relaxation de la cellule est obtenue par la déphosphorylation de la myosine obtenue par l'action de la MLCpase (Myosin light Chain phosphatase). Cette enzyme est active en l'absence de Calcium. Ainsi la chute de la concentration intracellulaire de calcium est la cause du retour à l'état de repos de la cellule. Le passage de la contraction à l'état de relâchement est schématisé Figure 10

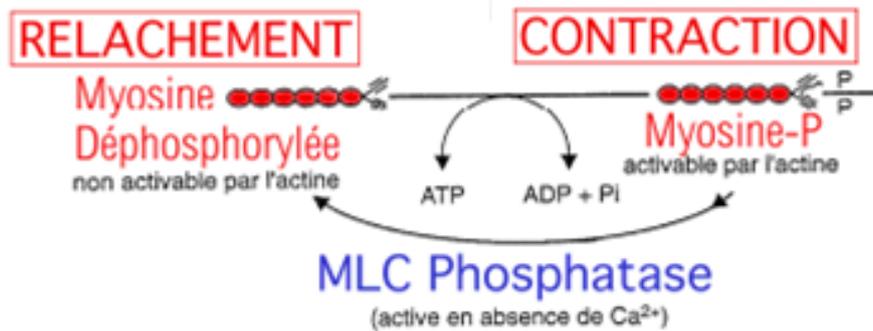


Figure 10 : L'action de la MLC phosphatase permet la déphosphorylation de la Myosine entraînant la relaxation du myocyte (37)

La plus grande partie du calcium présent dans le cytoplasme de la cellule pendant la contraction va être captée par le réticulum sarcoplasmique présent dans le cytoplasme de la cellule. La recapture du calcium par le réticulum sarcoplasmique s'effectue principalement par une pompe Ca<sup>++</sup>/H<sup>+</sup> ATPase ou SERCA. Des auteurs ont montré que l'expression de cette protéine dans le myomètre des femmes en travail était supérieure à celle mesurée chez les femmes enceintes non en travail. Cette observation peut apparaître étonnante car le travail est caractérisé par des contractions plus intenses et plus longues que les contractions utérines ne provoquant pas l'accouchement. Les auteurs ont montré que la protéine SERCA avait un rôle important pour obtenir la régularisation des contractions de travail. Une inhibition de la protéine SERCA obtenue sur des échantillons de myomètre de parturiente montre l'apparition d'une hypercinésie de fréquence incompatible à priori avec un travail harmonieux (39).

Notons également l'identification de deux autres protéines permettant la recapture du Ca<sup>++</sup> par le réticulum sarcoplasmique : la PMCA (Plasma Membrane Ca<sup>++</sup> ATPase) et l'échangeur Ca<sup>++</sup>/Na<sup>+</sup>.

### 2.1.4. Le calcium, un ion indispensable à la contraction.

Nous avons vu l'importance du calcium pour la contraction de la cellule utérine. Trois localisations du calcium sont importantes à l'échelle cellulaire. Dans la cellule le Ca<sup>++</sup> est soit dans le cytoplasme soit dans la lumière du réticulum sarcoplasmique. A l'extérieur de la cellule, on parle de Ca<sup>++</sup> du milieu extracellulaire. Notons que pour se contracter, la cellule utilise le calcium situé dans le cytoplasme de la cellule. Le réticulum sarcoplasmique (RS) quant à lui est un véritable magasin de stockage du calcium situé à l'intérieur du myocyte. L'augmentation du calcium intracytoplasmique nécessaire à la contraction du myocyte peut donc avoir une double origine : du milieu extracellulaire et/ou du réticulum sarcoplasmique.

Notons que si la question du rôle du  $\text{Ca}^{++}$  stocké dans le réticulum sarcoplasmique pour le muscle strié semble tranchée (la contraction d'un muscle strié est impossible sans l'apport du  $\text{Ca}^{++}$  provenant du réticulum sarcoplasmique), elle ne l'est pas pour le rôle du réticulum sarcoplasmique dans le muscle lisse. Ces dernières années, la question du rôle du  $\text{Ca}^{++}$  du réticulum sarcoplasmique et du milieu extracellulaire s'est développée avec l'apparition d'instruments permettant la mesure de cet ion dans le cytoplasme et dans la lumière du réticulum sarcoplasmique des myocytes utérins.

Shmygol et al. ont mesuré et analysé les variations de concentration du  $\text{Ca}^{++}$  dans les myocytes d'utérus de rate suite à un potentiel d'action (PA) excitateur (40). Leurs conclusions suggèrent que l'augmentation du calcium intracytoplasmique est due à une entrée importante du calcium du milieu extracellulaire dans le cytoplasme de la cellule. Le réticulum sarcoplasmique quant à lui aurait un rôle important dans la recapture du  $\text{Ca}^{++}$  cytoplasmique puis dans le relargage du  $\text{Ca}^{++}$  vers le milieu extracellulaire. Ainsi, après un PA excitateur l'augmentation du  $\text{Ca}^{++}$  dans le cytoplasme permettant la contraction proviendrait pour la majeure partie du  $\text{Ca}^{++}$  du milieu extracellulaire alors que la diminution du  $\text{Ca}^{++}$  intracytoplasmique permettant la relaxation de la cellule serait due principalement à sa recapture par le réticulum sarcoplasmique.

Il faut cependant noter que des expériences datant des années 70 ont montré qu'un muscle lisse pouvait produire une contraction in vitro dans une solution dépourvue de calcium. Ces constatations laissaient à penser aux auteurs que le calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique contribuerait à l'augmentation du  $\text{Ca}^{++}$  intra cytoplasmique nécessaire à l'activation des ponts d'union de la myosine à l'actine, ce qui a été confirmé par une revue de la littérature faite par Wray and Shmygol (41). Shmygol et al. ont également réussi à provoquer des contractions de myocytes utérins in vitro dans des solutions dépourvues de calcium, mais en soulignant qu'ils utilisaient des agents agonistes (ATP) qui activaient indirectement des récepteurs ( $\text{IP}_3$  R) à la surface du réticulum sarcoplasmique et qui provoquaient le relargage du  $\text{Ca}^{++}$  de la lumière du réticulum sarcoplasmique vers le cytoplasme de la cellule (42). Ces expériences ne reflètent pas ce qui se passe en situation physiologique et n'infirmement donc pas l'hypothèse qui prévaut actuellement : l'augmentation de  $[\text{Ca}^{++}]_i$  permettant la contraction est principalement due à une entrée du calcium extracellulaire suite à une dépolarisation membranaire ; et la diminution de  $[\text{Ca}^{++}]_i$  permettant la relaxation cellulaire est principalement causée par la recapture du calcium par le réticulum sarcoplasmique.

L'importance du calcium cytoplasmique pour le bon déroulement de la contraction cellulaire permet de comprendre l'utilisation en pratique clinique des molécules de la classe des inhibiteurs calciques comme agents tocolytiques. En effet ces molécules comme la Nifédipine sont des bloqueurs des canaux calciques membranaires et entraînent une diminution de l'entrée du calcium extracellulaire vers le cytoplasme de la cellule. Notons également que les agents tocolytiques de type  $\beta$ -sympathomimétiques aboutissent à une diminution du calcium intracellulaire en activant l'adénylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc et une diminution de  $[\text{Ca}^{++}]_i$  (43).

## 2.2. L'activité électrique de l'utérus à l'origine de l'activité contractile de l'utérus.

La contractilité utérine est la conséquence directe de l'activité électrique sous-jacente des cellules du myomètre (44). Ce sont donc les modifications des caractéristiques de l'activité électrique des myocytes qui sont la cause des modifications des caractéristiques de la contraction. L'activité électrique d'une contraction physiologique de la grossesse est différente de celle provoquant une contraction de travail (45). Deux notions semblent importantes pour rendre compte de l'activité électrique du myomètre : d'une part l'excitabilité cellulaire et d'autre part la synchronisation de l'activité électrique de l'ensemble des cellules du muscle utérin.

### 2.2.1. L'excitabilité cellulaire.

La cellule myométriale est une cellule excitable, c'est-à-dire qu'elle est capable de décharger des bouffées de potentiels d'action (PA) en réponse à une dépolarisation suffisante de son potentiel de membrane, supérieure à son seuil de dépolarisation. Ce seuil de dépolarisation est lié à la présence et à la perméabilité des différents canaux ioniques localisés au niveau des membranes des cellules musculaires. Au cours de la grossesse, les modifications des caractéristiques de la répartition des canaux ioniques expliquent qu'il y ait une augmentation de l'excitabilité cellulaire à l'approche du travail (46,47). En effet, il existe vers la fin de la grossesse une augmentation de la synthèse des différents canaux protéiques ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) ce qui favorise la dépolarisation cellulaire. Notons également que l'augmentation des canaux ioniques calciques voltage-dépendant vers la fin de la grossesse permet une entrée massive de calcium extra cellulaire dans le cytoplasme de la cellule, secondairement aux potentiels d'action. Ceci permet une augmentation de la contractilité de la fibre musculaire au moment du début de la parturition.

### 2.2.2. La propagation de l'activité électrique et la notion de synchronisation: l'importance des Gap Junction et des récepteurs de mécano-transduction.

Les contractions utérines provoquant l'accouchement sont caractérisées par une activité régulière, intense, synchrone et diffusée à l'ensemble du muscle utérin en quelques secondes. Ce type de contraction est la conséquence d'une activité électrique propagée à l'ensemble du myomètre. La propagation de l'activité au niveau utérin permet d'introduire la notion de synchronisation de l'activité électrique des myocytes. D'une manière générale la synchronisation d'un ensemble de cellules représente le fait que chacune d'elles va être le siège d'une activité électrique qui sera temporellement liée aux autres avec un délai plus ou moins court. La synchronisation peut être plus ou moins importante selon que les signaux électriques ont une corrélation plus ou moins forte entre eux. Par exemple lors d'une crise d'épilepsie, il existe un dysfonctionnement de l'activité cérébrale résultant dans l'apparition de décharges électriques simultanées de différents groupes de neurones générant des

signaux fortement synchronisés. On parle même dans certains cas d'hypersynchronisation (48). En ce qui concerne l'utérus, la synchronisation des signaux à courte distance semble dépendre principalement de la propagation de l'activité électrique. En effet pour une propagation maximale, la synchronisation des signaux sera forte : l'importance de la synchronisation des signaux électriques lors d'une contraction pourrait donc être le marqueur du type de contraction (49) . Plus la synchronisation des bouffées contractiles est forte plus la contraction pourrait provoquer l'accouchement. La synchronisation de l'activité électrique à l'ensemble du myomètre semble donc indispensable à l'obtention de contractions utérines de travail.

Un des éléments indispensables au couplage électrique des fibres musculaires, permettant la synchronisation au niveau tissulaire par diffusion électrique sont les GAP junctions qui permettent une diffusion du milieu intracellulaire de cellule à cellule. Ces gap junctions permettent une synchronisation à courte distance, par diffusion de l'activité électrique aux cellules proches.

Mais notons également, comme nous allons le voir un peu plus loin, que d'autres éléments indispensables à la synchronisation à plus longue distance, et au niveau de l'organe entier existent. Ce sont les canaux membranaires sensibles à l'étirement.

#### 2.2.2.1. Fonction des Gap Junctions (GJs)

L'importance de la présence des GAP junctions dans le myomètre pour le début de la parturition a été documentée en 1977 par Garfield et al. (50). Leur fonction principale est de permettre le couplage électrique entre deux cellules excitables adjacentes en diminuant la résistance intercellulaire. En effet les canaux protéiques que sont les GJ permettent le passage d'ions d'une cellule à une autre, favorisant ainsi la propagation de l'activité électrique entre les cellules du myomètre. Plus le nombre de GJ fonctionnelles est important entre deux cellules, plus la conductance est augmentée.

Les GJ permettent également un couplage métabolique entre les cellules en contrôlant le passage de petites molécules comme des métabolites ou des seconds messagers. Les jonctions agissent comme un filtre autorisant le passage de molécules hydrophiles dont les diamètres sont inférieurs à celui des GJ. Ainsi des molécules comme l'inositol tri-phosphate (métabolite activant la libération du calcium présent dans le réticulum sarcoplasmique) peuvent passer alors que des protéines plus larges comme l'ATP restent bloquées à l'intérieur de la cellule.

#### 2.2.2.2. Structure des Gap junctions

Un canal "gap Junction" est formé par l'apposition en vis-à-vis de deux héli-canaux, ou connexions, issus des membranes plasmiques de deux cellules adjacentes. Chacun de ces connexions est formé de 6 sous unités protéiques, appelées connexines, organisées de manière hexagonale pour former un pore central. C'est à travers ce pore que peuvent

transiter les différents éléments décrits ci-dessus. Il existe plusieurs types de connexines caractérisées par leur poids moléculaire. Ce sont les connexines 43 (poids moléculaire 43 KDa) qui constituent quasi exclusivement les connexions localisés au niveau du myomètre chez la femme. Elles ont quatre domaines transmembranaires comme indiqué Figure 11

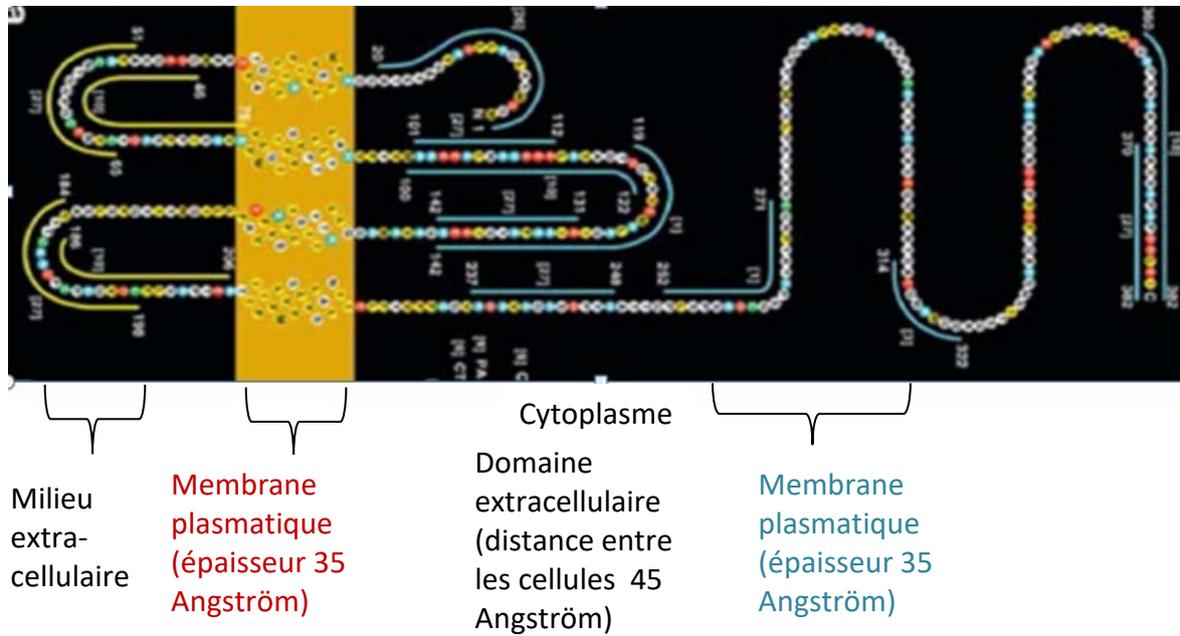


Figure 11 : Représentation d'une protéine connexine 43 (51)

L'assemblage général des GJs et la structure hélicoïdale des domaines transmembranaires ont été décrits grâce à des techniques de cryo-microscopie électronique. La structure des canaux d'après les connaissances actuelles a été notamment modélisée par Kovacs et al. comme indiqué Figure 12.

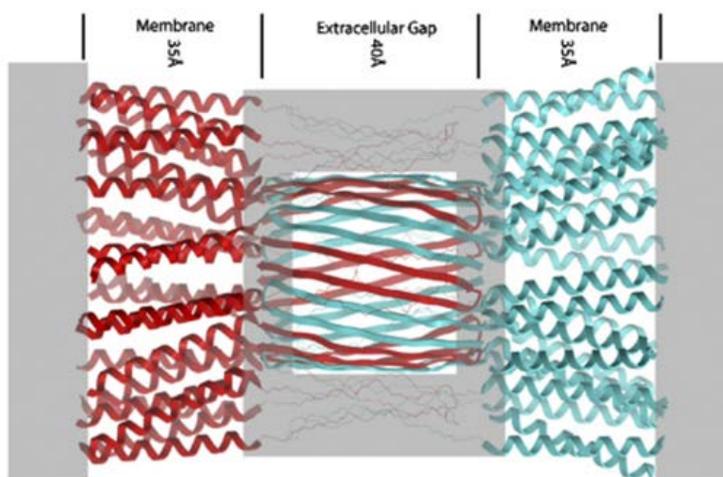


Figure 12 : vue latérale d'une Gap Junction, d'après Kovacs et al.(52)

Le connexon rouge est celui appartenant à la cellule de gauche et le connexon bleu appartient à la cellule de droite. Les domaines transmembranaires des connexines ont des structures hélicoïdales. La portion intercellulaire du canal permettant de relier les deux cellules adjacentes est constituée par l'enchevêtrement des deux connexons.

### 2.2.2.3. Les GJ au niveau myométrial.

Chez toutes les espèces étudiées, le début et la poursuite du travail sont invariablement associés à la présence d'un nombre important de GJ entre les cellules myométriales : le nombre et la taille des GJ augmentent peu de temps avant le travail comme indiqué Figure 13. Par ailleurs il semblerait que chez la femme l'aire relative des GJ au niveau myométrial soit significativement corrélée de manière linéaire avec la fréquence des contractions et la dilatation du col de l'utérus pendant le travail (53). Les GJ, en permettant la communication électrique et métabolique entre les fibres musculaires utérines, permettent au myomètre de se comporter comme un syncytium fonctionnel durant la parturition. La majorité des auteurs s'accordent à penser que la formation et/ou la régulation des GJ sont des étapes primordiales pour l'entrée en travail.

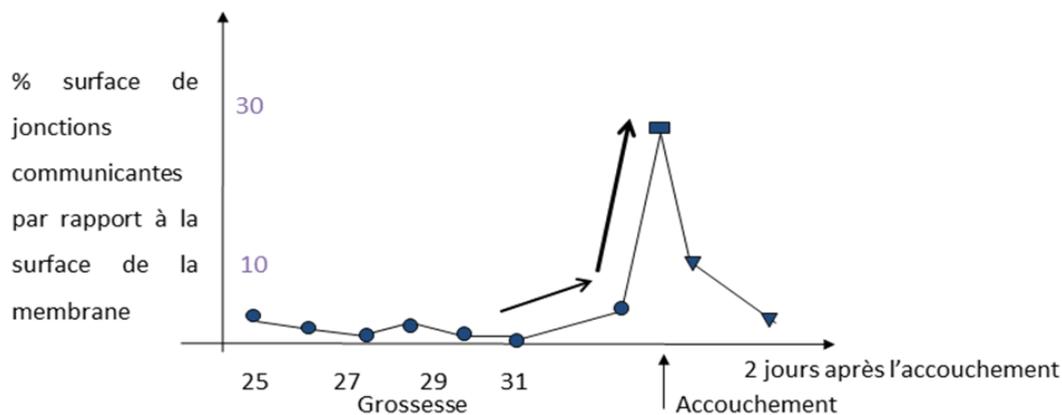


Figure 13 : Evolution du taux de Gap junctions à la surface des myocytes utérins au cours de la grossesse et de la parturition chez la femme (53).

Il semble exister une tendance vers l'augmentation du taux des GJ à la surface du myocyte utérin au 3ème trimestre, puis une augmentation exponentielle quelques jours ou heures avant l'accouchement.

### 2.2.2.4. La régulation des GJ.

La régulation des GJ se fait principalement à deux niveaux : au niveau du contrôle de leur synthèse, et à celui de leur perméabilité.

#### 2.2.2.4.1. Contrôle de la synthèse des GJ.

La régulation de la synthèse des GJ a été particulièrement étudiée chez certains animaux comme le rat. Les hormones stéroïdes contrôlent la synthèse des connexines 43 et donc des GJ. Plusieurs études expérimentales animales toujours d'actualité ont montré que la progestérone (P4) agissait comme une hormone supprimant la présence des GJ au niveau myométrial. Citons certaines preuves :

- ➔ Chez le rat et le lapin la concentration de P4 chute à terme peu avant la synthèse des GJ et le travail. Si la concentration de P4 est maintenue par des injections de P4 alors les animaux ne synthétisent pas les canaux protéiques et le travail ne se fait pas (54).
- ➔ La réalisation d'une ovariectomie entraîne une chute de progestérone prématurée, l'apparition des GJ et le travail. Le traitement par P4 après ovariectomie prévient les conséquences de l'ovariectomie (55).
- ➔ La P4 va inhiber l'apparition des GJ induites par les oestrogènes chez l'animal non gravide (56).
- ➔ Les molécules ayant un effet antiprogestérone comme le RU 486 (mifépristone) induisent le développement prématuré des canaux protéiques (57)

Le contrôle hormonal chez l'humain semble plus complexe que chez l'animal. En effet, comme nous le verrons plus loin, le taux de P4 ne s'effondre pas à l'approche du travail mais c'est l'activité de la P4 qui baisse. Cependant chez la femme des données existent aussi qui amènent à penser que l'expression des GJ est réprimée par l'activité de la P4. Des auteurs ont étudié l'expression des Cx 43 sur des myocytes d'utérus non gravide et de myome. Ils montrent que la medroxyprogestérone (progestérone synthétique) entraîne une diminution de la quantité d'ARNm codant pour les Cx43 de myocytes humains. De même la diminution de la quantité de Cx 43 suite à l'administration de progestérone a été également rapportée dans des myocytes utérins de femme enceinte à terme (58) . Ces données vont dans le sens d'une action inhibitrice de la progestérone chez l'humain par le biais d'une action génomique.

L'autre groupe d'hormones stéroïdes important de la parturition, représenté par les œstrogènes, favorise la synthèse des GJ au niveau myométrial comme semblent le démontrer les observations suivantes :

- ➔ L'injection d'œstrogène chez l'animal gestant stimule l'apparition prématurée des jonctions et du travail (56) .
- ➔ L'injection d'œstrogène chez des rates ovariectomisées provoque la synthèse de GJ (56) .
- ➔ De l'ARNm extrait de rate traitée par œstrogène induit la formation de GJ dans des cellules dépourvues de GJ (59).

Ainsi les oestrogènes et l'oestradiol en particulier semblent stimuler la synthèse des GJ dans les tissus ayant des récepteurs aux oestrogènes. Leur action est probablement génomique en stimulant la transcription des gènes spécifiques des connexines.

#### 2.2.2.4.2. Contrôle de la dégradation des GJs.

Le système de dégradation des GJ passe par l'internalisation des connexines et leur digestion dans les lysosomes des cellules. Nous ne connaissons pas d'agent (hormonal ou non) capable d'agir (de stimuler ou d'inhiber) directement cette voie de dégradation des jonctions. En revanche il a été montré que le nombre de GJ déclinait rapidement de la surface des myocytes utérins après l'accouchement. Certains auteurs proposent que la chute brutale de la synthèse des GJ soit secondaire à la diminution de la concentration en œstrogène suite à l'accouchement. Dans ce cas se serait donc l'arrêt de la stimulation de la synthèse des GJ et non la stimulation de la dégradation des GJ qui expliquerait cette baisse du nombre de jonctions à la fin de la parturition (54).

#### 2.2.2.4.3. Contrôle de la conductance des GJ.

La conductance des GJ est la conséquence de l'état ouvert ou fermé des deux connexons. En réalité on peut distinguer trois états : l'état fermé (conductance jonctionnelle nulle), l'état ouvert (conductance maximale) et l'état intermédiaire (présence d'une conductance résiduelle) (60). Le passage de l'état ouvert à l'état intermédiaire fait intervenir un mécanisme de fermeture rapide alors que le passage de l'état intermédiaire à un état complètement fermé fait intervenir un mécanisme de fermeture lent (61). Les canaux sont sensibles à deux types de voltage. Le voltage entre le cytoplasme et l'espace intercellulaire ou voltage membranaire ( $V_m$ ) et le voltage transjonctionnel ( $V_j$ ) représenté par la différence de potentiel entre les cytoplasmes des deux cellules adjacentes. Le mécanisme de fermeture rapide semble uniquement sensible au paramètre  $V_j$  alors que le phénomène lent semble sensible à  $V_j$  mais également à  $V_m$  (62).

La perméabilité des jonctions est également sous l'influence de plusieurs substances qui agissent comme régulateur : plusieurs études suggèrent que l'augmentation du calcium intracellulaire, la diminution du pH ou l'augmentation de la concentration d'AMPc diminueraient la perméabilité des GJ (63). Un des mécanismes d'action de l'AMPc pourrait être de favoriser la phosphorylation des connexines par l'intermédiaire de kinase activée par l'AMPc. La phosphorylation des connexines entraîneraient alors un changement de configuration des connexons qui entraîneraient une fermeture partielle ou totale des canaux protéiques au niveau myométrial (64).

Les mécanismes de régulation rapides de la conductance des GJ pourraient être une des clefs du contrôle de la propagation des bouffées de PA entre les cellules myométriales pendant la parturition, permettant ainsi d'obtenir des contractions synchronisées nécessaires à l'accouchement. En effet, il semble que Les GJ soient ouvertes lors du potentiel de repos de la membrane puis soient fermées (au moins partiellement) à l'acmé de la dépolarisation (63). De même, l'augmentation du  $Ca^{++}$  intracellulaire, en régulant négativement l'ouverture des canaux protéiques, pourrait agir comme un facteur permettant un espace libre entre deux contractions. Ces éléments de contrôle de la

conductance des GJs pourraient agir comme des facteurs de sécurité contre les hypercinésies de fréquence ou les hypertonies utérines par exemple.

Notons également que différentes substances et notamment l'halothane (agent halogéné de la famille des alcanes utilisé pour l'entretien et l'induction de certaines anesthésies) ont un effet négatif rapide sur la perméabilité des GJ. Ceci a été montré notamment par Miyoshi et al. sur des myocytes humains en culture dont les résultats obtenus sont résumés Figure 14 (65). Il semble important de souligner que les effets secondaires maternels de l'halotane sont importants et contre indiquent son utilisation en pratique courante dans un but de relaxation de l'utérus

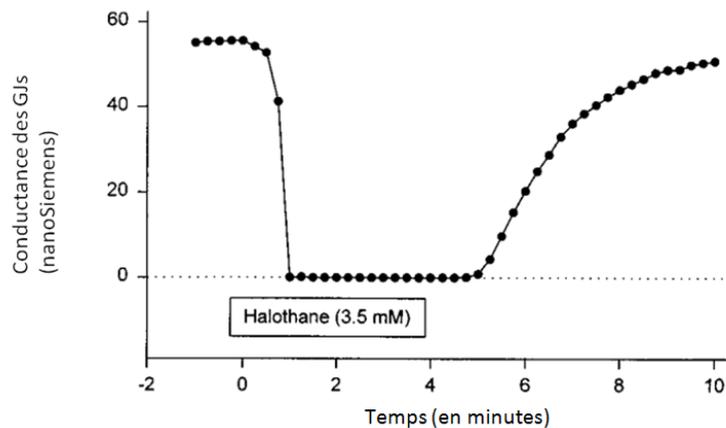


Figure 14 : Effet de l'halotane sur la conductance des GJs, d'après Miyoshi et al.(65).

Les modifications de la conductance des jonctions après exposition des myocytes à 3,5 mmol.l-1 d'halotane ont été examinées par la mesure des amplitudes du courant au niveau des canaux en réponse à des pulsations de -10mv durant 300 ms toutes les 15 secondes au niveau de la solution. Avant l'ajout d'halotane, le courant jonctionnel était constant pendant cinq minutes.

### 2.2.3L'hypothèse de la mécano-transduction pour expliquer la synchronisation de l'ensemble de l'utérus.

La diffusion électrique (facilitée ou non par les Gap Junctions) comme unique moyen de synchroniser l'ensemble de l'utérus lors des contractions de travail chez la femme se heurte à différentes évidences expérimentales. Deux hypothèses existaient jusqu'à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle pour comprendre comment la diffusion électrique seule pourrait expliquer le recrutement de l'ensemble du myomètre. Une première hypothèse proposait une propagation assez lente de l'activité contractile mais de façon rectiligne ou linéaire. Dans cette hypothèse, l'activité contractile naissait au niveau de l'isthme ou du fond utérin puis se propageait en ligne droite jusqu'à l'endroit opposé. Cette hypothèse était séduisante si l'on retenait une vitesse de propagation assez faible (autour de 2 cm/s) et de la distance à parcourir de 40 cm environ de l'isthme au fond utérin. Cependant des expérimentations sur la propagation de l'activité électrique au niveau myométriale chez l'humain ou chez l'animal

ont montré en réalité une propagation anarchique, tortueuse ou sur de faible distance (ne dépassant pas 6 cm 10 cm) (66,67). Une deuxième hypothèse retenait une propagation non linéaire de l'activité mais très rapide de l'ordre de 80 cm/s lors d'une contraction de travail. Cette vitesse rapide de propagation n'a été retrouvée que par l'équipe de Lucovnik et al. (68) et a été contredite par au moins deux publications (67,69). Dans la plus récente, les auteurs ont réalisé leur mesure sur utérus humain en utilisant une grille de 64 électrodes hautes résolutions. Du fait de ces différentes incohérences, une autre hypothèse a émergé ces dernières années afin d'expliquer ce que nous percevons en clinique, à savoir une synchronisation de l'ensemble de l'utérus en une vingtaine de secondes lors des contractions de travail. C'est l'hypothèse de la mécano-transduction (70).

La notion de cellules pacemakers myométriales s'est développée mais de manière différente de celle existant pour le myocarde. En effet, pour le cœur, le nœud sinusal a été identifié et permet d'expliquer la naissance des contractions répétées du myocarde. Pour l'utérus il semble qu'il n'y ait pas une zone pacemaker unique, mais en réalité plusieurs zones dispersées sur l'ensemble de l'utérus sans que nous sachions précisément où se situent ces zones et si ces zones sont fixes.

Des expériences déjà anciennes pointaient du doigt que le recrutement et la contraction de l'utérus seraient liés à sa distension (71,72). La mise en place en intra-utérin d'un ballon d'induction du travail augmente la pression intra-utérine. Selon la loi de Laplace, cette augmentation de la pression intra-utérine augmente la tension du mur utérin et pourrait augmenter l'activité des zones pacemakers sur les zones étirées.

Une expérience réalisée in vitro par Young et Goloman vient étayer cette hypothèse de la présence de plusieurs zones de cellules sensibles à l'étirement (73). L'expérience montre que la tension causée par la contraction d'un morceau de tissu myométrial sur un autre tissu myométrial, uniquement attaché au premier par un pont mécanique (isolation électrique complète des deux tissus), induit une activité électrique sur le tissu étiré, entraînant alors sa contraction. Les auteurs de cette expérience ont utilisé du tissu myométrial de rat sacrifié à 20-21 jours de gestation. En réalité chaque bande musculaire produit des bouffées électriques spontanément qui sont suivies d'une contraction. Mais l'établissement d'un lien mécanique (pont) entre les deux bandes musculaires va introduire une synchronisation des contractions de ces deux bandes. C'est-à-dire que les deux bandes musculaires vont se contracter l'une après l'autre de façon rythmique lorsqu'elles sont reliées par le pont. Cette expérience est résumée Figure 15.

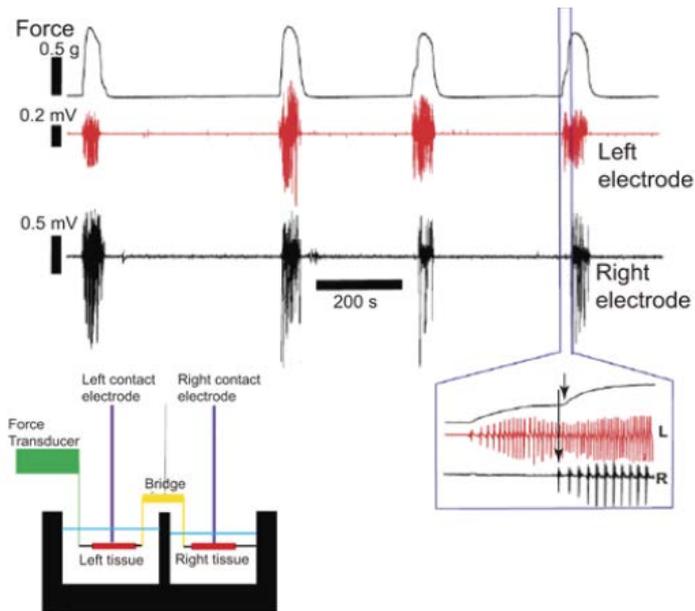


Figure 15 : Expérience sur la contractilité de deux tissus (73).

Deux bandes de tissu de myomètre de rate enceinte sont placées séparément dans un bain. Ces deux bandes de tissu sont reliées mécaniquement par un pont. La force est mesurée simultanément à l'activité électrique de chaque tissu permettant de déterminer le moment où chaque tissu est actif.

Force transducer : Mesure de la force observée suite à la contraction des bandes musculaires.

Left electrode (en rouge) : Signal électrique provenant de la bande de myomètre à gauche (left tissue).

Right electrode (en noir) : Signal électrique provenant de la bande de myomètre à droite (right tissue).

Zoom (début de la dernière contraction) : le signal électrique apparaît spontanément provenant du tissu gauche, suivi par le début de la force. Après un bref délai, le signal électrique apparaît sur le tissu droit associé à une nouvelle augmentation de la force.

En résumé, il y a de bons indices en faveur de l'existence de multiples zones pacemaker au sein de l'utérus. Au moins un certain nombre de ces zones ont comme stimulus la stimulation mécanique (l'étirement). La question maintenant est celle de la manière dont ces zones vont se synchroniser lors de l'accouchement.

Young propose un modèle permettant d'envisager la contraction de travail, dont les différentes étapes sont résumées ci-dessous (70) :

1. L'utérus est une sphère creuse remplie d'un fluide incompressible avec une pression intra-utérine et une tension du mur myométrial stable au repos.
2. Une cellule pacemaker induit une activité sur une zone au hasard sur le myomètre (dépolarisation spontanée ou induite mécaniquement).
3. Cette activité issue d'une zone pacemaker se propage sur 6 à 10 cm en 2 à 3 secondes par diffusion électrique puis se termine. Ceci provoque la contraction d'une région d'environ 8 fois 8 cm<sup>2</sup> puisque la propagation de l'activité est bi-dimensionnelle.
4. Cette première contraction « régionale » de 64 cm<sup>2</sup> augmente légèrement la pression intra-utérine augmentant alors la tension du mur utérin suivant la loi de Laplace. Notons que la tension ne va pas être la même sur l'ensemble des parties du myomètre étant donné que celle-ci dépend également de facteurs locaux comme l'épaisseur du myomètre.
5. Cette augmentation de la tension du mur utérin va activer de nouvelles zones pacemaker sensibles à l'étirement induisant la contraction de nouvelles zones myométriales.

6. Avec la contraction de nouvelles régions, la pression intra-utérine continue à augmenter entraînant l'activation de nouvelles zones pacemaker mécano-sensibles. Les auteurs résument ce mécanisme de recrutement des différentes zones du myomètre sous le nom de « pression-tension-mécanotransduction ».
7. C'est lorsque l'ensemble des zones du myomètre sont recrutées que l'on peut parler de synchronisation de la contraction sur l'ensemble du muscle utérin. Cette synchronisation peut avoir lieu lorsque la pression intra-utérine est assez élevée pour que l'ensemble du myomètre soit recruté. Il y a donc « un cercle vertueux » de la contraction.
8. Chaque région se relâche après une durée déterminée qui dépend des propriétés métaboliques et électriques du myomètre. Après la contraction, le tissu rentre normalement dans une période réfractaire pour ensuite devenir à nouveau disponible pour un recrutement suivant le schéma « pression-tension-mécanotransduction » et donc participer à la contraction suivante.

La Figure 16 résume ce modèle d'après Young en comparant la contraction de pré-travail et la contraction de travail.

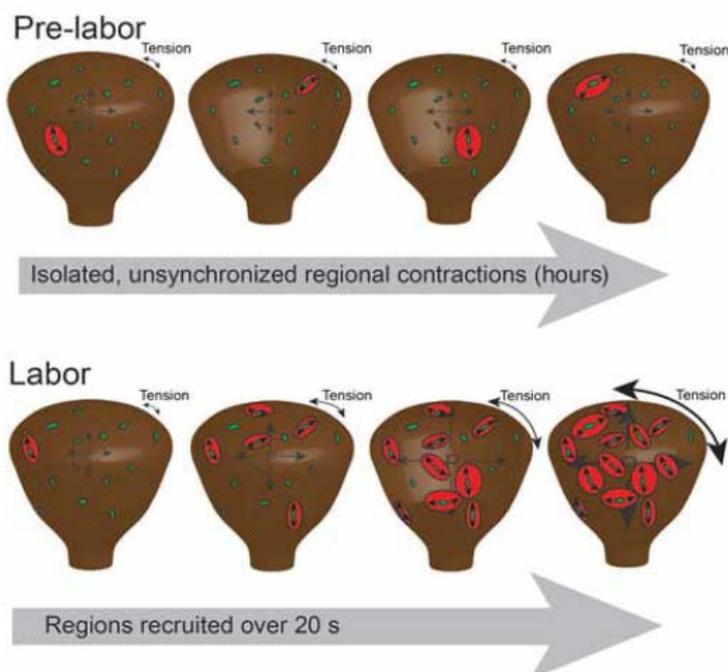


Figure 16 : Modèle de pré-travail et de travail (74)

**Pré-travail (Pre-labor) :** plusieurs sites pacemakers mécano-sensibles sont distribués au niveau de l'ensemble du myomètre (points verts). Les cellules pacemakers sont activées au hasard et peu fréquemment. L'activation d'une cellule pacemaker induit donc la naissance et la propagation d'une activité électrique (flèche noire) sur une zone limitée qui se contracte (en rouge). Cette contraction augmente légèrement la pression intra-utérine et donc la tension myométriale mais ne réussit pas à activer d'autres zones contractiles. Il n'y a donc pas apparition d'une contraction synchronisée de l'ensemble du myomètre.

**Travail (Labor) :** Le mécanisme est identique au début au pré-travail avec la contraction d'une première région utérine. Puis d'autres régions sont activées augmentant d'autant plus la pression intra-utérine et donc la tension du mur utérin. Ce « feedback positif » se poursuit jusqu'à l'activation de l'ensemble des zones pacemaker du myomètre, entraînant une contraction simultanée de l'ensemble des régions contractiles de l'utérus.

Yochum et al., ont récemment proposé un modèle multi-échelles (de la cellule à l'organe) multi-physiques (électrique et mécanique) du myomètre pour valider l'hypothèse du phénomène de mécanotransduction qui, associé à la diffusion électrique sur différentes parties de l'utérus, permet d'obtenir une contraction efficace, c'est-à-dire un recrutement rapide de l'ensemble du muscle utérin. Ce modèle est composé de cinq différents sous modèles interagissant entre eux. La Figure 17 résume les différentes parties du modèle utérin et leurs interactions. Les auteurs ont ensuite testé le modèle à partir de la simulation d'une contraction du muscle utérin divisé en 27 régions électriquement isolées. Les auteurs ont ensuite activé dix sites de stimulation (Figure 18). Les bordures de chaque région (lignes noires) indiquent la localisation des frontières entre différentes zones isolées électriquement les unes des autres. Malgré cette isolation électrique, on peut voir apparaître sur la simulation, une activité électrique générée en bas de l'utérus (Figure 18.c), suite à l'ouverture des canaux ioniques sensibles à l'étirement, quand cet étirement atteint un certain seuil (Figure 18.m) et non pas suite à une diffusion électrique.

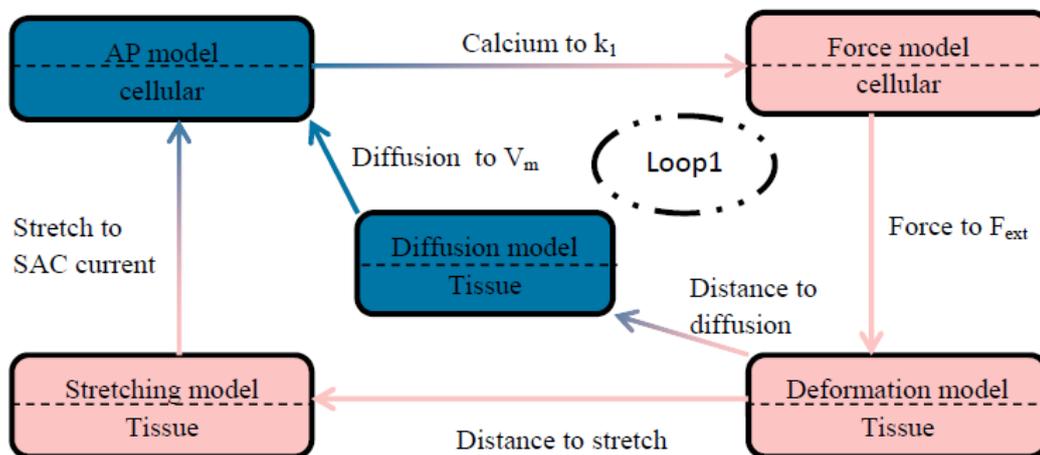


Figure 17 : Schéma bloc du modèle du muscle utérin d'après Yochum et al (75)

Les rectangles bleus représentent les sous-modèles électriques et les rectangles rouges représentent les sous-modèles mécaniques. Les flèches respectent le changement de couleur lorsqu'elles vont du modèle électrique vers le modèle mécanique (et vice-versa). Les modèles du potentiel d'action et de force sont définis au niveau cellulaire alors que ceux de l'étirement, de la diffusion et de la déformation sont définis au niveau de l'échelle tissulaire ou de l'organe. La co-simulation de l'ensemble des modèles est réalisée au niveau tissulaire ou de l'organe.  $V_m$  est le potentiel transmembranaire qui sort du modèle du potentiel d'action (AP model).  $K_1$  est le taux de chaîne de myosine phosphorylée au niveau du modèle de force (Force model). SAC sont les canaux transmembranaires activés par l'étirement et  $F_{ext}$  est la force externe appliquée à chaque cellule du modèle de déformation.

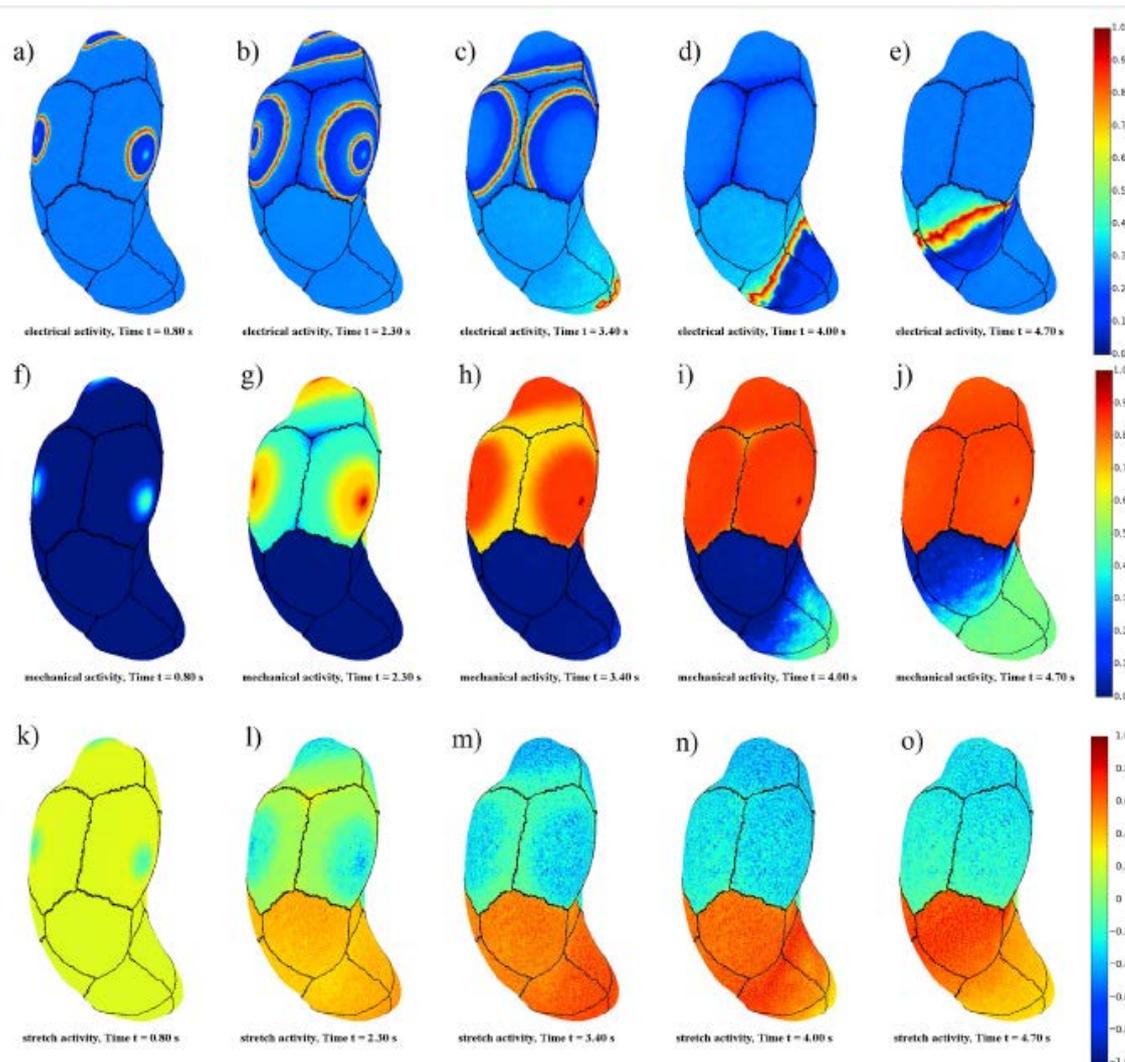


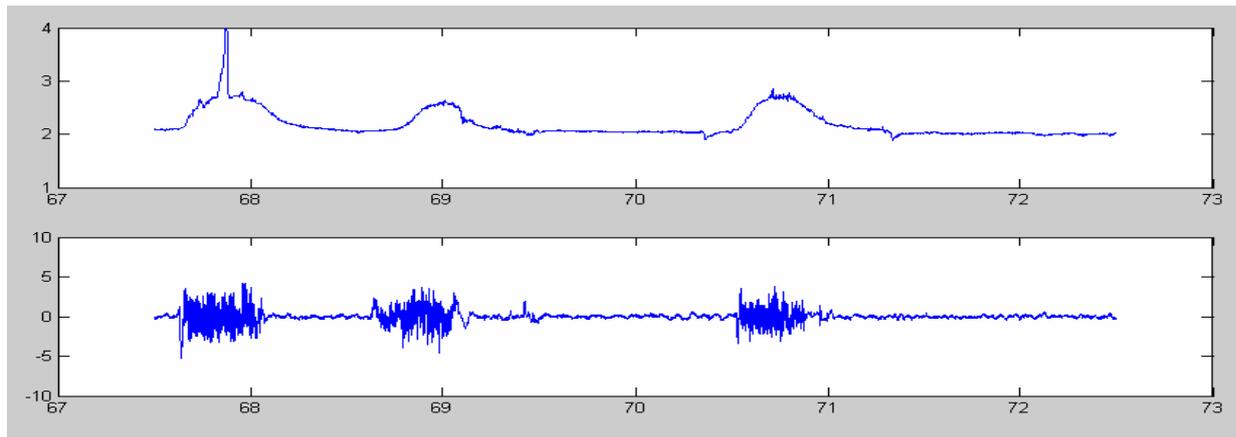
Figure 18 : Résultats de la co-simulation avec le modèle comprenant 27 régions isolées et 10 zones pace maker simultanées (partie supérieure de l'utérus) a.) jusqu'à e.) représentent l'activité électrique de l'utérus ; f.) jusqu'à j.) correspondent à la force et k.) jusqu'à o.) représentent l'étirement de l'utérus. Chaque colonne de la figure correspond à un temps de la simulation, respectivement de gauche à droite  $t = [0,8s ; 2,3s ; 3,4s ; 4,0s ; 4,7s]$ .

### 3. L'Electrohystérogramme

#### 3.1. Historique et bases physiologiques de son utilisation.

L'EHG enregistre l'activité électrique des cellules musculaires utérines et reflète donc l'aspect commande électrique qui induit l'activité contractile de l'utérus (Figure 19). Ainsi l'EHG en enregistrant le phénomène déclencheur de la contraction devrait fournir des indications précises sur la physiologie de la contraction utérine (76,77). Il est en effet riche d'informations sur le niveau d'excitabilité des cellules et sur la propagation du signal électrique à l'ensemble de l'utérus. Les premières études concernant le signal électromyographique utérin ont été réalisées par électromyographie interne. Elles ont permis la description du signal EHG lors d'une contraction (78,79). L'enregistrement

simultané de l'activité électrique interne et externe de l'EHG sur la femme a montré une très bonne corrélation entre les deux types de signaux (80). Ceci a permis d'affirmer que le signal EHG de surface est représentatif de l'activité électrique du muscle utérin. Ces résultats ont été confirmés lors d'une analyse du signal EHG sur le macaque gravide (81). Ainsi, l'EHG de surface peut devenir une méthode d'étude non-invasive de l'activité électrique de l'utérus. Il représente la somme des activités électriques des myocytes utérins situés sous les électrodes placées sur l'abdomen.



*Figure 19 : Le tracé du haut représente les variations de pression utérine enregistrées à l'aide d'un tocographe interne. Il représente donc l'activité mécanique de l'utérus. Le schéma du bas représente l'activité électrique sous-jacente à l'activité contractile, enregistrée par électrodes abdominales (EMG utérin ou EHG). (82)*

Comme indiqué Figure 20, les principaux événements enregistrés et identifiés dans l'EHG sont la contraction utérine, mais aussi les mouvements actifs fœtaux, les ondes d'Alvarez et l'onde « longue durée basse fréquence » (onde LDBF) (65). La contraction est représentée par une bouffée électrique ayant une bande passante comprise entre 0,3-2Hz (83) ou 0,2-3Hz (84).

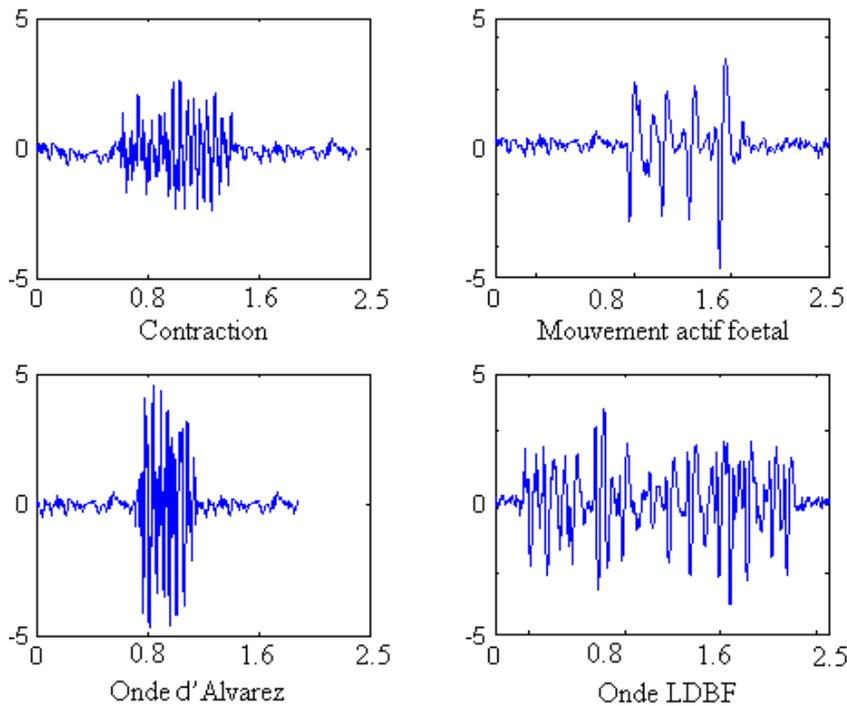


Figure 20 : Les 4 types d'événements connus dans l'EMG utérin : une contraction, un mouvement actif foetal, une onde d'Alvarez, et une onde LDBF. (Axes des abscisses : unités en minutes. Axes des ordonnées : unités arbitraires.) (82)

Plusieurs types et dispositions d'électrodes ont été utilisés par différents auteurs s'intéressant à l'EHG. D'une façon générale deux grands types d'analyse du signal existent. Une analyse monopolaire des signaux, c'est-à-dire que l'activité électrique recueillie par chaque électrode posée sur l'abdomen est ensuite utilisée pour calculer différentes caractéristiques du signal. Ou bien on peut réaliser une analyse bipolaire des signaux, c'est-à-dire que le signal de deux électrodes (en générale adjacentes) sont soustraits l'un à l'autre afin d'obtenir un seul signal qui sera alors analysé. L'intérêt théorique d'utiliser une analyse bipolaire des signaux plutôt qu'une analyse monopolaire est d'augmenter le rapport signal / bruit par élimination du bruit en mode commun.

L'enregistrement EHG est caractérisé par deux composantes: une activité basse fréquence (0,03Hz à 0,1 Hz) sur laquelle se superpose une activité haute fréquence (onde rapide de 0,2 à 3 Hz). Le signal basse fréquence est considéré comme la traduction électrique de la déformation de l'abdomen suite à la contraction utérine et n'est donc pas représentatif de la contraction utérine (83). En revanche le signal haute fréquence ou onde rapide (qui se divise en onde rapide basse et onde rapide haute) est représentatif de l'activité électrique en rapport avec la contraction utérine. Quel que soit le type de contractions, l'énergie du signal de l'activité électrique responsable des contractions est principalement comprise dans une bande de fréquence de [0,3 - 2 Hz]. Il a toutefois été montré qu'il y avait une tendance vers l'augmentation de la fréquence des signaux lors des contractions utérines de travail (84).

## 3.2. Différents paramètres d'études des signaux

Différents paramètres peuvent être extraits de l'EHG. La contractilité utérine dépend de l'activité électrique musculaire sous-jacente et principalement des deux éléments que sont l'excitabilité cellulaire et la synchronisation de l'activité électrique à tout le myomètre. Les principaux paramètres issus de l'EHG visent à mettre en évidence et à quantifier soit l'excitabilité cellulaire, soit la propagation/synchronisation de l'activité électrique. C'est l'étude de ces paramètres et des mécanismes physiologiques qu'ils représentent qui sont susceptibles de nous aider à discriminer les contractions physiologiques de la grossesse de celles entraînant à court terme l'accouchement.

### 3.2.1. Analyse de l'excitabilité : paramètres linéaires

Les premiers paramètres qui ont été extraits de l'EHG pour quantifier l'excitabilité tissulaire l'ont été dans le domaine temporel, puis ensuite dans le domaine fréquentiel. Dans le domaine fréquentiel, la densité spectrale de puissance (DSP) de l'activité électrique a été utilisée dans plusieurs études. A partir de cette DSP, plusieurs variables ont été calculées comme la fréquence de pic, la fréquence moyenne, la fréquence médiane, et le ratio des énergies contenues dans certaines bandes de fréquence (85–89). D'autres auteurs ont également utilisé des méthodes temps-fréquences comme la décomposition en ondelette pour caractériser l'EHG (90,91).

#### 3.2.1.1. Analyse de l'excitabilité : exemple du paramètre DFA comme paramètre non linéaire

Comme la plupart des signaux biomédicaux, l'EHG présente également des caractéristiques non linéaires (entropie, désordre qui existent dans un signal, c'est-à-dire la non possibilité de prédire ce qui va se passer dans le signal), que l'on peut quantifier afin d'améliorer les performances de l'EHG pour discriminer les différents types de contractions.

Parmi les différents paramètres existants, Moslem et al. ont testé le paramètre DFA (92) pour étudier sa pertinence sur la discrimination des contractions de grossesse et de travail. Le paramètre DFA a été introduit pour la première fois par Peng et al. (93). C'est un paramètre d'analyse monovariée du signal (calculé à partir d'une seule voie d'EHG) qui se calcule dans le domaine temporel. Il permet de quantifier l'autocorrélation ou l'auto-affinité de fluctuation d'une série temporelle  $x(t)$  de longueur  $N$  (un signal EHG): c'est-à-dire qu'une portion de signal possède des caractéristiques statistiques identiques au signal de base.. Il caractérise la non linéarité du signal en étudiant la variabilité du signal par rapport à la droite de régression du signal dans une fenêtre temporelle de durée  $n$ . Ce paramètre semble être un bon candidat pour différencier les contractions de grossesse des contractions de travail (94). En effet une augmentation de la non linéarité du signal est observée lors de l'accouchement par rapport à la grossesse.

Pour obtenir la DFA la première étape est de calculer une nouvelle série intégrée  $X(k)$  à partir de la série initiale  $x(t)$  en utilisant l'équation suivante :

$$X(k) = \sum_{i=1}^k [x(i) - \bar{x}]$$

où  $\bar{x}$  est la moyenne des  $x(i)$  pour l'ensemble des points du signal, obtenue par l'équation suivante :

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x(i)$$

La deuxième étape du calcul est de diviser le signal en fenêtres de taille  $n$ . Dans chaque fenêtre, on calcule la droite RMS (Root Mean Square)  $F(n)$ , qui indique la tendance d'évolution dans cette fenêtre, que l'on va ensuite soustraire au signal d'origine.

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [X(k) - X_n(k)]^2}$$

Ce processus est répété pour différentes tailles de fenêtres. Le tracé en échelles logarithmiques de la fonction  $F(n)$  en fonction de  $n$ , permet d'extraire la pente  $\alpha$  de l'évolution linéaire de cette fonction. Ce coefficient  $\alpha$  permet de caractériser l'auto-affinité du signal.

### 3.2.2. Analyse de la synchronisation des signaux : paramètres de propagation/corrélation.

Il existe une autre approche, l'analyse bivariée (calculée à partir de 2 voies d'EHG), qui permet de caractériser la synchronisation de l'activité contractile du muscle utérin à partir des signaux EHG. Une des méthodes utilisées est l'étude de la corrélation linéaire ( $R^2$ ) ou non linéaire ( $H^2$ ) des signaux. Cette méthode est utilisée pour caractériser la synchronisation entre deux signaux EHG enregistrés à différents endroits de l'abdomen, en regard de l'utérus, et étudier l'évolution de cette synchronisation en fonction de différentes situations (contractions de grossesse, contractions de travail, terme de l'enregistrement, proximité de l'accouchement). Certains résultats vont dans le sens d'une augmentation de la corrélation non linéaire des signaux avec l'approche de l'accouchement (95).

Pour calculer  $H^2$ , un nuage de points ( $y$ ) issu d'une voie monopolaire est comparé à un autre nuage de points ( $x$ ) issus d'une autre voie monopolaire adjacente ou non. Toutes les valeurs de  $x$  sont divisées en intervalles. Pour chaque intervalle on calcule la valeur  $x$  de la moyenne  $p_u$ . Le même calcul est réalisé pour  $y$  qui est la valeur moyenne  $q_u$  sur chaque intervalle. On obtient une courbe en traçant les points obtenus ( $p_u, q_u$ ) sur chaque intervalle. Ensuite  $H^2$  entre les deux signaux ( $x$  et  $y$ ) est calculé selon la formule :

$$H_{Y/X}^2 = \frac{\sum_{k=1}^N x(k)^2 - \sum_{k=1}^N (y(k) - f(x_u))^2}{\sum_{k=1}^N y(k)^2}$$

où  $(x_u)$  est l'approximation linéaire de la courbe de régression linéaire de la courbe  $q_u(p_u)$ , l'index  $u$  représente le numéro de l'intervalle et l'index  $k$  est un échantillon du signal. Notons que le coefficient  $H_2$  est une mesure asymétrique dans le sens où  $H_2(x|y) \neq H_2(y|x)$ .

Diab a proposé une amélioration de l'étude de la corrélation non linéaire tenant compte de la non stationnarité du signal EHG, et de son contenu spectral. Il applique donc 2 étapes de pré-traitement : un filtrage dans les basses fréquences [0,1-0,3 Hz] suivi d'un fenêtrage (96). Il démontre que ce prétraitement, appliqué avant calcul de la corrélation non-linéaire (méthode FW\_h2) ainsi qu'avant calcul de la synchronisation généralisée (FW\_H), améliore les résultats sur des signaux synthétiques et donne des méthodes adaptées à la quantification du couplage et de la directionnalité de ce couplage sur des EHG réels (97).

### 3.2.3. Choix des paramètres de l'étude

Alamedine a testé dans son travail de thèse, sur une population de 72 femmes (45 enregistrées pendant une grossesse normale, 27 pendant un accouchement à terme), les principaux paramètres d'analyse de l'EHG, identifiés à partir d'une recherche bibliographique exhaustive. Elle a réalisé une sélection des meilleurs paramètres issus des analyses bivariée et mono-variée de l'activité électrique de l'utérus, dans le but de classer correctement les contractions enregistrées pendant le travail et celles enregistrées pendant la grossesse. Elle a également étudié les différentes conditions d'enregistrement pour chercher à dégager le meilleur positionnement des électrodes ainsi que la meilleure configuration pour le recueil des signaux (monopolaire ou bipolaire).

Après extraction des paramètres les plus pertinents issus de l'analyse bipolaire puis monopolaire des signaux, les résultats montrent que, pour l'approche monovariée, le paramètre non linéaire DFA est toujours sélectionné et ceci quelles que soient la configuration (monopolaire / bipolaire) et la technique de sélection des paramètres. Le paramètre DFA qui a été associé à l'excitabilité du muscle utérin augmente à l'approche de l'accouchement, ce qui est en accord avec les précédentes études sur ce paramètre. Dans cette même étude, elle relève que le paramètre Variance Entropy (VAR En) permet une bonne classification des contractions pour des signaux monopolaires. De plus, en accord avec les études précédentes sur l'évolution du contenu fréquentiel de l'EHG entre la grossesse et l'accouchement, elle met aussi en évidence le pouvoir discriminant de la MPF (Mean Power frequency, fréquence moyenne de la DSP).

Pour l'approche bivariée, les résultats montrent que  $H_2$  est le paramètre le plus pertinent lors d'une analyse bipolaire des signaux, alors que FW\_H est celui qui donne les meilleurs résultats avec une analyse monopolaire des signaux. En revanche, contrairement à ce qui était attendu, les résultats montrent une diminution de  $H_2$  et de FW\_H à l'approche de l'accouchement alors que ces paramètres sont représentatifs de la synchronisation de l'activité électrique au niveau du muscle utérin.

Cette constatation un peu inattendue sur H2 et FW\_H faite par Alamedine peut cependant trouver des explications dans la sensibilité des méthodes ainsi que dans la physiologie. En effet, il a été montré que H2 et H étaient sensibles au changement du contenu spectral, à la non stationnarité ainsi qu'au nombre de points utilisés pour leur calcul (96). Le contenu spectral du signal EHG et sa non stationnarité changent entre la grossesse et l'accouchement. De plus, le fenêtrage appliqué lors de FW\_H réduit le nombre de points. Finalement, les hypothèses proposées par Young dans sa publication sur la physiologie de la synchronisation utérine peuvent aussi éclairer cette observation. (98). En effet, la vitesse de propagation de l'activité électrique au sein du muscle lisse est en général inférieure à 1 cm/s. Cette vitesse de propagation relativement lente est en contradiction avec la possibilité de recrutement de l'ensemble du myomètre dans une courte période lors des contractions entraînant l'accouchement. Toutes les régions de l'utérus doivent contracter simultanément pour permettre une augmentation de la pression intra-utérine nécessaire à la descente et à la rotation du fœtus. C'est pourquoi la diffusion de l'activité électrique le long du myomètre pour expliquer ce recrutement simultané des différentes régions de l'utérus est une mauvaise candidate du fait de sa faible vitesse de propagation. L'hypothèse émise par Young est que la contraction d'une seule région de l'utérus va augmenter significativement la pression intra-utérine (PIU). Cette augmentation de la PIU va avoir pour conséquence d'étirer le myomètre à plusieurs endroits de l'utérus qui n'avaient pas encore contracté. Cet étirement va alors provoquer la contraction des autres régions de l'utérus. Ainsi il semblerait que le mécanisme de synchronisation utérine soit la conséquence d'une activation des mécanismes de contraction liés à l'étirement du myomètre plutôt qu'à une propagation à l'ensemble du myomètre de l'activité électrique, facilitée par les connexines 43 (GAP junction). Par rapport à l'EHG, il pourrait donc y avoir finalement une baisse de la synchronisation entre différentes parties de l'utérus lors d'une contraction de travail puisque chaque région de l'utérus serait recrutée non pas grâce à la propagation de l'activité électrique d'une région à l'autre mais par un phénomène mécanique d'étirement.

### 3.3. Application en pratique clinique / ouverture sur l'intérêt dans la surveillance des MAP

#### 3.3.1. Détection de la MAP

Deux bases de données internationales de signaux EHG de contractions utérines de femmes enceintes existent aujourd'hui. La première date des années 2000 et se nomme « The Term-Preterm EHG Database, TPEHG » (99). Il s'agit d'une base de données regroupant des enregistrements EHG de patientes enregistrées vers 22 SA ou vers 32 SA. Les signaux ont été recueillis entre 1997 et 2005. Il existe un enregistrement par patiente et l'enregistrement s'est fait lors du suivi classique des patientes, c'est-à-dire en l'absence de diagnostic clinique de menace d'accouchement prématuré par exemple. Les enregistrements ont été obtenus à partir de 4 électrodes permettant d'obtenir 3 signaux bipolaires d'une durée de trente minutes chacun.

Une autre base de données en libre accès, plus récente, existe et comprend des signaux EHG enregistrés sur des patientes en Islande et en France entre 2008 et 2010 (100). Le recueil de signaux a eu lieu au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse sur des patientes en cours de grossesse normale et en travail. Notons également que plusieurs enregistrements ont pu être réalisés à deux semaines d'intervalles chez une même patiente permettant un suivi longitudinal de l'évolution des signaux électriques des contractions. Les signaux EHG ont été enregistrés par 16 électrodes permettant d'obtenir 12 signaux bipolaires. Les données des enregistrements sont stockées dans une base de données de signaux physiologiques appelées PhysioNet (101).

Ces bases de données et d'autres enregistrements issus des différentes équipes permettent de réaliser des travaux dont la principale application en obstétrique est d'augmenter la performance du diagnostic de la menace d'accouchement prématuré (MAP).

Plusieurs angles d'attaque peuvent être envisagés pour travailler sur la menace d'accouchement prématuré. Certaines études ont cherché à différencier des signaux EHG de contractions de grossesses de ceux des contractions de travail, par exemple en appliquant au signal la technologie de Hilbert-Huang Transform (102) ou tous les paramètres testés par Alamedine (94). Cela permet de séparer les contractions de grossesses des contractions d'accouchement avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 90% et 80% respectivement. Une autre approche est celle de pouvoir partager la population en deux groupes à partir d'un enregistrement réalisé en cours de grossesse. D'un côté le groupe de femmes qui accoucheront prématurément (< 37 SA) et de l'autre celui regroupant les femmes qui accoucheront à terme (> 37 SA). C'est ce qu'étudient Acharya et al. (103), en utilisant deux modes de décomposition du signal : l'Empirical Mode Decomposition (EMD) et le Wavelet Packet Decomposition (WPD). Les résultats permettent de classer correctement les patientes (groupe accouchement prématuré et groupe accouchement à terme) avec une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 92,3%. Mais dans cette situation, les analyses ont été faites à partir de la base TPEHG pour laquelle les caractéristiques précises des patientes lors de l'enregistrement ne sont pas connues (terme lors de l'enregistrement, grossesse physiologique ou non ...). Une étude clinique hollandaise s'est attachée à prédire le risque

d'accouchement prématuré, chez des patientes consultant pour des contractions avant terme (104) . L'acquisition des signaux EHG a été réalisée à l'aide de 4 électrodes. Les signaux obtenus ont été segmentés en ne conservant que les bouffées correspondant aux contractions enregistrées simultanément par le tocographe externe. Des paramètres d'entropie ont été appliqués aux quatre signaux unipolaires obtenus afin de tester leur utilité dans deux scénarii : la prédiction de l'accouchement dans la semaine suivant l'enregistrement (que l'accouchement de la patiente ait lieu avant terme ou à terme) et la pertinence du diagnostic de MAP (c'est-à-dire que la patiente accouche vraiment prématurément). Au final les résultats sont intéressants dans ces deux situations bien que seul un signal soit en réalité pertinent sur les quatre signaux obtenus.

### 3.3.2. D'autres applications en obstétrique.

Certaines équipes ont travaillé sur des applications pouvant aider le clinicien lors de l'accouchement. De Lau et al. ont publié un travail de recherche original sur l'aide à la détection de la rupture utérine lors du travail sur les utérus cicatriciels (105). Ils trouvent de manière intéressante que la propagation des signaux aux niveaux des utérus ayant une cicatrice et de ceux n'ayant pas de cicatrice est identique, suggérant un remodelage du tissu myométrial après une césarienne qui permet de retrouver une architecture myométriale normale. En revanche, une modification brutale des caractéristiques de l'EHG lors d'un enregistrement pendant le travail sur un utérus cicatriciel doit évoquer une rupture de l'utérus.

### 3.3.3. Surveillance des grossesses à risque à domicile.

L'activité contractile de l'utérus, et son activité électrique, évoluent plusieurs jours avant que des changements mécaniques ne soient notés sur le col de l'utérus. De ce fait, l'EHG présente un pouvoir prédictif potentiellement plus grand et plus précoce que le tocographe. Son recueil peut, de plus, être facilement envisagé dans une application à domicile, alors que jusqu'à présent, les systèmes existants pour le suivi de la contraction utérine ne sont envisageables qu'à l'hôpital. Une approche de télésurveillance permettant la détection fiable du risque d'accouchement prématuré permettrait donc un retour à domicile plus précoce des femmes à risque, améliorant ainsi le confort de la femme tout en réduisant les coûts d'hospitalisation.

C'est dans cet optique que le projet SAFE Pregnancy@home a été soumis puis accepté dans le cadre du financement européen Eurostars (durée de 36 mois, financé à hauteur de 1 430 000 euros). Le but de ce projet est de développer et de valider un système de surveillance à domicile des contractions utérines au cours de la grossesse, basé sur l'analyse de l'activité électrique de l'utérus, l'électrohystérogramme (EHG), couplé à la surveillance de l'ECG fœtal. Les différents partenaires sont l'industriel Twente Medical Systems International (TMSI, porteur du projet), l'Université Technologique d'Eindhoven (Tu/e), le Centre National de la

Recherche Scientifique / Université de Technologie de Compiègne (CNRS UMR 7338 / UTC) et le CHU Amiens-Picardie.

L'objectif de ce projet de recherche est de développer un outil de diagnostic et de suivi en ambulatoire des femmes enceintes en menace d'accouchement prématuré. Ce système qui constituera une innovation dans le domaine de la santé des femmes enceintes pourra être utilisé à la fois dans les hôpitaux et au domicile des patientes.

Plusieurs objectifs sont visés :

- 1) Développer le capteur (électrodes) intégré dans une ceinture abdominale facile d'application.
- 2) Développer le système de recueil à domicile des données.
- 3) Utiliser un système de transmission WIFI/bluetooth pour transmettre les données EHG à un serveur relié à un centre de soins.
- 4) Détecter automatiquement les contractions utérines sur l'EHG.
- 5) Éliminer les artéfacts des signaux électriques liés aux mouvements de la patiente ou du fœtus notamment.
- 6) Développer un modèle prédictif de la mise en travail, basé sur des algorithmes de traitement de l'EHG développés dans les précédents travaux de recherche .
- 7) Créer un système de communication entre la patiente à domicile et le centre de soins qui intégrera les données de l'EHG.

Le système de surveillance SAFE Pregnancy@home est donc différent des autres systèmes de surveillance des grossesses par tocographie car il permettra d'extraire des données prédictives du risque d'accouchement prématuré. Ces données nouvelles seront extraites de l'analyse de l'activité électrique du myomètre. Par ailleurs les électrodes seront intégrées à une ceinture pouvant être mise en place simplement par la patiente elle-même, ce qui permettra son utilisation en ambulatoire de manière confortable. La Figure 21 propose un schéma du fonctionnement envisagé pour le système de surveillance des femmes enceintes à domicile.

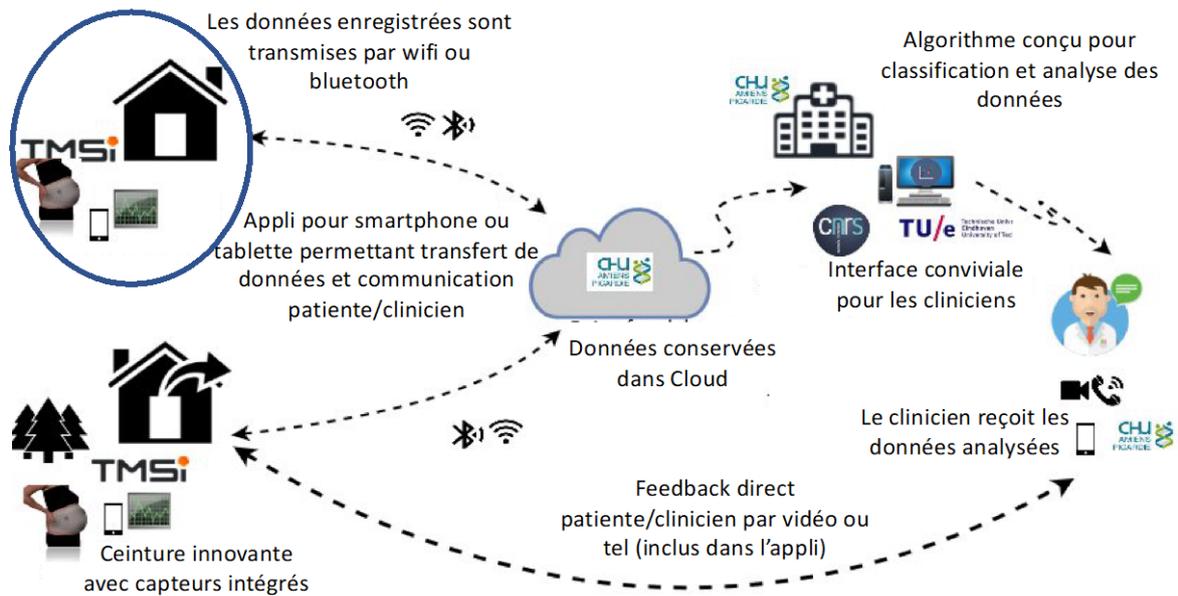


Figure 21 : Schéma de surveillance des femmes enceintes par EHG à domicile.

Notre investissement dans ce projet, en tant que partenaires français (CHU et UTC) se traduit notamment par trois projets de recherche basés sur l'analyse des EHG dont les enregistrements ont été réalisés dans le service d'obstétrique du CHU. Le premier projet est de participer à la définition et au test des meilleurs capteurs et position d'électrodes pour un usage clinique et à domicile (Objectif 1 de SAFE Pregnancy@home). Le deuxième projet porte sur la détection automatisée des contractions utérines par analyse des EHG de femmes enceintes (Objectifs 4 et 5 de SAFE Pregnancy@home). Le troisième projet vise la caractérisation automatique de la contractilité utérine pour la prédiction du risque d'accouchement prématuré (Objectif 6 de SAFE Pregnancy@home).

### 3.4. Capteurs pour le recueil des EHG

Les données présentées dans ce paragraphe ont principalement été extraites du Biomedical Engineering Handbook (second edition), J. D Bronzino Ed, CRC Press and IEEE Press, 2000 (106).

#### 3.4.1. Les capteurs de recueil de signaux électrophysiologiques.

L'EHG est le signal obtenu par recueil des signaux électriques du muscle utérin sur l'abdomen de la femme enceinte. En effet, pour des raisons éthiques et de sécurité, les électrodes de recueil des signaux électriques utilisées lors des enregistrements chez la femme enceinte doivent être des électrodes de surface et non des électrodes aiguilles. La qualité du recueil des signaux électriques est un élément important à prendre en compte pour ensuite pouvoir obtenir des informations intéressantes sur les signaux électriques. L'autre point important est la faisabilité de la pose des électrodes en milieu clinique. En effet si l'on veut développer l'analyse de l'EHG dans la pratique clinique, que ce soit pour la détection de la menace d'accouchement prématuré ou lors de la surveillance de l'accouchement, les électrodes doivent être simples à poser et rester correctement appliquées sur la peau tout au long des enregistrements. Nous avons dans cette étude testé plusieurs types d'électrodes existantes ou en cours de développement.

Les électrodes font partie de la famille des capteurs biomédicaux. D'une façon générale ces capteurs permettent de convertir des paramètres ou variables provenant du corps humain (électrique, mécanique, chimique,...) en signal électrique. Ces capteurs servent donc d'interface entre le système vivant/biologique et un système électronique. On comprend ainsi que la performance des capteurs est fonction de l'interface entre les capteurs et le système biologique d'une part, et entre les capteurs et le système électronique d'autre part. Les capteurs peuvent être classés suivant la source de la grandeur à mesurer. Les capteurs chimiques ont pour but de mesurer des quantités chimiques, détecter des composants chimiques particuliers ou encore monitorer des activités métaboliques du corps humain. Les capteurs physiques mesurent généralement des quantités géométriques, mécaniques, thermiques ou hydrauliques. En pratique médicale, ils permettent de mesurer la pression artérielle, la température corporelle centrale, le débit sanguin par exemple. Les capteurs qui nous intéressent pour l'EHG sont des capteurs physiques qui recueillent les phénomènes électriques générés par les cellules excitables du corps. Ces capteurs sont le plus souvent dénommés électrodes et ils occupent parmi les capteurs physiques un rôle particulier au vu de leurs applications diagnostiques. Les applications diagnostiques les plus connues sont l'analyse de l'activité cardiaque (électrocardiogramme, ECG), de l'activité cérébrale (électroencéphalogramme, EEG) et de l'activité des muscles autres (électromyogramme, EMG). Notre travail ici porte sur l'analyse de l'activité électrique utérine, l'EMG utérin appelé électrohystérogramme (EHG).

La classification des capteurs peut également être faite en fonction du type de pose sur le corps humain c'est-à-dire sur son mode de contact avec le corps humain. On peut classer les capteurs en fonction de leur contact avec le patient et donc de leur invasivité : sans contact direct avec la peau (ex : capteur à infrarouge pour la mesure de la température corporelle), contact avec la surface de la peau (non invasif, ex : tensiomètre de poignet), pénétration de la peau (mini-invasif, ex : capteur sous-cutané de glucose), et enfin capteurs implantables dans le corps (invasifs, ex : capteur de pression micro-tip). Pour le recueil de l'EKG nous utilisons des électrodes appliquées sur la peau des patientes en regard de l'utérus. Ce sont donc des capteurs que l'on peut qualifier de non invasif mais qui nécessitent tout de même un contact direct avec la patiente.

#### 3.4.1.1. Les électrodes Ag/AgCl

Le mécanisme de la conductivité électrique dans le corps humain implique les ions comme porteurs de charge. C'est pourquoi le recueil des signaux électriques des tissus biologiques (en l'occurrence du myomètre pour l'EKG) nécessite une interaction entre ces ions porteurs de charge et la transformation de ce courant ionique en courant électrique. Ce sont les électrodes de surface (dont la partie active est métallique) utilisées pour le recueil de l'EKG qui vont jouer le rôle de cette transformation du courant ionique en courant électrique. Il y a en effet une interaction entre les électrons du métal formant les électrodes et les champs électriques propagés à la surface de la peau, générés lors des courants ioniques associés à la contraction des cellules myométriales. Cette interaction se fait grâce à une solution électrolytique qui assure le contact étroit entre la surface de la peau et la surface métallique de l'électrode. Le fait que les électrodes de surface recueillent des champs électriques issus de l'activité de plusieurs organes (cœurs, muscles striés, ...) et pas seulement du myomètre nécessite de développer des électrodes de surface performantes.

A l'interface entre l'électrode et la solution électrolytique, des réactions ont lieu pour que le transfert de charge se produise entre la solution et l'électrode. Ces deux réactions nécessaires (oxydo-réduction) peuvent être généralement représentées par les deux équations suivantes :

-  $C \rightleftharpoons C^{n+} + ne^{-}$ , où n est la valence du cation C.

Pour la majorité des systèmes d'électrodes, le cation dans la solution d'électrolytes et le métal de l'électrode sont les mêmes. L'atome C est oxydé quand il donne un électron qui va le circuit électronique en tant que charge ionique négative. L'ion chargé négativement est réduit lorsque le processus intervient dans le sens inverse.

L'interaction entre un métal en contact avec une solution contenant les ions issus de ce métal produit un changement local de concentration d'ions à proximité de la surface du métal. C'est pourquoi le potentiel électrique de la solution électrolytique autour du métal n'est pas le même que dans le reste de la solution. Il y a ainsi une différence de potentiel entre le métal et le cœur de la solution électrolytique. Cette différence de potentiel est

appelée potentiel de demie-cellule. Ce potentiel de ½ cellule dépend des métaux et des réactions concernées (Tableau 1). Sa valeur peut avoir son importance lorsqu'on utilise des électrodes pour la mesure de signaux biologiques de très faible amplitude, de basse fréquence ou de courant continu. Il se traduit en effet par une composante continue d'amplitude de l'ordre du volt qui vient se superposer au signal d'intérêt mesuré. Pour les signaux biologiques, l'amplitude du signal d'intérêt est plutôt de l'ordre du millivolt (ECG, EMG), voire de quelques dizaines de microvolts (EEG, EHG).

Metal and Reaction	Potential ( $E_{25^{\circ}\text{C}}^{\circ}$ ) (V)	Temperature Coefficient (mV/°C)
$\text{Al} = \text{Al}^{3+} + 3e^{-}$	-1.662	+1.375
$\text{Zn} = \text{Zn}^{2+} + 2e^{-}$	-0.7628	+0.962
$\text{Zn(Hg)} = \text{Zn}^{2+} + \text{Hg} + 2e^{-}$	-0.7627	-
$\text{Cr} = \text{Cr}^{3+} + 3e^{-}$	-0.744	+1.339
$\text{Fe} = \text{Fe}^{2+} + 2e^{-}$	-0.4402	+0.923
$\text{Cd} = \text{Cd}^{2+} + 2e^{-}$	-0.4029	+0.778
$\text{Ni} = \text{Ni}^{2+} + 2e^{-}$	-0.250	+0.93
$\text{Pb} = \text{Pb}^{2+} + 2e^{-}$	-0.126	+0.420
$\text{Pt(H}_2\text{)H}^{+}$	0	-
$\text{Ag} + \text{Cl}^{-} = \text{AgCl} + e^{-}$	+0.2225	+0.213
$\text{Cu} = \text{Cu}^{2+} + 2e^{-}$	+0.337	+0.879
$\text{Cu} = \text{Cu}^{+} + e^{-}$	+0.521	+0.813
$2\text{Hg} = \text{Hg}_2^{2+} + 2e^{-}$	+0.788	-
$\text{Ag} = \text{Ag}^{+} + e^{-}$	+0.7991	-0.129
$\text{Pt} = \text{Pt}^{2+} + 2e^{-}$	+1.2 approx.	-
$\text{Au} = \text{Au}^{3+} + 3e^{-}$	+1.498	-
$\text{Au} = \text{Au}^{+} + e^{-}$	+1.691	-

Tableau 1 : Potentiel de ½ cellule en fonction du métal utilisé (107)

On note que l'argent associé au chlorure d'argent (Ag/AgCl) a un potentiel de ½ cellule faible ce qui explique son utilisation pour l'enregistrement de signaux de faible amplitude.

Les électrodes les plus souvent utilisées pour le recueil des signaux biomédicaux sont donc les électrodes Ag/AgCl. Elles sont formées d'une base en argent qui a ensuite été chlorurée, ce qui a permis le dépôt d'une couche de chlorure d'argent (AgCl). Le composant AgCl étant relativement insoluble dans les solutions aqueuses, sa surface reste stable. Les électrodes Ag/AgCl présentent un potentiel de ½ cellule parmi les plus faibles, ainsi qu'une stabilité de ce potentiel par rapport aux variations de température (Tableau 1). De ce fait, elles sont souvent appelées abusivement « électrodes non-polarisables ». De plus, la chloruration de la plaque d'argent présente deux avantages importants en termes de recueil de signaux bioélectriques. i) Elle diminue le bruit ramené par les électrodes ; ii). Elle permet une stabilisation de l'impédance de l'électrode par rapport aux fréquences. En effet, pour l'argent brut, l'impédance est plus élevée pour les basses que pour les hautes fréquences (Figure 22), ce qui déformerait le contenu spectral du signal enregistré. La chloruration permet de stabiliser l'impédance par rapport aux fréquences (Figure 23).

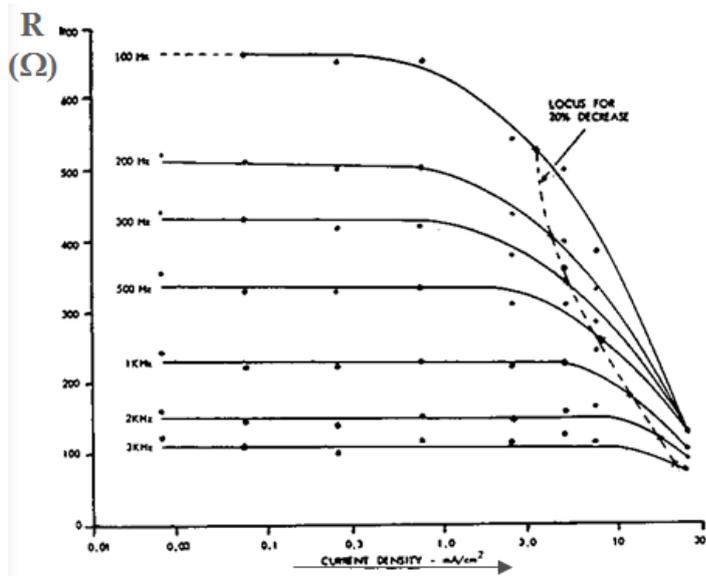


Figure 22 : Représentation de la résistance d'électrodes métalliques pour les courants électriques en fonction de leur fréquence (106)

La Figure 22 présente en abscisse, la densité du courant en  $\text{mA}/\text{mm}^2$  et en ordonnée la résistance en ohm. Pour une même densité de courant, plus les fréquences de courant sont basses, plus les résistances sont élevées.

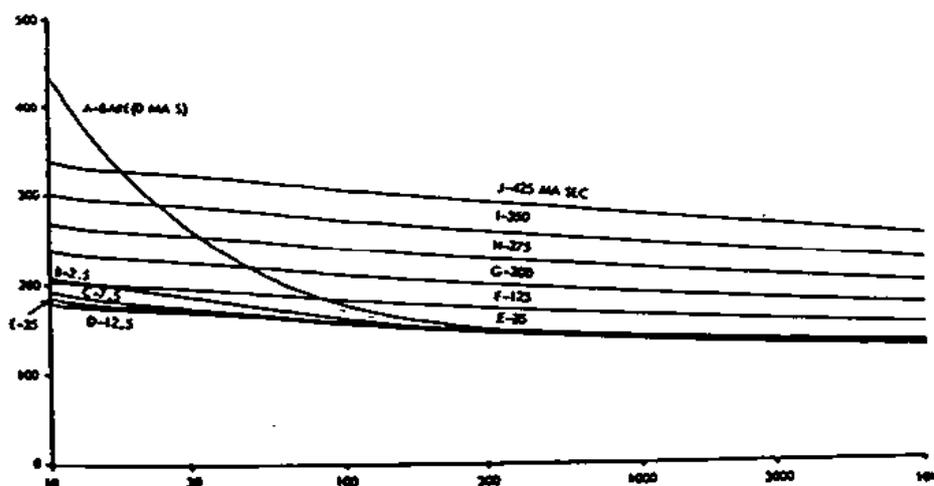


Figure 23 : Influence de la chloruration sur l'impédance des électrodes (106)

La Figure 23 présente en ordonnée l'impédance ( $Z$  en Ohms) et en abscisse la fréquence (en Hz). La courbe A représente l'impédance d'électrodes en métal brut (argent). Les autres courbes représentent l'évolution de cette même impédance après chloruration des mêmes électrodes (de B jusqu'à J : épaisseur croissante de chloruration).

La courbe D est la courbe obtenue avec l'épaisseur optimale de chloruration : impédance la plus petite et la plus constante par rapport aux fréquences (peu de distorsion du contenu fréquentiel du signal).

### 3.4.2. Les principaux types d'électrodes pour les mesures biomédicales

#### 3.4.2.1. Les électrodes de surface

Ces électrodes sont appliquées à la surface du corps pour enregistrer les signaux électriques. Elles n'ont donc pas de caractère invasif puisque la surface de l'épiderme est respectée. Elles peuvent être utilisées pour avoir un diagnostic à court terme voir à moyen terme lors d'enregistrement plus long. Le courant passe entre l'électrode et la solution d'électrolytes par un changement de la distribution des charges à l'intérieur de la solution électrolyte à proximité de l'électrode. Cette distribution de charges se nomme la double couche de polarisation. Elle est inhérente au fonctionnement même des électrodes de surface.

Il existe 2 types d'électrodes de surface :

- *les électrodes dites flottantes*, pour lesquelles l'interface entre la peau et le métal est assurée par une épaisseur de gel électrolytique. Le premier intérêt de ce gel est de réduire le potentiel de  $\frac{1}{2}$  cellule. Son autre intérêt est qu'il diminue l'influence des artéfacts liés au mouvement des électrodes par rapport à la peau. En effet, si un mouvement relatif des électrodes par rapport à la peau se produit (déplacement des câbles, mouvement du sujet), l'épaisseur du gel électrolytique assure, en se déformant, un amortissement mécanique qui protège la couche de polarisation présente à l'interface du gel et de l'électrode. L'influence de ces artéfacts est donc réduite. L'inconvénient de la présence de ce gel est qu'il risque de provoquer des réactions allergiques, du fait de la présence d'ions Cl<sup>-</sup>, qui peuvent créer un érythème sur certaines peaux sensibles.
- *les électrodes dites sèches*, qui sont directement posées sur la peau, sans présence de gel. Le rôle de l'électrolyte est alors joué par la transpiration générée sous l'électrode (qui contient des ions Cl<sup>-</sup>). Ces électrodes sèches ne créent pas de risque allergique. Par contre, la couche de polarisation est immédiatement perturbée alors de la survenue de mouvement relatif électrode/peau. Elles sont donc très sensibles aux artéfacts de mouvement.

#### 3.4.2.2. Les électrodes courantes d'usage clinique.

L'électrode basique représentant les électrodes à usage unique utilisées en clinique courante, est constituée d'un conducteur métallique en contact avec la peau, maintenu en place grâce à un adhésif (Figure 24). Une couche de gel d'électrolytes est appliquée entre la peau et la surface métallique pour établir le contact entre l'électrode et la peau.

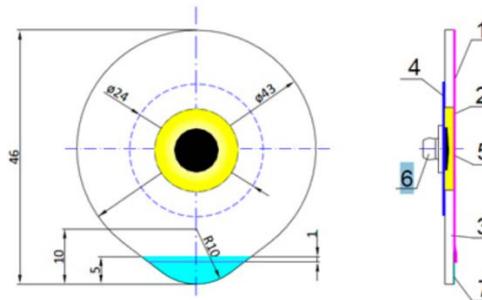


Figure 24 : Exemple d'électrode de surface à usage unique.

1 : Film de protection, 2 : Gel électrolytique, 3 : mousse adhésive, 4 : support rigide, 5 : pastille d'Ag/AgCl, 6 : connecteur bouton pression, 7 : languette.

(<https://www.robe-materiel-medical.com/fiches-techniques/Electrodes-Red-Dot-a-pression-3M-pochette-de-50-EL2237.pdf>)

Les métaux le plus souvent utilisés pour ce type d'électrodes sont l'argent, l'or et le platine. Différentes formes d'électrodes existent, certaines étant souples d'autres plus rigides. Le type de fixation peut aussi varier, certaines se fixant par « succion » ce qui permet une pose et un retrait faciles permettant plusieurs mesures à différents endroits lors d'un même enregistrement.

### 3.4.2.3. Les électrodes pour enregistrements de longue durée.

Dans plusieurs domaines médicaux il est parfois utile de pouvoir enregistrer les signaux électriques sur plusieurs minutes voire plusieurs heures. Dans ce cas il existe des contraintes spécifiques sur les électrodes pour assurer une qualité d'enregistrement sur une longue durée.

Du fait de la nécessité d'une interface stable entre l'électrode et la surface corporelle, les électrodes les moins polarisables sont souvent les plus adaptées. Il faut également réduire les mouvements purement mécaniques entre l'électrode et la solution d'électrolytes ou la peau. On peut par exemple mettre l'électrode au fond d'une cupule remplie de gel d'électrolytes. Ensuite il faut fixer la cupule au niveau de la peau par un adhésif double face ou une attache type « opsite ». Ainsi les mouvements de la peau vont affecter surtout le gel électrolytique près de la peau alors que l'interface électrolyte-électrode ne sera quasiment pas affectée par le mouvement, du fait de la position de l'électrode au fond de la cupule.

Un autre type d'électrodes existe également avec, en guise de solution d'électrolytes, une éponge saturée d'une solution d'électrolytes épaisse (c'est-à-dire à haute viscosité). Cette éponge joue le même rôle que la solution d'électrolytes au fond de la cupule et est directement en contact avec l'électrode.

On peut également utiliser des électrodes avec un feuillet d'argent souple sur laquelle est collée une surface de chlorure d'argent. L'avantage du caractère souple de l'électrode est qu'elle peut épouser au mieux la partie du corps sur laquelle elle est posée. L'éponge d'électrolytes est remplacée par un film d'hydrogel saturée de solution électrolytique et placé à la surface de l'électrode. La surface opposée à la couche du film d'hydrogel peut être directement placée sur la peau sans matériel adhésif supplémentaire du fait de son

caractère collant. Cependant la mobilité et la concentration des ions dans la couche du film d'hydrogel saturée d'électrolytes sont moins importantes que dans la solution d'électrolytes utilisée dans la cupule ou dans l'éponge. Cela induit pour l'électrode avec la couche du film d'hydrogel une impédance plus élevée que pour les autres électrodes. En revanche un avantage important est que la couche d'électrolytes contenue dans le film d'hydrogel est directement collée à la peau, ce qui réduit les artéfacts dûs aux mouvements de la peau. Ce type d'électrodes à hydrogel est donc particulièrement adapté durant des enregistrements chez des patientes faisant des exercices ou des mouvements importants.

Des électrodes sèches ont aussi été utilisées dans plusieurs applications de monitoring (108–110). Ces électrodes peuvent donc être placées directement sur la peau puis fixées avec une bande adhésive. Elles sont parfois composées d'un polymère (silicone par exemple) remplie de métal ou de graphite. Les particules conductrices sont broyées en poudre fine qui est ajoutée au polymère (silicone) pour produire ainsi un matériel conducteur. Ceci permet donc de poser la surface de ces électrodes contre la peau et d'établir un contact sans ajout de gel. En réalité, une couche de sueur va se former entre la peau et la surface de l'électrode imitant une solution électrolytique. C'est pour cela que ce type d'électrodes est plus performant après une ou deux heures de pose, une fois que la couche de sueur s'est mise en place.

Des auteurs ont testé des électrodes constituées d'anneaux concentriques (111). Ces électrodes ont plusieurs intérêts. La mesure de la vitesse de conduction des signaux EHG peut être un élément intéressant pour analyser le type de contraction utérine. Cependant la mesure de cette vitesse de conduction dépend de la direction relative de la propagation de la contraction par rapport à la disposition des électrodes. Ces électrodes en anneaux concentriques ont été utilisées pour améliorer la résolution spatiale des enregistrements de surface des signaux électriques mais également pour réduire les interférences physiologiques. Cependant ces électrodes concentriques sont rigides et leur adaptation aux courbes du corps (au niveau abdomino-pelvien notamment) n'est pas optimale, ce qui entraîne des difficultés pour assurer un bon contact entre la peau et les électrodes et provoque un certain degré d'inconfort pour les patientes.

#### 3.4.2.4. Les électrodes aiguilles.

Un autre type d'électrodes est aussi utilisé en clinique courante. Ce sont des électrodes aiguilles, directement piquées dans l'organe à explorer (muscle, cœur, cerveau) et donc invasives. Dans ce cas, le métal utilisé doit être biocompatible (acier inoxydable, or, platine...). Elles sont utilisées soit de manière temporaire (par exemple : exploration fonctionnelle du système neuro-musculaire, détection des zones épileptogènes), soit implantées à long terme (par exemple : électrodes endo-cardiaques pour les stimulateurs ou défibrillateurs cardiaques implantés).

Actuellement, ce type d'électrode n'est pas envisagé pour la surveillance de la grossesse du fait de leur caractère invasif.

### 3.4.3. Electrodes pour le recueil de l'EKG

Les électrodes les plus souvent utilisées pour le recueil de l'EKG sont des électrodes de surface Ag/AgCl flottante, de type disque. Ces études utilisent un nombre variable d'électrodes de 2 à 16, avec des positionnements et des configurations variables (monopolaire, bipolaire) (95,100,105,112–131). La base de données Islandaise déposée sur Physionet, utilise une position standardisée de 16 électrodes Ag/AgCl sous forme d'une matrice 4x4 (109).

Afin d'améliorer l'estimation de la vitesse de conduction des EKG, Ye-Lin et al. (111) ont testé des électrodes avec anneaux concentriques flexibles. L'électrode est constituée d'un capteur tripolaire formé par trois anneaux concentriques imprimés sur un substrat souple (électrode TCR). Les signaux ont ensuite été recueillis chez des patientes à terme ayant des contractions (pas forcément de travail). Les signaux obtenus avec les électrodes concentriques ont été comparés aux signaux obtenus avec deux électrodes flottantes Ag/AgCl, qui ont été placées en même temps que deux électrodes concentriques. Une fine couche de gel électrolytique a été appliquée sur les deux électrodes TCR pour assurer un bon contact entre la peau et les électrodes. Les auteurs retrouvent des différences entre les caractéristiques des EKG bipolaires obtenus avec les électrodes Ag/AgCl et ceux obtenus avec les électrodes TCR. Les signaux basse fréquence contenus dans l'EKG –TCR semblent par exemple moindre que ceux contenus dans l'EKG Ag/AgCl. Ceci montre que les électrodes ont chacune des caractéristiques qui peuvent influencer les mesures des paramètres des signaux EKG.

D'autres types d'électrodes ont aussi été testés assez récemment. Les électrodes développées pour l'enregistrement EEG sont intéressantes car certaines des limites sont les mêmes que pour l'enregistrement des EKG. La plupart des EEG sont réalisés à l'aide d'électrodes Ag/AgCl flottantes (avec un gel ou une pâte d'électrolytes) ou d'électrodes sèches. Cependant ces électrodes ont des limites notamment dans leur possibilité d'analyser le signal lorsqu'il y a des mouvements ou lors d'un enregistrement de longues durées. Lee et al. (132) ont développé des électrodes capacitives. Les capteurs capacitifs ont comme intérêt de pouvoir enregistrer les signaux électriques sans un contact complet direct avec la peau et donc ne nécessitent pas non plus de gel de conduction. Les auteurs ont testé un nouveau type d'électrodes capacitives constituées d'un nanotube de carbone (CNT) et un matériau adhésif de polydiméthyl-siloxane (aPDMS). La surface de contact avec la peau (le cuir chevelu) a été augmentée en fabriquant une « pillar structure » à la surface de l'électrode. L'association de la couche de CNT/aDMS et des « pillar electrodes » améliorent fortement les propriétés électriques de ce capteur capacitif ainsi que la facilité de pose. Les résultats de l'étude de ces capteurs capacitifs révèlent que ces électrodes produisent un très bon rapport signal/bruit avec une bonne tolérance au mouvement. Ces électrodes n'ont pas encore été testées pour le recueil d'EKG.

Pour notre étude, nous nous sommes dirigés vers l'utilisation d'électrodes Ag/AgCl flottantes, du fait de leurs avantages certains (non invasive, faible potentiel de  $\frac{1}{2}$  cellule, peu de bruit ramené, stabilité de l'impédance par rapport aux fréquences, peu sensible aux artéfacts de mouvement). De plus, afin de pouvoir utiliser dans notre étude les données recueillies lors de la constitution de la base de données Islandaise, à laquelle l'UMR 7338 a grandement participé, nous avons choisi d'utiliser le même standard de recueil que celui défini lors de la création de cette base.

Plusieurs électrodes de ce type ont été testées afin d'étudier leurs performances en termes de qualité du signal, mais aussi de facilité de mise en place et d'utilisation en milieu clinique.

### III. EHG et Recherche Clinique

Dans le cadre de cette thèse, mes contributions ont porté sur deux projets centrés sur le recueil et l'analyse des signaux EHG pour le suivi des grossesses à risque :

- Deux études, rattachées au projet SAFE Pregnancy@home, ciblées sur le recueil des EHG et la détection automatique des bouffées d'activité dans une optique de suivi à domicile des femmes.
- Une étude clinique du potentiel de détection des accouchements prématurés à partir de paramètres issus des EHG. Nous avons également comparé ces paramètres EHG à la mesure clinique classiquement utilisée : la longueur du col mesurée par échographie. Cette étude est appelée étude RACE (**R**isque d'**AC**couchement prématuré évalué par l'**E**HG).

#### 1. Grandes lignes d'une recherche clinique

##### 1.1. Les différentes phases d'un essai clinique

Un essai clinique constitue un passage obligé pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'un médicament ou d'un dispositif biomédical avant sa mise sur le marché.

Pour débiter, l'essai doit avoir obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (C.P.P.) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), uniquement pour les études de catégorie 1.

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- ✓ La protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- ✓ L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- ✓ La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- ✓ La nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- ✓ La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- ✓ L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- ✓ la qualification du ou des investigateurs .
- ✓ Les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- ✓ Les modalités de recrutement des participants.

Pendant toute la durée de l'essai, l'ANSM est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés à l'objet de l'étude et de tout fait nouveau lié à la recherche susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ; elle peut prendre toute décision concernant ces essais (suspension, interdiction).

L'objectif, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant à

l'essai par les médecins investigateurs et les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments sont notamment définis dans un protocole préétabli.

La publication de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, communément nommée Loi Jardé, votée en mars 2012, a connu de nouvelles procédures de soumissions réglementaires, notifiées dans le décret d'application du 16 novembre 2016 (décret 2016-1537).

Dorénavant, les CPP sont consultés pour tout type de dossier, interventionnel et non interventionnel, du moment que le projet porte sur une recherche impliquant la personne humaine.

## 1.2. Classification de la Recherche sur la personne humaine

Les recherches impliquant la personne humaine et relevant de la loi Jardé sont classées en 3 catégories en fonction du risque encouru.(133)

- ✓ La catégorie 1 concerne les recherches à risque et impose un avis du CPP et une autorisation de l'ANSM.
- ✓ La catégorie 2 concerne les recherches à risques et contraintes minimales (hors médicament) et ne demande que l'avis du CPP et pas de l'ANSM.
- ✓ La catégorie 3 qui correspond aux recherches autrefois appelées observationnelles et, désormais appelées non interventionnelles, requiert un avis du CPP. On y trouve des études prospectives sur données, des études faisant appel à des questionnaires dans la mesure où ces études ne modifient pas la prise en charge du sujet.

Pour ces recherches le promoteur est tenu d'envoyer un résumé de la recherche et l'avis favorable du CPP à l'ANSM si nécessaire.

Toute recherche doit avoir un promoteur qui sera l'interlocuteur du comité. Depuis la loi Jardé du 18 Novembre 2016, les dossiers sont répartis entre tous les CPP par un tirage au sort réalisé au niveau de la direction générale de la santé (DGS). L'examen du dossier commencera après confirmation au promoteur par le CPP que son dossier est recevable, c'est-à-dire que tous les documents nécessaires à l'analyse du dossier sont présents.

Le CPP dispose de 10 jours pour confirmer au promoteur la recevabilité de son dossier et lui indiquer la date d'examen de son dossier.

Le délai d'un premier avis par le CPP est de 45 jours à partir de la date de recevabilité. En cas de questions posées par le CPP, le promoteur n'est pas contraint par un délai de réponse mais l'horloge s'arrête et ne reprend que lorsque le CPP a reçu les réponses. Le délai pour l'avis final ne peut excéder 60 jours.

La validité de l'avis favorable est désormais de 2 ans et le délai de dépôt d'un recours en cas d'avis défavorable porté à 1 mois vs 15 jours antérieurement. En cas d'amendement substantiel, c'est le comité qui a donné l'avis initial qui est saisi pour donner un avis sur l'amendement.

La loi Jardé, tout en maintenant un niveau de protection élevé pour la personne impliquée dans la recherche, a modifié l'organisation et le fonctionnement des CPP eux-mêmes, en particulier par l'instauration du tirage au sort pour l'attribution des dossiers mais aussi en confiant aux CPP la mission de donner un avis sur tous les protocoles de recherche, qu'ils soient interventionnels ou non.

### 1.3. Information Consentement

Quel que soit le type de dossier, l'information des sujets inclus dans la recherche est obligatoire sauf dérogation accordée par le CPP. Le consentement est obligatoire pour les recherches interventionnelles, signé pour les recherches de type 1, oral pour les recherches de type 2, mais il faudra s'assurer de la traçabilité de ce consentement.

Deux points importants sont à noter : en cas de retrait du consentement, il est possible de conserver pour l'analyse les données déjà acquises, sauf opposition du sujet. Le promoteur peut demander au participant l'autorisation d'utiliser les données acquises dans le cadre du protocole soumis pour des études scientifiques ultérieures.

### 1.4. Les différents acteurs d'une recherche clinique

Le processus de recherche clinique fait intervenir un grand nombre de professionnels assurant la promotion, l'investigation, le support méthodologique et la valorisation des essais cliniques. Il y a notamment :

- Le participant à la recherche : Individu participant « physiquement » à un essai clinique ou dont on recueille les données (volontaire sain/malade).
- Le promoteur : Individu, entreprise, institution ou organisme qui prend la responsabilité de mettre en place, de gérer et/ou de financer un essai clinique. Selon les textes de loi, le promoteur est "la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que le financement de la recherche est prévu". Le promoteur peut être institutionnel (Délégation Inter Régionale de Recherche clinique DIRC, INSERM, ANRS, InCA, Associations...) ou industriel : laboratoires pharmaceutiques.
- L'investigateur : Individu médicalement qualifié (Ordre des Médecins), responsable de la conduite de la recherche. Il inclut les patients dans l'étude et veille à la sécurité des personnes. Il peut s'agir d'un investigateur coordinateur qui représente l'ensemble des investigateurs de l'essai et est l'interlocuteur pour le promoteur. Notons que l'investigateur principal est l'investigateur responsable d'un site clinique de recherche et il est déclaré aux autorités de santé.
- De co-investigateurs : Médecins du site clinique à qui l'investigateur a délégué par écrit certaines responsabilités.

- Le chef de projet : Il s'assure du bon déroulement de l'essai, dans le respect de la réglementation en vigueur. Il gère un ou plusieurs projets (selon la complexité), coordonne toutes les étapes de la mise en œuvre et du suivi des études cliniques complexes, s'assure du respect du planning, du cadre réglementaire de l'organisation des circuits et encadre les Attachés de Recherche Clinique (ARC) et Technicien d'Etude Clinique (TEC).
- Le data-manager : Il développe et exploite les bases de données et participe à l'élaboration du cahier d'observation ou CRF (Case Report Form) c'est-à-dire au dossier qui réunit toutes les données requises par le protocole d'essai et nécessaires pour l'analyse et l'évaluation des résultats. Il est responsable de la saisie des données, il contrôle la cohérence et la qualité des données. En bref, son rôle est de fournir au biostatisticien une base de données exploitable et de qualité. Le biostatisticien : Il élabore la partie statistique des protocoles, réalise les analyses prévues et rédige les rapports statistiques.
- L'attaché de recherche clinique (ARC) : La mission de l'ARC relève d'un objectif d'assurance qualité (monitoring), de logistique et d'interface promoteur-investigateur des projets de recherche clinique.
- L'Infirmière de Recherche Clinique (IRC) : Même rôle que le TEC avec en plus l'aptitude à prendre en charge des actes techniques (gestion des prélèvements biologiques, réalisation des ECG, autres examens requis par le protocole).

## 2. Essais cliniques sur l'EHG

Dans le cadre de ces travaux de thèse, les essais concernés (SAFE Pregnancy@home, étude RACE) sont de catégorie 2. Ma première contribution a consisté à monter le projet et les dossiers de demande d'accord du CPP, en tant qu'investigateur principal. Le promoteur était le CHU d'Amiens (Direction Recherche Clinique et Innovation), le Data Manager était Carl Picard et le statisticien était Jonathan Meynier. Joséphine Dauchet, sage-femme, avait un rôle d'attaché de recherche clinique.

Les documents décrivant le projet ainsi que les informations fournies aux patientes et la lettre de consentement sont présentés en Annexe 1.

## 2.1. Premier projet : Etude SAFE Pregnancy@home

Dans le cadre de ce projet, ma contribution a consisté à :

- Tester différentes électrodes afin de guider le développement des systèmes dédiés au suivi à domicile et à l'hôpital
- Apporter mon expertise clinique pour la détection automatique des contractions utérines, en lien avec 2 post-docs qui se sont succédé dans le projet : Teddy Hapillon et Jean-Baptiste Tylcz.

### 2.1.1. Test des différents types d'électrodes

Ce travail préliminaire, réalisé sur une dizaine de patientes, nous a permis de tester 2 types de matrice d'électrodes, positionnées suivant le standard défini lors de la création de la base de données Islandaise (matrice standard), mais avec des matériaux et des géométries différentes. Nous avons ensuite comparé les performances de ces nouvelles matrices d'électrodes avec celles de la matrice standard, en termes de rapport signal/bruit, aussi bien qu'en termes d'usage (facilité de préparation, de mise en place, intégrité du contact,...). Nous avons aussi eu l'occasion de tester sur une femme le premier prototype proposé pour le recueil à domicile.

Préalablement à la pose des électrodes, et quelle que soit la matrice utilisée, la peau des patientes était préparée en réalisant un gommage avec une crème exfoliante dans le but de réduire l'impédance inter-électrodes et d'augmenter le rapport signal/bruit des signaux enregistrés. Les signaux électriques obtenus ont été enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 200 Hz grâce aux systèmes Porti 16® (Base de données islandaise) ou Mobita® (étude RACE), tous les deux produits par la société TMSi. Les signaux ainsi recueillis ont été transférés par Wifi sur un ordinateur portable permettant de les traiter grâce au logiciel PolyBench® de TMSi. L'ensemble des éléments qui constituent le système d'enregistrement des signaux EHG possède le marquage CE.

#### 2.1.1.1. Matrice standard

Cette matrice d'électrodes est celle décrite dans le protocole d'acquisition standardisé des signaux EHG ayant permis d'assurer une reproductibilité optimale des enregistrements dans les deux maternités, Islandaise et Française, lors de la constitution de la base de données Islandaise (134). Nous avons utilisé un système de 18 électrodes de surface Ag/AgCl en plaçant 16 électrodes de recueil entre le pubis et l'ombilic de la patiente, selon une grille 4x4, et 2 électrodes de référence sur les hanches de la patiente. La grille de 4x4 électrodes est légèrement décalée sur la droite du fait de la dextrorotation physiologique de l'utérus, comme indiqué Figure 26. Chacune des 16 électrodes a un diamètre actif de 8 mm et leur centre sont espacés les uns des autres de 17,5 mm. Les électrodes sont maintenues en place grâce à une matrice de silicone présentant 16 trous, sur laquelle on positionne un adhésif double face adapté pour le maintien sur la peau de la femme enceinte. Les 16 électrodes doivent ensuite être positionnées dans les 16 trous de la matrice de silicone, en prenant soin

de repérer leur numéro, puis leur cavité est remplie de gel électrolytique (Figure 25). La matrice est finalement positionnée sur l'abdomen de la femme enceinte (Figure 26).



Figure 25 : Dispositif représentant une matrice en silicone liant 16 électrodes remplies de gel électrolytique

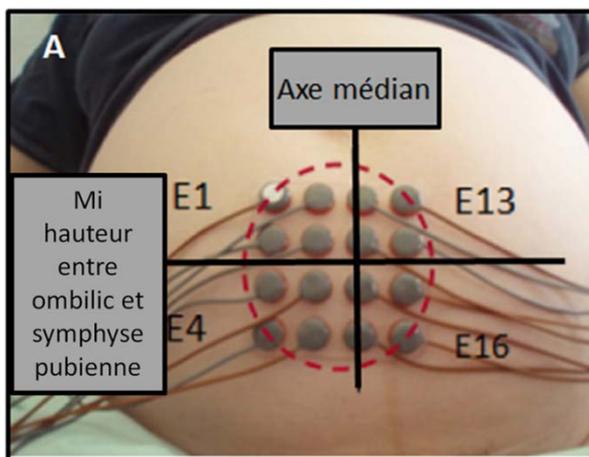


Figure 26 : Rappel du positionnement des 16 électrodes ( $E_i$ ,  $i \in [1-16]$ ) selon une grille 4x4. Cette grille est légèrement décalée sur la droite du fait de la dextrorotation physiologique de l'utérus

Cette matrice d'électrodes a permis de recueillir des signaux de très bonne qualité (Base de données Islandaise). Mais la préparation de la matrice est longue (environ 20 mn) et sa mise en place demande une attention soutenue. C'est donc un système parfaitement adapté à des recherches, mais qui ne peut être envisagé ni en clinique courante, ni encore moins à domicile.

### 2.1.1.2. Matrice semi-souple

Nous avons dans un premier temps utilisé une matrice semi-souple, proposée par la société TMSi, de mise en place plus simple (Figure 27).

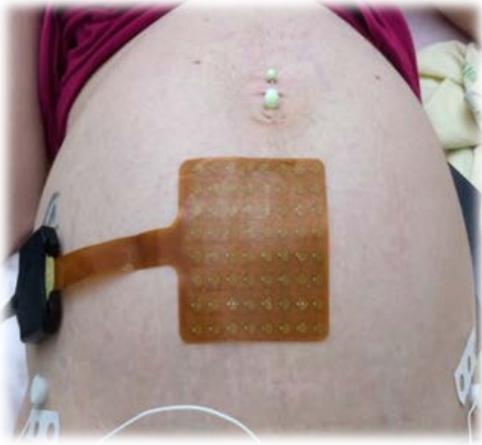


Figure 27 : Matrice semi-souple positionnée sur l'abdomen de la patiente

Cette matrice semi-souple est composée de 64 électrodes actives, de 4 mm de diamètre, disposées selon un format 8\*8. Les électrodes sont équidistantes centre à centre, et sont liées par une plaque semi souple. Sur ces 64 électrodes, nous avons utilisé seulement les 16 correspondant aux positions des 16 électrodes de la matrice standard. En effet, cette matrice semi-souple a été développée de telle manière que l'espacement entre deux électrodes adjacentes corresponde à la moitié de l'écart centre à centre entre 2 électrodes de la matrice standard ( $17,5/2 = 8,75$  mm).

### 2.1.1.3. Matrice plate

Nous avons aussi testé un autre type de matrice d'électrodes, plus simple à utiliser car de préparation plus aisée Figure 28.

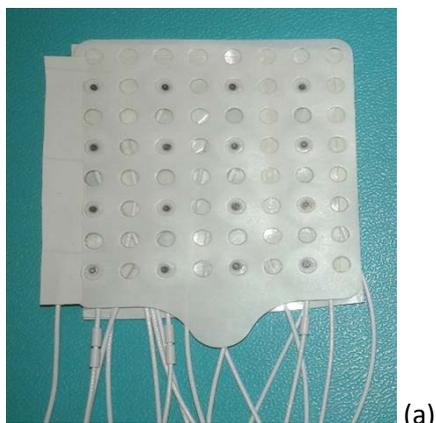




Figure 28 : (a) Matrice plate préparée pour sa mise en place ; (b) Matrice plate positionnée sur l'abdomen de la patiente.

Cette matrice est composée de 16 électrodes actives, de 4 mm de diamètre chacune et disposées selon un format 4\*4. Les électrodes sont écartées de 17.5 mm centre à centre. Elles sont reliées par une plaque souple. Cette plaque, plus fine que la plaque de silicone de la matrice standard, est fixée sur l'abdomen de la patiente à l'aide d'un ruban de fixation adhésif de type « hypafix® » utilisé très fréquemment en clinique courante. Nous avons donc nommé cette matrice « matrice plate ».

Pour ces deux dernières matrices, chaque électrode utilisée est numérotée selon le même ordre que celui de la matrice standard (Figure 29).

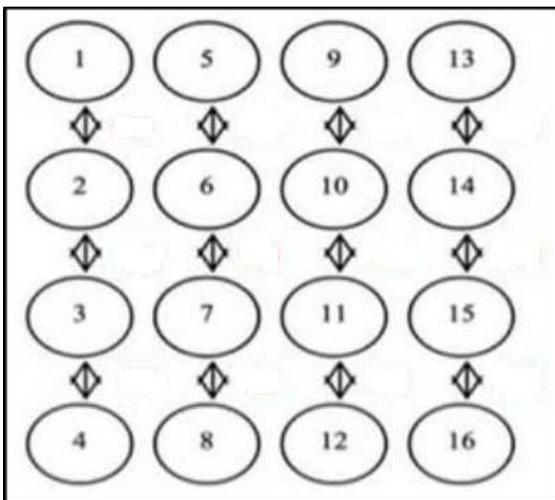


Figure 29 : Schéma de numérotation des électrodes des matrices standard, semi-souple et plate.

#### 2.1.1.4. Prototype de ceinture

Au cours de cette thèse, nous avons aussi eu l'occasion de tester la toute première version du prototype de ceinture proposée dans le cadre du projet SAFE Pregnancy@home. Cette ceinture est réalisée en coton souple, avec pour fixation deux bandes de velcro® aux extrémités. Elle est composée dans sa partie centrale de 8 électrodes associées à 8 boutons pression permettant la connexion des électrodes au système de recueil (système Mobita®). Aux 4 coins de cet empiècement central, nous retrouvons 4 électrodes utilisées pour le recueil de l'ECG fœtal (Figure 30 et Figure 31).



Figure 30 : Prototype de ceinture avec électrodes intégrées vue de dessus



Figure 31 : Prototype de ceinture avec électrodes intégrées vue de dessous (face positionnée sur l'abdomen de la patiente)

Les 8 électrodes dédiées à l'enregistrement des EHG (au centre de la ceinture) sont disposées selon la grille présentée Figure 32. Leurs positions correspondent aux positions des électrodes 1→5, 2→9, 3→13 ; 4→6, 5→10, 6→14 ; 7→9 ; 8→12 (ligne par ligne) de la matrice standard. Nous avons dû choisir 8 électrodes parmi les 16 de la matrice standard pour des contraintes matérielles imposées par l'industriel lors de la conception du système

de recueil à domicile (nombre de connecteurs, consommation,...). Ces positions ont été retenues suite au travail d'Alamedine (94) qui avait analysé les électrodes les plus porteuses d'information pour la classification des contractions.

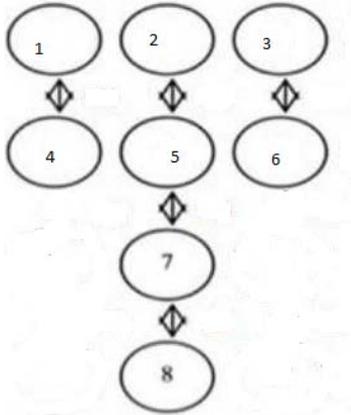


Figure 32 : Schéma de disposition des électrodes de la ceinture d'enregistrement

## 2.1.1.5. Résultats

### 2.1.1.5.1. En termes d'usage :

Pour chacune des matrices, le même schéma de préparation est utilisé : un gommage de la peau est réalisé au préalable de façon à réduire l'impédance inter-électrodes, un adhésif double face est collé sur le dessous de la matrice et du gel électrolytique est déposé sur chaque électrode pour procéder à l'enregistrement. Le nettoyage des matrices et des électrodes est réalisé avec des compresses imbibées d'eau après chaque enregistrement. Nous n'avons pas noté de différence dans la facilité d'utilisation des deux matrices, semi-souple et plate, dans cette étape de préparation. Par contre, la durée de préparation (10 minutes environ) est réduite de moitié par rapport à celle de la matrice standard

En pratique, la matrice semi-souple a présenté un désavantage important : la plaque semi-souple ne s'adapte en effet pas parfaitement à la forme convexe d'un abdomen de femme enceinte. Les parties haute et basse de la plaque n'épousent pas bien la peau et se décollent à chaque mouvement de la patiente, et même sans mouvement au cours de l'enregistrement. Ceci provoque une rupture de contact avec la peau et donc un mauvais recueil du signal. Les EHG associés à ces électrodes présentent donc de très nombreux artéfacts qui rendent souvent les signaux inutilisables.

Pour la matrice plate, la fixation a été ici réalisée par une bande adhésive de façon à être parfaitement adhérente à la peau. La patiente peut se mobiliser sans se soucier de nuire au recueil du signal. Cependant, on notera que le retrait de cet adhésif a été parfois ressenti

comme désagréable car la zone d'application est souvent revêtue de quelques poils, épilés donc au retrait du dispositif.

Concernant le prototype de ceinture, son utilisation est plus proche de celle souhaitée en utilisation à domicile (moins d'électrodes donc plus simple, mise en place aisée). L'inconvénient de ce prototype a principalement été la difficulté de la nettoyer correctement pour un usage multiple. De plus, le volume utérin augmentant de manière importante au terme où elle sera utilisée, il est également nécessaire de pouvoir régler les velcros® de fixation de façon à moduler la taille de la ceinture au fur et à mesure des semaines, ce qui n'est pas le cas sur ce prototype.

#### 2.1.1.5.2. En termes de performances :

Les deux matrices semi-souple et plate présentent des surfaces actives d'électrodes beaucoup plus petites que celle des électrodes de la matrice standard (4 mm au lieu de 8 mm). De ce fait, les rapports signal/bruit (SNR), estimés, sur des signaux bipolaires, en divisant l'énergie de chaque bouffée d'activité liée à une contraction par l'énergie du bruit (représenté par le signal des lignes de base qui l'entourent) sont beaucoup moins bons pour la matrice plate que pour la matrice standard Figure 33.

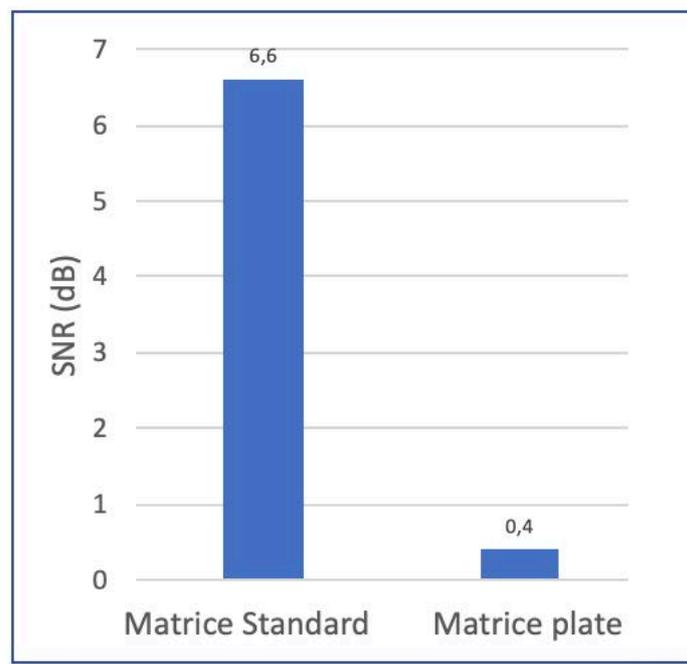


Figure 33 : Rapport signal/bruit (SNR) estimé sur les signaux bipolaires pour les deux matrices standard et plate.

Nous avons cependant continué à utiliser cette matrice plate pour les deux études suivantes (détection des contractions et étude RACE) de par leur plus grande simplicité d'utilisation en milieu clinique.

## 2.2. Détection automatique des contractions

L'objectif de ce travail est de réaliser une détection automatisée des contractions utérines par enregistrement et analyse des EHG de femmes enceintes, afin d'envisager ensuite la caractérisation automatique de la contractilité utérine. En effet, dans les études précédentes, les bouffées d'activité EHG reliées aux contractions étaient segmentées manuellement, avec l'aide du signal tocographique enregistré simultanément, comme indicateur de la présence des contractions. Or, dans l'application à domicile envisagée dans le projet SAFE Pregnancy@home, le signal de tocographie ne sera bien entendu pas disponible, et les enregistrements dureront plusieurs heures. Il faut donc pouvoir identifier automatiquement, dans les signaux EHG, les bouffées d'activité correspondant à des contractions utérines, en les différenciant des bouffées reliées à de possibles artéfacts (mouvement de la mère, mouvement du fœtus, artéfact matériel...).

### 2.2.1. Matériel et méthodes

#### 2.2.1.1. Caractéristiques des patientes.

Ce travail a été réalisé grâce à deux bases de données d'enregistrements EHG. La base de données la plus ancienne, la base Islandaise, date de 2015 et comprend des enregistrements de patientes en cours de grossesse ou en travail à terme, défini par une dilatation cervicale d'au moins 4 cm associée à des contractions utérines régulières. L'autre base de données est celle que nous avons obtenue au CHU d'Amiens dans le cadre de cette thèse (2017-2018) et qui comprend les enregistrements de patientes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré, entre 26SA et 35SA, définie par la présence de contractions ressenties par la patiente et/ou présentes sur le tocographe, associées à des modifications cervicales. (Population de patientes décrites dans RACE).

L'inclusion de ces deux populations de femmes a été réalisée dans le but d'étudier notre système de reconnaissance sur différents types de contractions (contractions durant la grossesse et contractions durant l'accouchement), ainsi que sur différentes qualités de signaux (voir les rapports signal/bruit Figure 33). Les grossesses pathologiques (pathologie maternelle ou obstétricale) autres que les menaces d'accouchements prématurés n'ont pas été incluses dans cette étude. Les patientes étaient toutes majeures, affiliées au régime d'assurance maladie du pays concerné et ont signé un consentement de participation à l'étude. Les comités d'éthique locaux ont approuvé les protocoles d'étude. Ces protocoles ont les numéros VSN 02-0006-V2 et ID-RCB 2016-A00663-48 pour l'Islande et pour la France respectivement.

### 2.2.1.2. Recueil des signaux

Pour chaque centre, l'inclusion a été faite par une ou deux personnes qui réalisaient également les enregistrements EHG.

### 2.2.1.3. Prétraitement des signaux.

Les signaux sont recueillis avec les protocoles décrits dans le paragraphe précédent avec la matrice standard (Base Islandaise) et la matrice plate (base RACE). Nous obtenons dans les deux études 16 signaux monopolaires correspondant aux mêmes positions de la matrice d'électrodes 4x4 (E1 à E16) comme illustré Figure 34.

Comme prétraitement simple des signaux, afin d'accroître le rapport signal/bruit, nous avons soustrait deux à deux, selon l'axe vertical, les 16 signaux monopolaires recueillis par la grille 4x4 afin d'obtenir 12 signaux bipolaires (Vb1 à Vb12) (Figure 34). L'intérêt d'analyser les signaux électriques bipolaires est de soustraire le bruit en mode commun (par exemple l'ECG maternel) et donc d'augmenter la qualité des signaux. Nous avons appliqué ensuite un filtre passe bande pour ne conserver que la bande de fréquences comprise entre 0,2 et 3Hz correspondant au spectre fréquentiel des informations relatives aux contractions contenues dans l'électrohystérogramme (135).

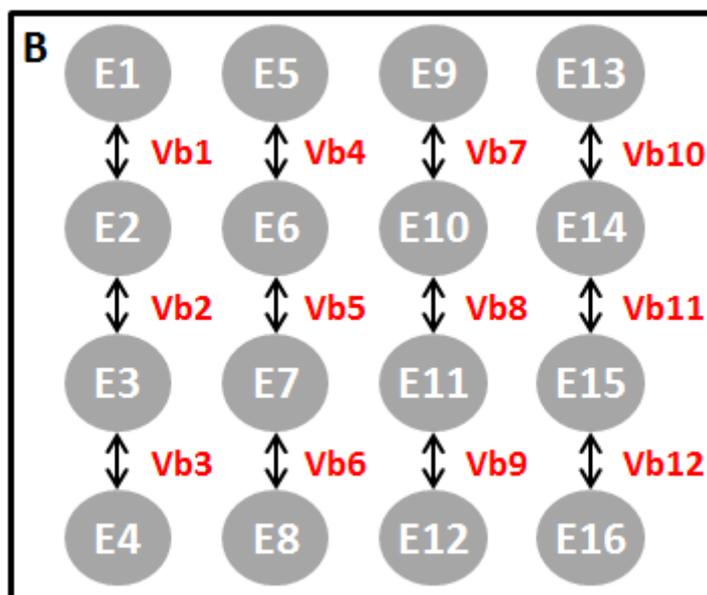


Figure 34 : Obtention des 12 signaux bipolaires (Vbi, i ∈ [1-12]) par soustraction verticale, deux à deux, des 16 signaux monopolaires.

### 2.2.1.4. Labellisation des bouffées de contractions utérines.

Dans l'étude présentée, tous les signaux EHG ont été recueillis simultanément à l'enregistrement tocographique. Nous avons ainsi pu déterminer et labéliser manuellement le début et la fin de chaque modification du signal EHG (ou bouffée électrique) associée à

une contraction en nous basant sur le signal du tocopraphe. Ces instants de début et de fin de chaque événement contractile nous ont servi de base de référence pour tester la faisabilité et les performances de la méthode de détection automatique des contractions par analyse de l'EHG.

#### 2.2.1.5. Détection des contractions avec H2

Les signaux EHG sont analysés par le calcul du coefficient de corrélation non linéaire H2. Chaque valeur H2 est comprise entre 0 (signaux non corrélés) et 1 (signaux très corrélés). En effet, nous avons constaté dans une étude préalable que les signaux EHG sont corrélés et montrent des valeurs de H2 élevées pendant les contractions, alors que les valeurs de H2 sont faibles sur les signaux correspondants aux lignes de bases entre deux contractions. Une fenêtre glissante, de largeur égale à 800 points d'acquisitions (soit 4 secondes), parcourt les 12 signaux bipolaires EHG avec un pas d'avancement de 400 points (50% recouvrement, 2 secondes). Ces durées de fenêtre et de recouvrement ont été choisies en accord avec les travaux de Happillon et al. (136). En chaque position de cette fenêtre, 36 valeurs de H2 sont calculées sur autant de couples de signaux bipolaires latéralement adjacents (par exemple entre Vb1 et Vb4, entre Vb4 et Vb7, entre Vb2 et Vb5,...). Un premier seuil de significativité, S1, a été testé puis fixé pour H2 afin de déterminer si un couple de signaux bipolaires est considéré comme corrélé ou non. Par la suite, on compte, pour chaque position de la fenêtre glissante, le nombre de valeurs de H2 supérieures à S1 (donc le nombre de paires corrélées parmi les 36 testées pour chaque position de la fenêtre) ce qui nous donne une courbe représentant la quantité de paires de signaux corrélés en chaque position de la fenêtre glissante (Figure 35).

Les valeurs de la courbe précédemment obtenue sont comparées à un second seuil, S2, seuil de détection. Les valeurs supérieures à S2 indiquent la présence d'un événement (i.e. suffisamment de couples de signaux, parmi les 36, sont corrélés sur une période donnée) (Figure 36).

Après la détection d'un événement, deux tests sont réalisés. Le premier étudie la proximité entre un événement et l'événement précédent. Ces deux événements seront fusionnés s'ils sont suffisamment proches (i.e. leur écart est inférieur à une valeur testée puis fixée, D1). Le second test étudie la durée des événements détectés. Un événement sera supprimé s'il ne dépasse pas une durée minimale testée puis fixée dans cette étude (D2).

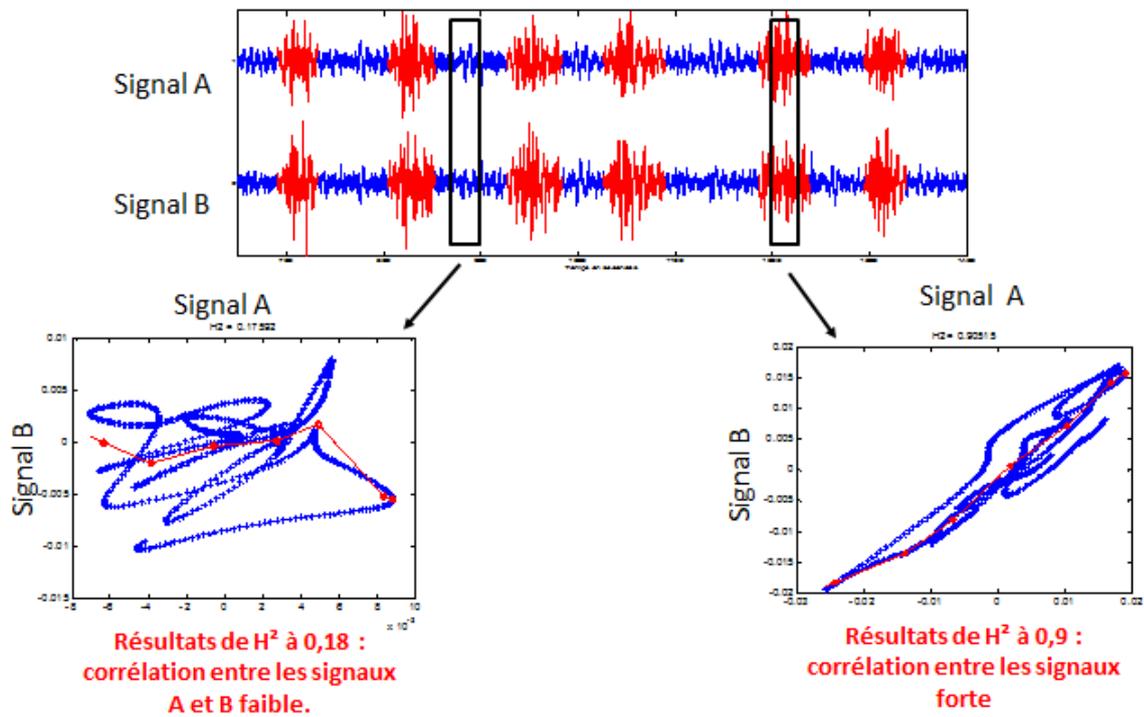


Figure 35 : Analyse des EHG par application du coefficient de corrélation non linéaire  $H^2$  à deux signaux bipolaires adjacents.

Les bouffées identifiées manuellement comme correspondant à des contractions sont indiquées en rouge, les lignes de base en bleu. L'analyse de gauche porte sur une portion de signal sans contraction (ligne de base), la corrélation entre les signaux est faible ( $H^2 = 0,18$ ). L'analyse de droite porte sur une portion de signal pendant une contraction, la corrélation entre les signaux est forte ( $H^2=0,9$ ).

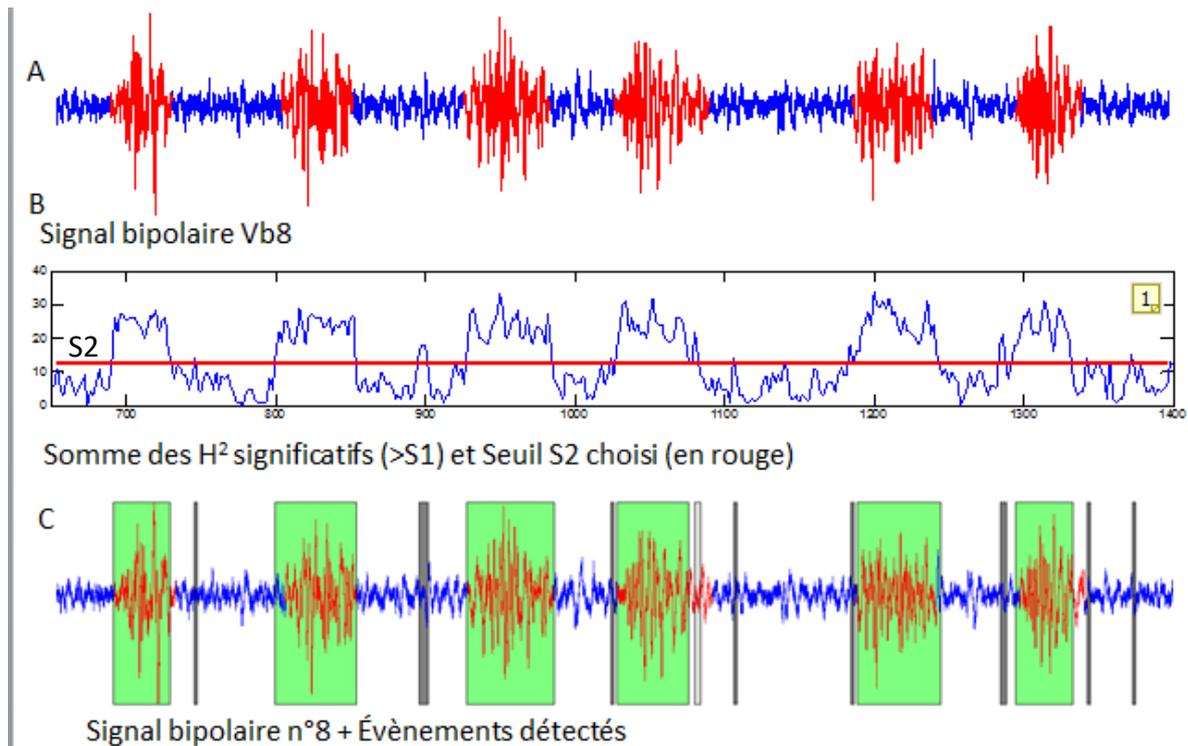


Figure 36 : A. En rouge : l'activité électrique associée à une contraction manuellement labélisée grâce à l'enregistrement tocographique concomitant. B. Courbe des H<sup>2</sup> calculés et seuil retenu au-delà duquel on valide un évènement. Le trait rouge horizontal correspond au seuil S<sub>2</sub>. C. Ensemble des évènements détectés : toutes les contractions ont été détectées (en vert) mais il existe des évènements détectés qui ne correspondent pas à des contractions (en gris)

### 2.2.1.6. Évaluation des performances de la détection automatisée des contractions utérines

Les évènements ainsi obtenus pour chaque enregistrement sont ensuite comparés aux labels de référence des contractions manuellement identifiées au préalable. Trois cas peuvent se présenter : i) un évènement est détecté en dehors d'une contraction identifiée, il est alors qualifié de "False alarm" ; ii) un évènement est détecté au niveau d'une contraction et ses bornes de début et de fin coïncident avec les labels de référence (avec une marge M), on parlera alors de "Full détection" ; iii) les bornes de l'évènement ne coïncident pas avec les labels de référence, mais recouvrent une partie de la durée de la contraction, on parlera alors de "Partial détection" (Figure 37).

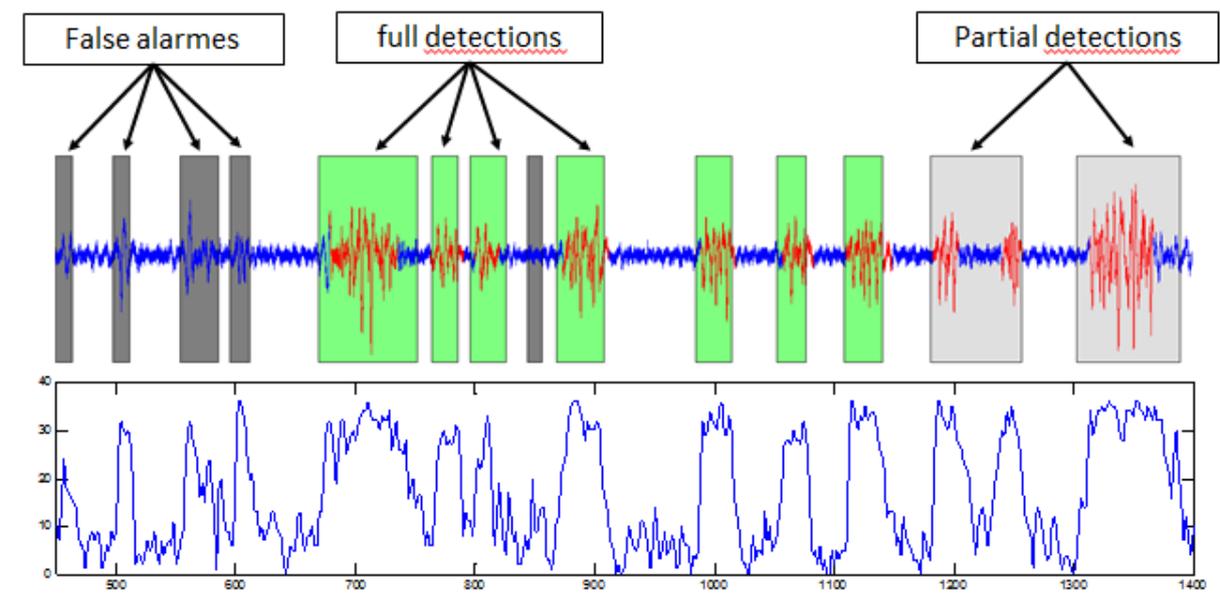


Figure 37 : Les événements détectés peuvent correspondre à une contraction ou à un artefact (False alarme: gris foncé). Si les événements correspondent précisément au début et à la fin de la contraction il y a alors détection complète (Full detection: vert). Si les événements correspondent à une contraction sans que le début et la fin de la contraction ne soient précisément reconnus il y a alors « partial detection » (gris clair). Le tracé du bas représente la courbe des H2 cumulés.

### 2.2.2. Résultats.

Les différents paramètres nécessaires à cette méthode ont été optimisés grâce à un algorithme générique (137) à double objectif : maximiser le nombre de détections de contractions (complètes et partielles), minimiser le nombre de fausses alarmes.

Cette optimisation a été effectuée sur la base de données RACE, qui comprenait à ce moment 51 enregistrements de femmes enceintes, totalisant 501 contractions, préalablement labélisées par analyse de l'enregistrement tocographique correspondant. Le pourcentage et le nombre de reconnaissances obtenus (full detections, partial detections et false alarms) par application de la méthode basée sur le coefficient H2 sont présentés dans le Tableau 2

Le Tableau 3 résume les résultats obtenus en ajoutant les tests de fusion et d'élimination aux détections précédemment obtenues.

Tableau 2 Résultats de la détection automatique des contractions, par analyse basée sur le coefficient de corrélation non linéaire H2. La base de données utilisée comprend 501 contractions labellisée

Full detections	Partial detections	Détection totale	False alarms
62,5% (313/501)	37,5% (188/501)	100% (501/501)	782% (3918/ 501)

Tableau 3 Résultats de la détection automatique des contractions après ajout des tests de fusion et élimination

Full detections	Partial detections	Détection totale	False alarms
63% (316/501)	30,7% (154/501)	92,6% (464/501)	92,6% (464/501)

### 2.2.3. Discussion.

Dans le cadre du projet SAFE Pregnancy@home», nous avons décrit les études auxquelles nous avons participé sur l'étude des matrisce d'électrodes et sur la faisabilité d'une détection automatisée des contractions utérines à partir de la seule analyse des signaux EHG.

L'utilisation de l'EHG présente plusieurs avantages par rapport à celle du tocographe. Lorsque les électrodes EHG sont appliquées, il n'y a pas de problème de déplacement de celles-ci contrairement au capteur du tocographe qui doit toujours être correctement maintenu par une ceinture pour capter les contractions. En effet, le tocographe externe développé par Smyth dans les années 1950, permet d'estimer la présence de contraction utérine en enregistrant la déformation de l'utérus au niveau du fond utérin à travers la paroi abdominale maternelle (138). Un déplacement ou un mauvais positionnement du capteur externe peut donc modifier le recueil de l'information concernant la contraction. La tocographie interne s'est donc développée pour pallier au manque de précision de la tocographie externe en ce qui concerne principalement l'amplitude de la contraction (139). Cependant la tocographie interne nécessite quant à elle que les membranes amniotiques soient rompues pour introduire le capteur de pression dans la cavité utérine. Son utilisation est donc invasive et ne peut s'envisager qu'au cours d'un accouchement. C'est dans ce contexte que l'enregistrement électrohystérogaphique de l'activité utérine s'est développé. C'est un outil pertinent pour évaluer la pression intra-utérine et donc l'effet mécanique d'une contraction à l'aide d'électrodes de surface (140). Son utilisation est non invasive, ce qui permet son utilisation pour surveiller les contractions en cours de grossesse.

Dans l'étude que nous présentons, le système de recueil des signaux est de petite taille (un peu plus grand qu'un smartphone) et peut être attaché à la hanche de la patiente, facilitant son utilisation en ambulatoire, contrairement au tocographe externe qui nécessite une immobilisation de la patiente à côté de l'appareil. Avec l'EHG, on pourrait envisager une mobilisation de la patiente pendant l'enregistrement, rendant son utilisation particulièrement séduisante pour une utilisation en ambulatoire, éventuellement à domicile. Un autre avantage est la possibilité avec l'EHG de discriminer, devant la présence de contractions, entre contractions de travail et contractions de grossesse, ou de prédire le risque d'accouchement par analyse de l'EHG lors de la grossesse (16), (17), (141), (142), (143), (144). On voit donc l'intérêt potentiel de l'EHG pour la surveillance des patientes en menace d'accouchement prématuré. Dans cette approche, la détection automatique des contractions est une étape importante de l'utilisation de l'EHG pour la surveillance des grossesses à risque, et particulièrement à domicile.

Cependant, pour être utilisable largement en pratique clinique, en hospitalisation ou à domicile, il est nécessaire, dans un premier temps, de réaliser un recueil correct de signaux, avec des capteurs adaptés à l'usage clinique ou à domicile.

Notre première étude a permis de mettre en évidence les limites des matrices à électrodes testées en termes de facilité d'utilisation (mise en place, nettoyage), d'adaptation à la morphologie de la patiente (évolution du volume abdominal au cours du terme), de maintien de l'intégrité du contact (souplesse du support) et de qualité des signaux (rapport signal/bruit). Des conclusions concernant le développement ultérieur du capteur dans le cadre d'une application à domicile seront présentées dans la discussion finale de ce manuscrit.

Le deuxième problème à résoudre est de réaliser une détection automatique des bouffées d'EHG associées aux contractions. Les premiers travaux réalisés en ce sens au début des années 2000 faisaient appel à une méthode basée sur le contenu fréquentiel du signal (145). Les premiers résultats de notre étude sur la détection automatisée des contractions par EHG obtenus avec l'utilisation du seul coefficient H2 ont permis d'obtenir un taux de bonnes détections très élevé, mais avec un taux de fausses alarmes très important. Ceci pouvant être expliqué par le fait que cette méthode de détection se base sur l'interprétation des différentes corrélations observées sur les signaux tout au long de leur acquisition. Or, une forte corrélation entre les signaux enregistrés à un instant donné n'est pas forcément due à une contraction. Elle peut également provenir d'un mouvement actif fœtal ou encore d'un mouvement maternel, ou d'un artefact instrumental (mouvement des fils d'électrodes...). Ainsi parmi les événements détectés avec le seul coefficient H2, un nombre important sont dus à ces artefacts fœtal, maternel ou autre. De tels événements seront ici considérés comme des fausses alarmes. De plus, le contenu informatif du signal EHG au sein d'une contraction n'est pas homogène. Ainsi, des contractions se voient partiellement détectées ou subdivisées en plusieurs événements (sur-segmentation). Ce qui induit une détection de plusieurs événements pour une contraction utérine. A l'inverse, le taux de détection des contractions (détection complète et partielle) est de 100%, ce qui permet de confirmer qu'une activité électrique fortement corrélée est à l'origine de l'activité mécanique de l'utérus. Dans cette étude, afin de diminuer le nombre de fausses alarmes, nous avons développé la technique de fusion et suppression des événements suivant leur durée et leur proximité. La fusion d'événements proches permet d'unifier les événements décrivant une même contraction et donc de diminuer la sur-segmentation (diminution du nombre d'événements au sein d'une même contraction). Son effet est d'augmenter le nombre de détections complètes en diminuant de ce fait le nombre de détections partielles. La suppression des événements courts permet de diminuer le nombre d'événements liés à un mouvement fœtal ou à un mouvement maternel de courte durée. Mais il supprime aussi les événements courts détectés à l'intérieur d'une contraction, et qui n'ont pas été fusionnés lors de l'étape précédente. Nous observons ainsi une diminution des fausses alarmes, mais aussi des détections partielles de courte durée. Au total avec l'apport de cette technique de

fusion-suppression nous diminuons le nombre de fausses alarmes par un coefficient de 9, tout en maintenant un taux de détection des contractions très élevés (92,6% au total).

Cependant, nous avons conscience qu'il est nécessaire de diminuer encore le taux actuel de fausses alarmes pour permettre une application clinique efficace de la détection automatisée des contractions par EHG. Ainsi, une étude est en cours afin de coupler cette méthode d'analyse basée sur la corrélation des signaux EHG avec une méthode basée sur d'autres caractéristiques connues des signaux. En effet, l'EHG enregistré pendant les contractions ou pendant les phases de repos et les artéfacts, présente des caractéristiques différentes en termes de corrélation (mises en évidence par H2), mais aussi de contenu fréquentiel (MPF par exemple) et de caractéristiques non linéaires (DFA par exemple). L'utilisation conjointe de ces informations devrait améliorer la détection des contractions en permettant de différencier les événements détectés qui correspondent à des contractions de ceux qui correspondent aux artéfacts. L'utilisation de ces différents paramètres, qui ont déjà montré un potentiel dans l'analyse de signaux EHG (145), permettrait dans notre cas de réduire au maximum le nombre de fausses alarmes.

D'un point de vue clinique, il nous semble en effet préférable de détecter moins de contractions mais en étant sûr que ce sont des contractions, plutôt que de détecter toutes les contractions, au détriment d'un nombre de fausses alarmes élevé.

Une fois fiabilisée la détection de contractions, cette base de données d'EHG enregistrés à différents termes de grossesse et lors de l'accouchement, nous permettra d'étudier si une discrimination des EHG vis à vis de ces informations est possible. Nous pourrions ainsi étudier les paramètres de l'EHG spécifiques à l'évolution des contractions au cours de la grossesse (pathologique ou non) et lors du travail. Nous pourrions ainsi estimer, en temps réel, la gravité de chaque contraction détectée et donc le risque d'accouchement prématuré.

Les résultats que nous avons obtenus sur la détection automatisée des contractions nous semblent encourageants pour réaliser un diagnostic et une surveillance automatique des contractions utérines par utilisation de l'électrohystérogaphie (EHG) seul. Nous poursuivons actuellement nos travaux dans l'optique de réduire le nombre de fausses alarmes tout en conservant, voire en augmentant, les taux de bonnes détections obtenus dans l'étude présentée dans ce manuscrit.

Outre la reconnaissance simple des contractions, la surveillance des femmes enceintes par EHG pourrait apporter une estimation de la gravité des contractions, c'est-à-dire du risque qu'elles provoquent un accouchement dans les jours qui suivent l'enregistrement. Ceci est l'objet de l'étude RACE).

Enfin de par son faible encombrement et par la présence d'électrodes de surface collées sur la peau, cette technique nous semble particulièrement adaptée à la surveillance ambulatoire des contractions, éventuellement à domicile, pour une télésurveillance des grossesses.

## 2.3. Etude RACE

### 2.3.1. Classification et demande auprès du CPP

L'étude RACE (Risque Accouchement Prématuroé évalué par l'EHG) vise à étudier l'association entre l'analyse de l'Electrohystérogramme (EHG) et le risque d'accouchement prématuré chez les femmes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré.

C'est un projet de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical. Il s'agit d'une étude non interventionnelle, de catégorie 2, nécessitant donc un dépôt de dossier au Comité de Protection des Personnes mais pas d'obligation auprès de l'ANSM. Ce projet a reçu l'avis favorable du CPP Nord-Ouest 2 en date du 24 février 2017, sous la référence 2016/96. Une déclaration à la Commission Nationale et Libertés (CNIL) a également été faite sous le numéro 1449904.

Une demande d'avis de modification substantielle a été faite en date du 21 septembre 2017, pour demander l'inclusion des patientes présentant une rupture prématurée des membranes (RPM) dans le contexte de leur MAP (contractions utérines et modification de la longueur fonctionnelle du col). En effet, dans le projet initial la RPM était un critère de non inclusion.

L'inclusion de ces MAP présentant une RPM nous semblait pertinente et admissible pour étudier nos objectifs.

Le CPP a émis un avis favorable à cette modification en date du 03 novembre 2017.

### 2.3.2. Les différents acteurs du projet

La structure et l'organisation des différents acteurs de l'étude RACE sont présentées Figure 38.

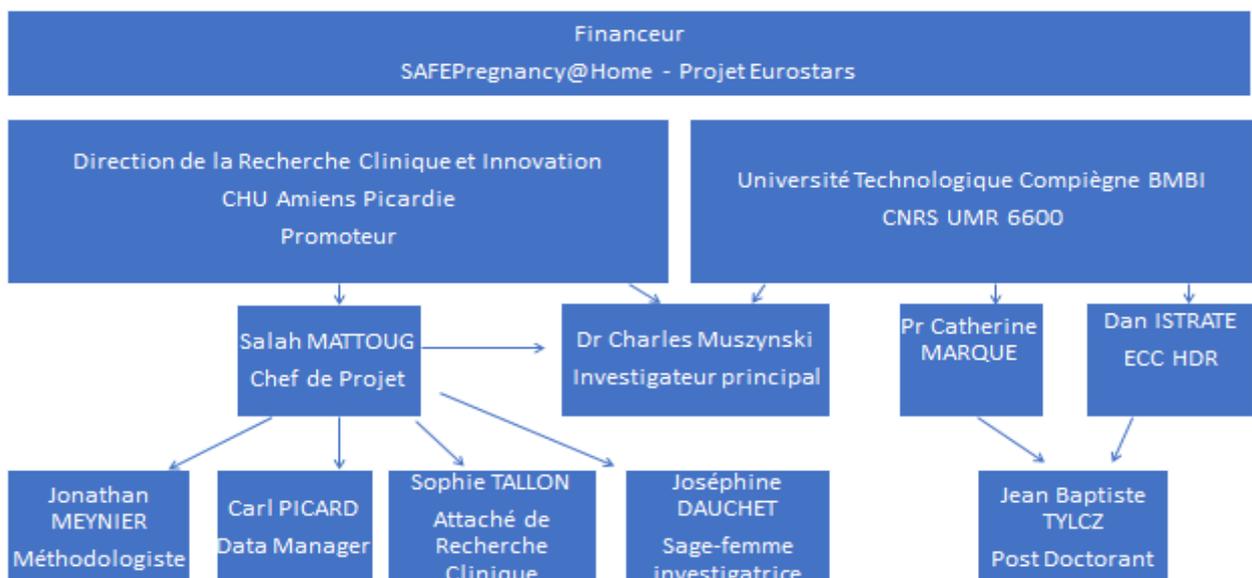


Figure 38 : Organisation des acteurs de l'étude RACE

### 2.3.3. Méthodologie de Recherche

#### 2.3.3.1. Hypothèse

L'hypothèse principale de RACE est que l'analyse des signaux électriques EHG est prédictive du risque d'accouchement prématuré ou d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement. Comme précisé précédemment, l'analyse des paramètres d'excitabilité et de propagation des signaux électriques est une méthode permettant d'étudier indirectement l'état de maturation du myomètre et donc d'étudier le risque d'accouchement. Cependant il n'y a pas à notre connaissance de publication étudiant en pratique clinique l'efficacité de cette technique pour apprécier l'imminence de l'accouchement prématuré, sur une population de femmes à risque.

#### 2.3.3.2. Objectifs

##### 2.3.3.2.1. Objectif Principal

L'objectif principal de cette étude est de montrer que l'index défini à partir de l'analyse du paramètre DFA (Detrended Fluctuation Analysis) de l'EHG (index nommé iDFA) est un facteur prédictif de survenue de l'accouchement dans les quatorze jours chez la femme en menace d'accouchement prématuré.

##### 2.3.3.2.2. Objectifs Secondaires

Les objectifs secondaires sont de :

- ✓ Comparer la performance de l'analyse de l'EHG par rapport à la mesure de la longueur cervicale à l'échographie pour prédire un accouchement prématuré. Cette échographie du col est considérée aujourd'hui comme le gold standard pour poser le diagnostic d'une menace d'accouchement prématuré.
- ✓ Déterminer les seuils optimaux pour poser un diagnostic de MAP à partir des paramètres EHG. (utilisation de la courbe ROC - Receiver Operating Character).

#### 2.3.3.3. Critères de jugement

##### 2.3.3.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est iDFA pour ce qui concerne le paramètre d'excitabilité et H2 pour ce qui concerne le paramètre de propagation.

### 2.3.3.3.2. Critères de jugement secondaire

Concernant l'échographie du col, le paramètre utilisé est la longueur fonctionnelle du col (LF) mesurée sur coupe standardisée.

Les autres paramètres de l'EHG sélectionnés (FW\_H, MPF...) représentent soit l'excitabilité utérine soit la synchronisation de l'utérus. Les logiciels permettant d'extraire ces paramètres (critère de jugement principal et critères de jugements secondaires) des EHG recueillis sont déjà disponibles suite à une étude déjà publiée (146).

Le cas échéant, l'étude clinique amènera la définition des seuils les plus pertinents pour poser un diagnostic à partir d'un seul de ces paramètres pris isolément (utilisation de courbe ROC - Receiver Operating Characteristic).

### 2.3.3.4. Les critères d'éligibilité

#### 2.3.3.4.1. Les critères d'inclusion

Il s'agissait de toutes les patientes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré, définie par des contractions utérines et une modification cervicale, avec un terme  $\geq 26$  SA et  $< 36$  SA, affiliées à un régime de sécurité sociale et ayant signé le consentement éclairé.

#### 2.3.3.4.2. Les critères de non inclusion

Il s'agissait des patientes mineures, de l'existence d'une pathologie obstétricale ou maternelle associée, de patientes sous tutelle, curatelle ou privées de droit public.

### 2.3.3.5. Calendrier de la recherche

- Début des inclusions : Septembre 2017
- Durée de la période d'inclusion : 14 mois
- Durée de participation de chaque patient : 14 jours
- Durée totale de la recherche : 18 mois

### 2.3.3.6. Tableau récapitulatif du suivi des patientes

Les patientes étaient suivies depuis leur inclusion (J0) jusqu'à J14. Les différents paramètres concernés par ce suivi sont présentés Tableau 4

Tableau 4 : Suivi des patientes à J0 et J14.

	Inclusion A l'admission aux urgences (J0)	Période de surveillance (J0 à J14)
Consentement éclairé	✓	
Vérification de critère d'inclusion / non inclusion.	✓	✓
Antécédents médicaux	✓	
Traitement concomitant	✓	✓
Examen clinique <sup>1</sup>	✓	✓
Examen paraclinique <sup>2</sup> (Echographie gynécologique)	✓	✓
Intervention <sup>3</sup>	✓	

<sup>1</sup>Examen clinique : *Contractions utérines*

<sup>2</sup>Examens paracliniques : échographie endovaginale pour mesure de la longueur fonctionnelle du col.

<sup>3</sup>Intervention : enregistrement EHG

### 2.3.3.7. Aspects statistiques

#### 2.3.3.7.1. Calcul de la taille d'étude

Aucune donnée fiable n'est disponible dans la littérature sur le sujet dans la population concernée. L'inclusion de 100 patientes semble constituer une base intéressante et permettra de dégager des tendances et de construire ultérieurement une étude de plus grande ampleur.

#### 2.3.3.7.2. Estimation de la puissance du test

L'estimation du nombre de patientes admises pour MAP à la maternité du CHU d'Amiens-Picardie était d'environ 429 pour la période de deux ans allant de Janvier 2014 à Décembre 2015. Parmi celles-ci, 60 ont accouché dans les 14 jours suivant leur hospitalisation et leur prise en charge thérapeutique (147). En supposant au maximum 25% de non-inclusion, on estime à 45 l'effectif minimum des patientes dans le groupe des cas positifs (c.à.d, ayant accouché dans les 14 jours après admission) auxquelles Il faudrait ajouter au moins 45 patientes qui n'ont pas accouché au terme de ces 14 jours et qui pour la plupart sont rentrées à domicile (cas négatif). Avec ce rapport cas positifs/cas négatifs = 1, pour une valeur minimale de l'aire sous la courbe ROC de 0.65 et une erreur  $\alpha = 5\%$  ( $p < 0.05$ ), la puissance du test est de 85% avec l'effectif total de l'étude de 90. Dans notre étude nous avons prévu un effectif total de 100 patientes ce qui permettrait donc théoriquement d'obtenir une puissance du test de 85%.

#### 2.3.3.7.3. Méthodes statistiques employées

Pour la description des caractéristiques de la population, les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la moyenne  $\pm$  écart type et de la médiane (minimum - maximum). Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et l'intervalle de confiance à 95 %.

Pour l'objectif principal, le risque de première espèce a été fixé à 5%. Il en est de même pour les objectifs secondaires, sauf pour la recherche de facteurs prédictifs en analyse univariée où il a été fixé à 10%.

Moins de 5% de données manquantes étaient attendues concernant le critère principal car les enregistrements EHG étaient réalisés dès l'admission dans le service.

#### 2.3.3.7.4. Analyse du critère principal

L'hypothèse nulle (il n'y a pas d'association entre DFA ou H2 et accouchement dans les 15 jours) était rejetée au profit de l'hypothèse alternative (il y a une association) à l'aide d'un modèle univarié de régression logistique avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les odds ratio étaient calculés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Aussi, quand l'hypothèse alternative a été acceptée, une courbe Receiver Operating Character (ROC) a été tracée dans le but de déterminer la valeur seuil de DFA ou H2 qui permet de prédire de façon optimale la survenue d'un accouchement dans les quatorze jours, ou l'occurrence d'un accouchement prématuré. Cette valeur seuil a été déterminée en fonction de la sensibilité et de la spécificité désirées. La surface sous la courbe (AUC) ainsi que les valeurs prédictives positive et négative ont également été calculées.

#### 2.3.3.7.5. Analyse des critères secondaires

Les aires sous la courbe ROC (AUC) pour l'EHG et l'échographie du col ont été comparées selon la méthode préconisée par Hanley et McNeil pour séries appariées (148).

D'autres paramètres de l'EHG (MPF, VAR En, R2, FW\_H2) ont été testés comme facteurs prédictifs de la survenue d'un accouchement à l'aide de modèles de régression logistique univariée.

Le troisième objectif secondaire était l'analyse descriptive des paramètres EHG d'excitabilité et de propagation de l'activité électrique utérine pour les patientes en MAP, afin de déterminer éventuellement une valeur de seuil permettant de prédire le terme de l'accouchement.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisé avec le logiciel SAS® version 9.3.

#### 2.3.3.8. Déroulement de la recherche et protocole expérimental

RACE est une étude pronostique, prospective et monocentrique, caractérisée comme recherche non interventionnelle de catégorie 2. La population d'étude était constituée de femmes à risque d'accouchement prématuré, hospitalisées dans le service des grossesses à haut risque du CHU d'Amiens avec un diagnostic de menace d'accouchement prématuré.

Les modalités de recrutement consistaient à proposer la participation à l'étude, après lecture de la lettre d'information et signature du consentement, à toutes les patientes

diagnostiquées en MAP quelle que soit leur parité au moment de leur admission aux urgences pour ce diagnostic.

Le diagnostic de MAP été posé par l'équipe obstétricale des urgences. Les critères retenus pour le diagnostic étaient la présence de contractions utérines associées à une modification cervicale au toucher vaginal ou à l'échographie du col. Bien que le seuil de longueur cervicale inférieure à 25 mm soit généralement admis pour poser le diagnostic de MAP, certaines patientes étaient tout de même hospitalisées avec une longueur cervicale supérieure à 25 mm en cas de contractions utérines jugées comme importantes (fréquence, intensité).

La prise en charge des patientes incluses était identique à celle du protocole habituel (Figure 39), avec notamment des bilans sanguins, urinaires, vaginaux et amniotiques (lorsque la patiente présentait une fissuration ou une rupture prématurée des membranes) et la recherche d'étiologies fréquemment rencontrées.

La patiente était alors monitorée par EHG dès que possible, par l'équipe investigatrice (une sage-femme et un médecin) de l'étude. Un tocographe externe était également positionné, objectivant les contractions utérines ressenties ou non par la patiente. Il était enregistré également pour le traitement ultérieur des données EHG (signal TOCO).

Le traitement tocolytique ainsi que l'injection de Bétaméthasone étaient administrés aux patientes selon les prescriptions de l'équipe médicale.

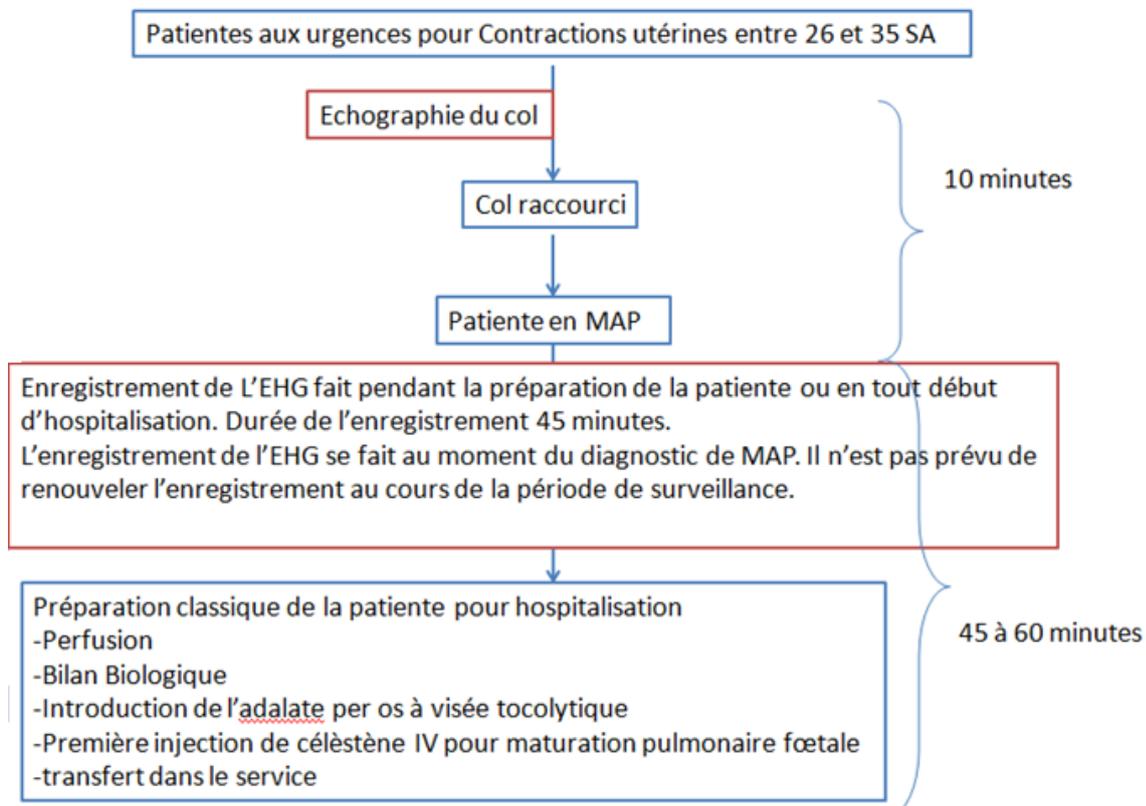


Figure 39 : Diagramme de flux de l'étude RACE

### 2.3.3.9. Méthode de recueil des signaux

L'acquisition des données a suivi un protocole rigoureux. L'inclusion et le monitoring des patientes ont été réalisés par une même sage-femme investigatrice pour assurer une reproductibilité optimale des enregistrements. Le recueil des signaux électriques s'est effectué à l'aide du dispositif médical Mobita® de l'entreprise TMSI (Figure 40), déjà commercialisé et aux normes CE (<http://www.tmsi.com/products/systems/item/mobita>), enregistré à la chambre de commerce en Hollande sous le numéro 20056730.

Au préalable un gommage de la peau, à l'endroit où sont posées les électrodes, était réalisé de façon à réduire l'impédance inter électrodes. La plaque contenant les 16 électrodes (Figure 40) était placée en sous ombilical. Chaque électrode a un diamètre de 4 mm et leurs centres sont espacés les uns des autres de 17,5 mm, afin de correspondre aux mêmes positions d'électrodes que la matrice standard (Figure 40). L'ensemble était maintenu sur la peau de la patiente grâce à un adhésif de type Opsite®.

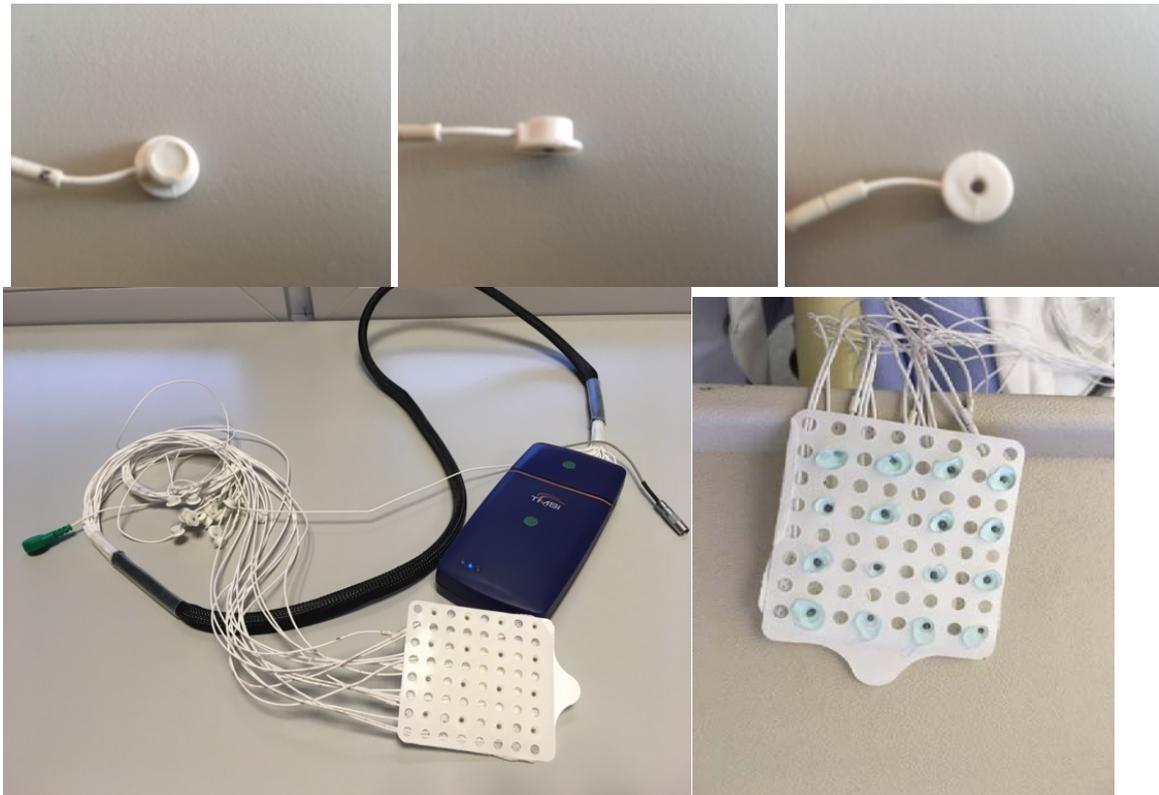


Figure 40 : Systèmes d'électrodes utilisées pour l'enregistrement de l'étude RACE et l'enregistreur Mobita®.

Ce système d'électrodes de surface, associé à une électrode de référence placée sur la hanche droite de la patiente, a permis l'enregistrement simultané de 16 voies recueillant l'activité électrique à différents endroits de l'utérus. La position de la plaque est légèrement

décalée à droite en raison de la dextrorotation physiologique de l'utérus à partir du cinquième mois de grossesse. La Figure 41 montre le placement précis la matrice standard (Figure 41 a) et de la matrice plate (Figure 41 c) sur l'abdomen de la patiente.

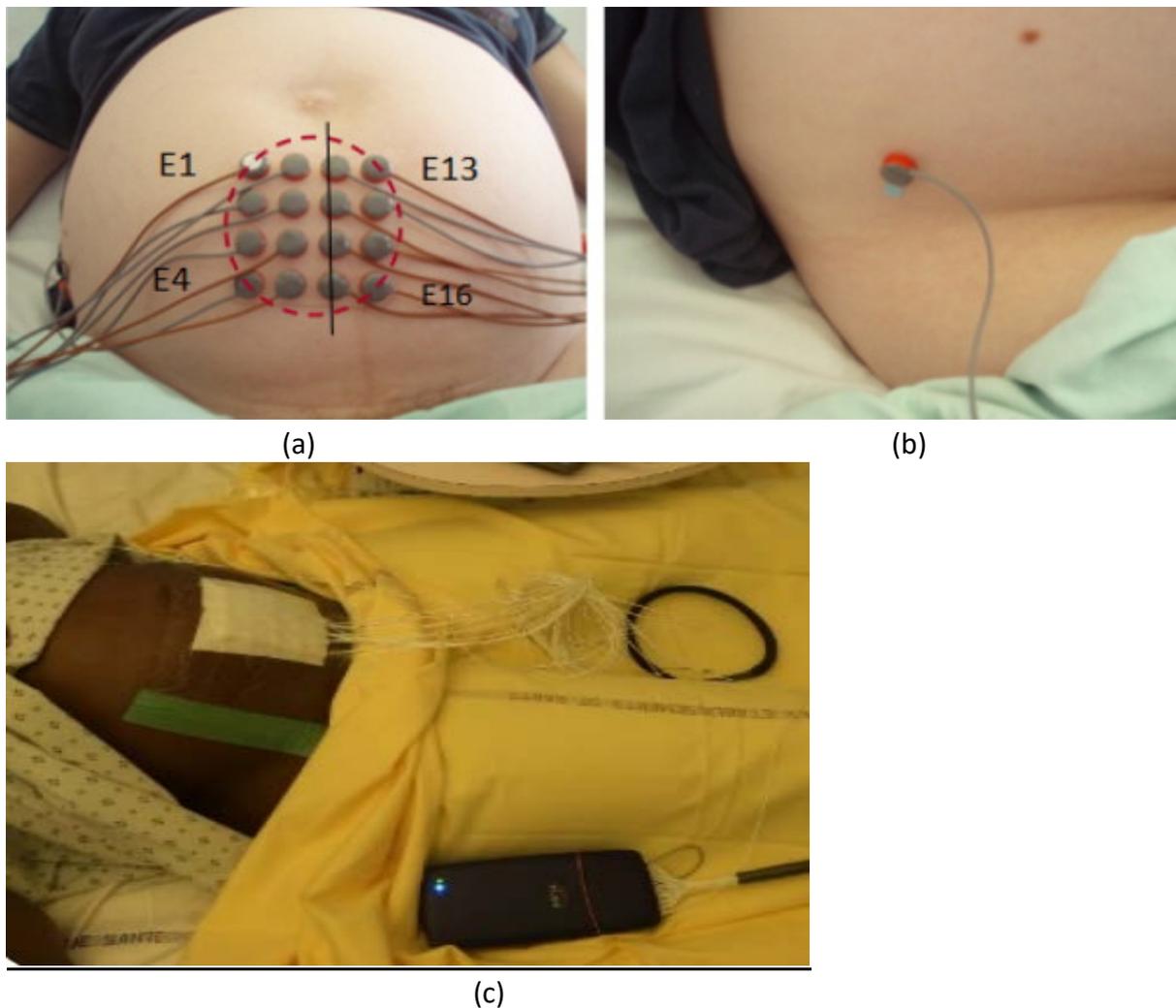


Figure 41 : Placement des 16 électrodes de recueil (a : matrice standard ; c : matrice plate) et de l'électrode de référence (b) sur la patiente

Les signaux enregistrés, numérisés à une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz puis transférés par wifi à l'ordinateur portable, ont été ensuite transmis à l'équipe de l'UTC pour analyse. Une base de données incluant les critères obstétricaux et les paramètres calculés sur l'EHG a été mise en place pour chaque patiente de l'étude.

Simultanément à cet enregistrement un tocographe était placé (Figure 42) pour l'analyse et l'interprétation des résultats.

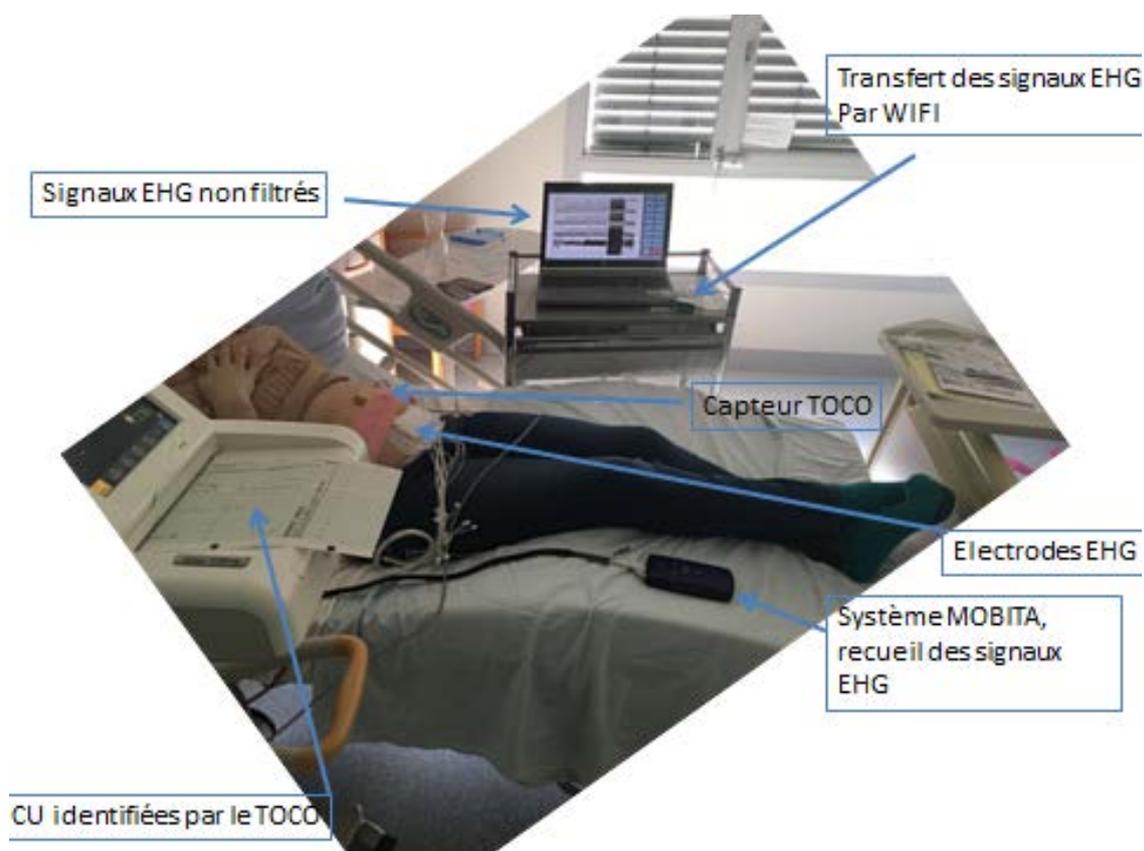


Figure 42 : Exemple de mise en place de l'équipement complet lors d'un enregistrement.

### 2.3.3.10. Analyse des signaux

La première étape du traitement a consisté à supprimer les 120 premières et dernières secondes de chaque enregistrement. En effet, ces instants sont souvent pollués par des artefacts liés à l'installation de la patiente ou à l'équipe médicale manipulant l'appareillage. Par la suite, les signaux EHG ont été filtrés dans le but de ne conserver que la bande fréquentielle comprise entre 0,2 et 3 Hz. Cette bande d'intérêt ayant été définie comme contenant le plus d'informations relatives à l'accouchement prématuré (149). Par la suite, les signaux bipolaires ont été calculés en soustrayant deux-à-deux les voies monopolaires dans le but d'éliminer le bruit de mode commun, de la même manière que pour l'étude précédente.

Dans un souci de rapidité de calcul, les signaux ont ensuite été ré-échantillonnés à 20 Hz. Enfin, la dernière étape est la segmentation manuelle des bouffées de contraction afin de labelliser les signaux. Ce traitement a été réalisé avec l'aide visuelle de la mesure tocodynamométrique synchronisée avec le signal EHG. Lors de chaque bouffée repérée sur le tocodynamomètre, la portion du signal EHG correspondante a été étiquetée comme contraction utérine Figure 43.

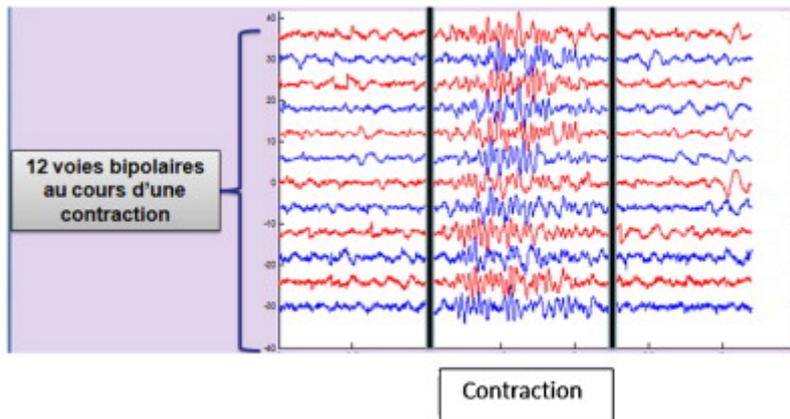


Figure 43 : Segmentation des signaux provenant de l'EMG utérin afin de ne conserver que la zone d'intérêt représentative d'une contraction.

Comme indiqué précédemment, un des deux paramètres principaux d'étude est l'analyse de DFA (Detrended Fluctuation Analysis), appliquée aux signaux EHG. En effet, il a été démontré qu'elle permettait d'évaluer l'excitabilité des signaux traités en caractérisant leur auto-affinité (i.e. que l'on pourrait également qualifier d'autocorrélation à distance et qui définit la capacité d'un signal à conserver ses caractéristiques statistiques quelle que soit l'échelle à laquelle on l'observe) (150). Moslem et al. ont démontré que cette notion d'excitabilité était d'autant plus importante à l'approche de l'accouchement. Toutefois, cette étude ayant été réalisée sur un effectif réduit, nous proposons ici de l'étendre à un plus large groupe de femmes présentant un risque d'accouchement prématuré.

Ainsi pour chaque bouffée de contraction repérée pour chaque enregistrement, une valeur de DFA est calculée sur chaque signal bipolaire (12 signaux /contraction) et sur chaque signal monopolaire (16 signaux/contraction). Enfin, la valeur du iDFA (Mono/Bipo) pour un enregistrement correspond à la moyenne des DFA calculés sur toute les voies (16 Mono/12 Bipo).

La même méthode d'analyse est utilisée pour le deuxième paramètre principal H2 qui évalue la synchronisation des signaux de l'enregistrement EHG. Nous avons montré dans un travail précédent (95) qu'il y avait une augmentation de la corrélation non linéaire des signaux EHG à l'approche de l'accouchement.

Nous avons également testé, suivant le même schéma d'analyse, d'autres paramètres choisis comme paramètres secondaires de l'étude. Suite aux résultats d'Alamedine (94), FW\_H2 est calculé uniquement sur les signaux bipolaires et Var En sur les signaux monopolaires.

### 2.3.3.11. Recueil des données médicales et obstétricales

Toutes les données médicales et obstétricales ont été recueillies auprès de la patiente directement ou au sein du logiciel hospitalier DX CARE® . Ces recueils ont été réalisés par l'équipe clinique investigatrice de l'étude limitant ainsi les biais et les erreurs.

L'enregistrement tocographique lié à l'enregistrement électromyographique était envoyé en format numérique à l'UTC après identification manuelle de chacune des contractions sur le tracé.

Chaque patiente a été suivie de son inclusion à son accouchement et toutes les données ont été conservées sur un journal de bord et saisies sur la base de données e-CRF (Case Report Form) dédiée à l'étude RACE.

Sur cette base de donnée e-CRF, chacune des 100 patientes possède son identifiant (Figure 44). Les données retraçant son éligibilité à l'étude, ses antécédents médicaux et obstétricaux, les données obstétricales au moment de l'enregistrement (Figure 45), les paramètres liés à l'enregistrement de l'électrohystérogramme (Figure 46), et les données liées à son accouchement ont été saisis par l'équipe de l'UTC et par celle du CHU Amiens Picardie. Cette base de données comprend aussi une page permettant de notifier les éventuels effets indésirables. Un exemple de l'ensemble des pages d'interface de cette base e-CRF RACE est présenté en Annexe 3.

Patient 01004 - (LF)  
Etude RACE - RACE - PI2016\_843\_0011

Initials Patient : LF  
Identifiant Patient : 01004

**Association entre l'analyse de l'ElectroHystérogramme (EHG) et le risque d'accouchement prématuré chez les femmes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré**

Promoteur	CHU AMIENS
Titre abrégé	RACE
Numéro ID-RCB	2016-A00663-48
Référence DRCI	PI2016_843_0011

**Contacts :**

Promoteur : CHU AMIENS	03.22.08.83.71
Coordonnateur : Dr Charles MUSZYNSKI	03.22.08.73.96
Chef de projet : M. Salah MATTOUG	03.22.08.83.85
Data Manager : M. PICARD Carl	03.22.08.83.89

Figure 44 : Page de garde du dossier patient sur le CRF RACE.

Sur cette page sont notés les différents contacts de l'étude et les numéros d'enregistrement. L'étude RACE est également enregistrée dans clinical trial sous le numéro NCT03144141 .

CHU AMIENS PICARDIE

Patient 01004 - (LF)  
Etude RACE - RACE - PI2016\_843\_0011

Action Créer Outils Navigation

Informations de signature de la page courante :  
Statut : Non signée  
Signataire : -  
Rôle : -  
Date : -  
Raison : -

D1004 - (LF)  
CRF 1  
Inclusion  
Nombre de suivi  
Suivi n°1  
5 - EXAMEN CLINIQUE / ENREGISTREMENT  
6 - PARAMETRES  
Accouchement  
Fin d'étude  
E/EIG

RACE

Initiales Patient : LF  
Identifiant Patient : 01004

### ENREGISTREMENT

Enregistrement réalisé	OUI	
Date d'enregistrement (jj/mm/aaaa)	15/09/2017	Heure d'enregistrement (HH:MM)
Durée de l'enregistrement (min)		40
Terme à l'enregistrement (SA + jours)		30 +2
Type d'électrode		HD
Contractions ressenties par la patiente		OUI
Si oui, contractions douloureuses :		OUI
RPM au moment de l'enregistrement		NON
Tocolyse		OUI
Si oui, type de tocolyse :		Adalat
Si autre, précisez :		
Délai entre le début de tocolyse et l'EHG :		Entre 0 et 6h
Délai entre enregistrement et l'accouchement (jours)		4.17

### EXAMEN CLINIQUE AU MOMENT DE L'ENREGISTREMENT

Examen clinique réalisé	OUI	
Date de l'examen (jj/mm/aaaa)	15/09/2017	Heure de l'examen (HH:MM)
Longueur fonctionnelle du col mesurée à l'échographie (mm)		12
Examen clinique du col :		
Longueur	Court	Ouverture
		2 doigts

Figure 45 : Données obstétricales et données de l'enregistrement EHG

CHU AMIENS PICARDIE

Patient 01006 - (DC)  
Etude RACE - RACE - PI2016\_843\_0011 - JOSEPHINE DAUCHET

Action Créer Outils Navigation

Informations de signature de la page courante :  
Statut : Non signée  
Signataire : -  
Rôle : -  
Date : -  
Raison : -

D1006 - (DC)  
CRF 1  
Inclusion  
Nombre de suivi  
Suivi n°1  
5 - EXAMEN CLINIQUE / ENREGISTREMENT  
6 - PARAMETRES  
Accouchement  
Fin d'étude  
E/EIG

RACE

Initiales Patient : DC  
Identifiant Patient : 01006

### PARAMETRES ENREGISTRES

Date d'enregistrement (jj/mm/aaaa)	26/09/2017	Heure d'enregistrement (HH:MM)	11:20
Nombre de contractions validées		22	

	Moyenne	Ecart Type	Minimum	Maximum	Médiane
DFA Mono	0.863	0.081	0.720	0.970	0.870
VarEn Mono	0.904	0.201	0.500	1.205	0.925
MPF Mono	0.555	0.147	0.351	0.765	0.546
H2 Mono	0.445	0.268	0.014	0.805	0.533
R2 Mono	0.549	0.367	-0.312	0.894	0.716
DFA Bipo	0.856	0.086	0.662	0.982	0.884
MPF Bipo	0.542	0.154	0.341	0.910	0.500
H2 Bipo	0.343	0.279	0.005	0.846	0.399
R2 Bipo	0.431	0.388	-0.190	0.915	0.610
FW_H2 Bipo	0.488	0.282	0.014	0.913	0.458
PeakFr	ND	ND	ND	ND	ND
Icoh_Strength	ND	ND	ND	ND	ND

Figure 46: e-CRF Données liées aux paramètres EHG

### 2.3.4. Résultats

Notre population d'étude comportait 100 patientes, l'inclusion s'est déroulée de septembre 2017 à novembre 2018. Nous avons dû exclure de notre population 16 patientes pour les raisons précisées Figure 47. Les analyses ont donc porté sur 84 patientes.

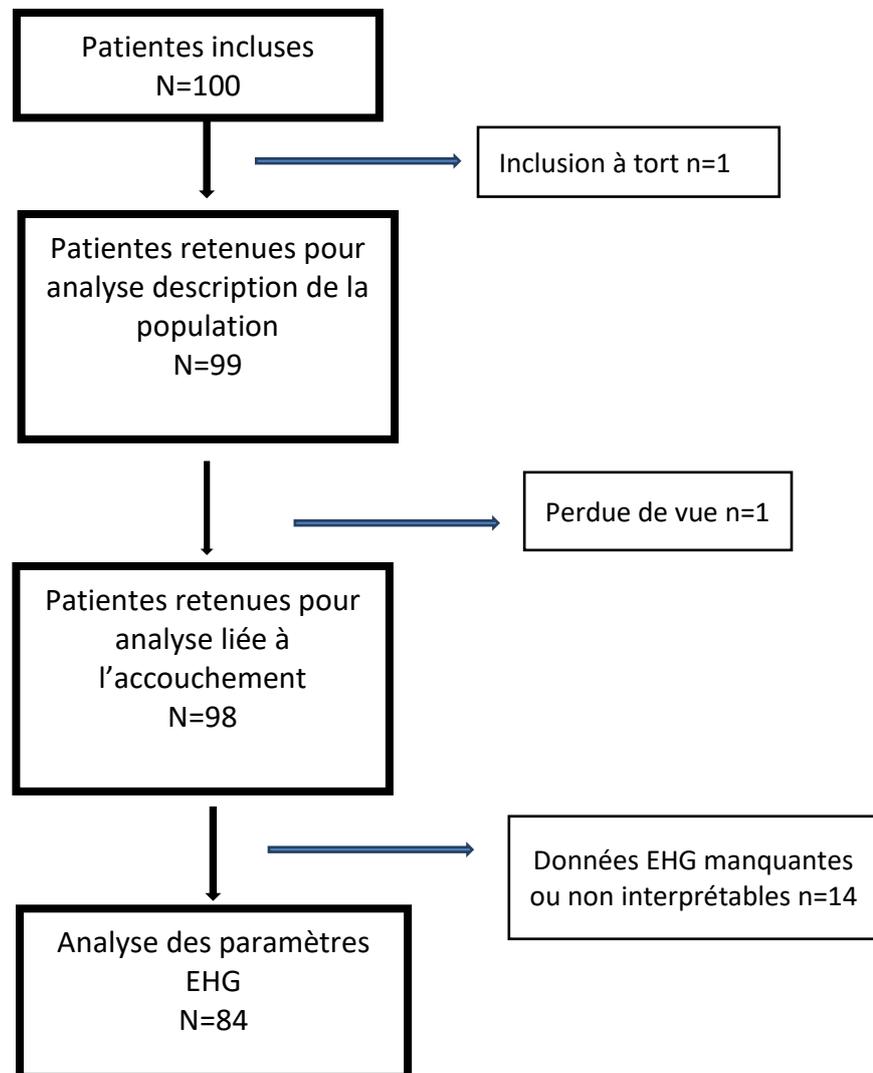


Figure 47 : Diagramme de flux RACE

### 2.3.4.1. Description de la population

Le Tableau 5 présente les valeurs quantitatives des données descriptives synthétiques concernant la population incluse.

Tableau 5 : Descriptif des variables quantitatives des patientes incluses dans Race n=99

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
Âge	27.76	5.16	18,00	41,00	27.00
IMC <sup>1</sup>	26.77	5.09	17.58	40.65	26.30
Gestité	2,78	2,42	1.00	14.00	2.00
Parité	0,97	1.27	0,00	6,00	1
LF <sup>2</sup>	21.89	9.79	4.00	40.00	20.00
CU <sup>3</sup>	5,63	5,13	0,00	22.00	4.00

<sup>1</sup>IMC : Indice de Masse Corporelle (Poids/Taille <sup>2</sup>)

<sup>2</sup> LF : Longueur Fonctionnelle du col utérin (mm), mesurée par échographie endovaginale

<sup>3</sup> CU : Nombre de Contractions Utérines validées lors de l'enregistrement

La répartition des variables qualitatives descriptives de la population est présentée Figure 48.

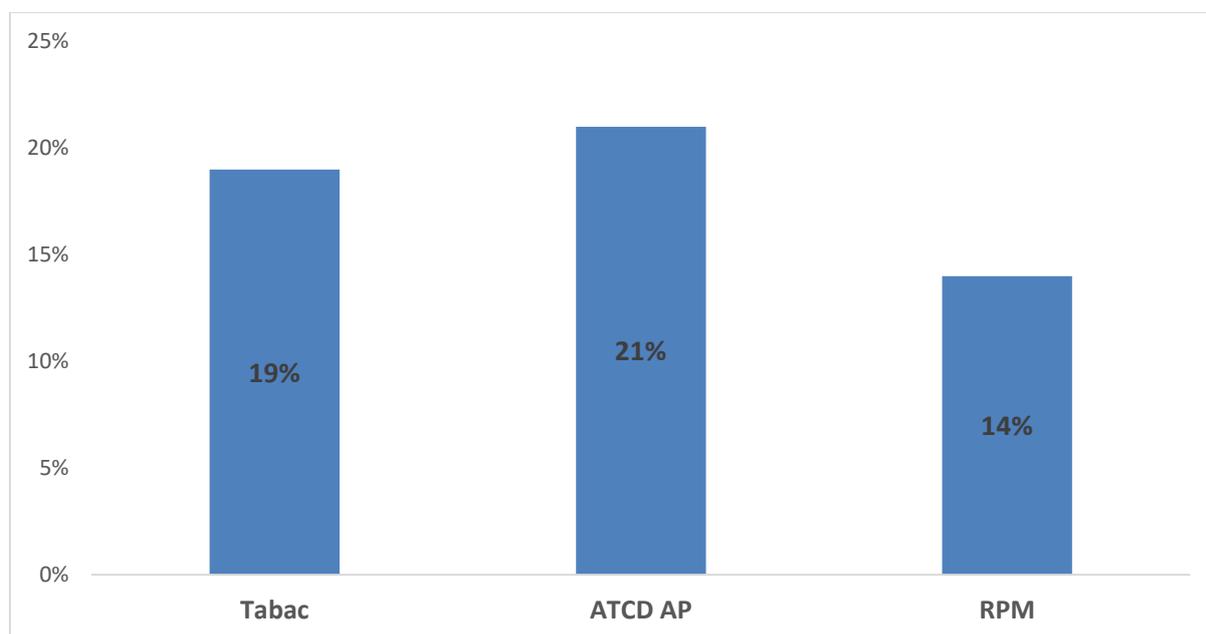


Figure 48 : Répartition sur la population incluse (n=99) des variables qualitatives

ATCD AP : Patiente présentant un antécédent d'accouchement prématuré (<37SA)

RPM : Patiente présentant lors de l'enregistrement une Rupture Prématuré des Membranes

La répartition des âges gestationnels à l'enregistrement c'est-à-dire au moment de l'inclusion dans l'étude est représentée Figure 49.

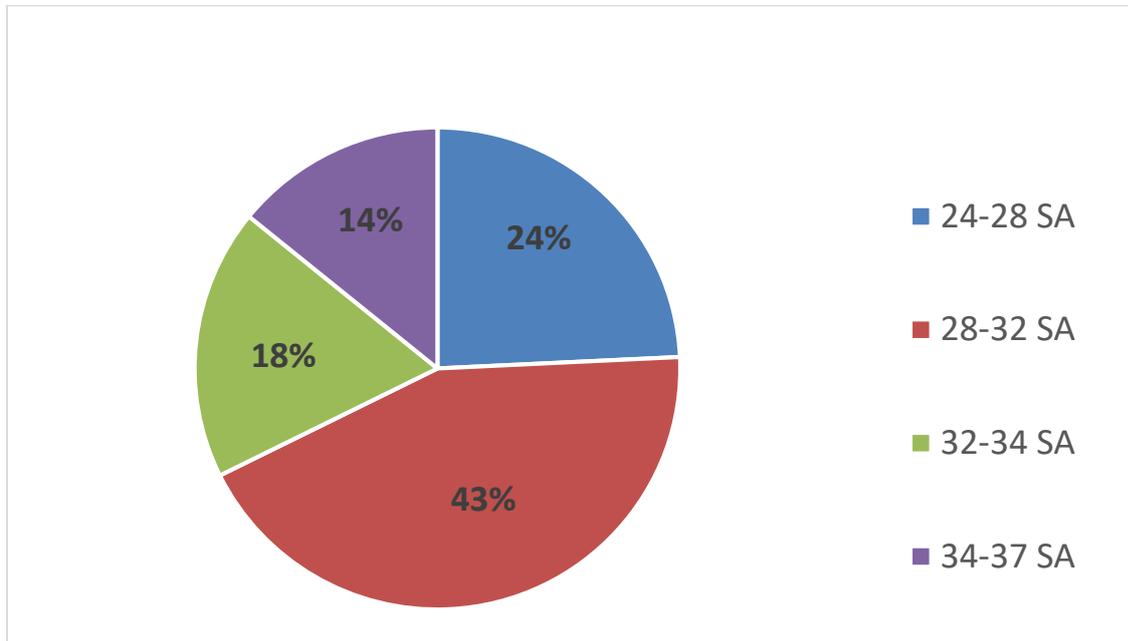


Figure 49 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel sur la population incluse (n=99)

#### 2.3.4.2. Résultats des paramètres EHG et de la longueur du col en fonction des études

##### 2.3.4.2.1. Prédiction d'accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement de l'EHG

Nous avons dans un premier temps cherché à savoir si les paramètres de l'EHG permettent de distinguer les femmes qui vont accoucher dans les 2 semaines après l'enregistrement, de celles qui vont accoucher plus tard. La répartition des délais entre l'enregistrement et l'accouchement est présentée Figure 50.

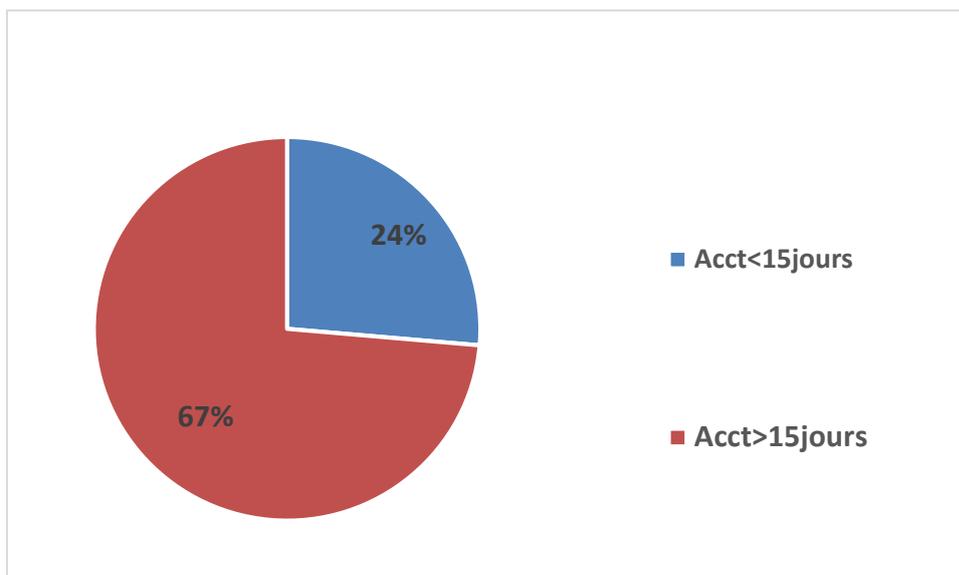


Figure 50 : Répartition des femmes (n=98) en fonction du délai entre l'enregistrement et l'accouchement

Les valeurs des paramètres extraits de l'EHG, pour les 84 femmes pour lesquelles il a été possible de traiter l'EHG, sont présentées pour les 2 classes au Tableau 6 (délai < 15j) et au Tableau 7 (délai > 15j). Nous avons également présenté, dans les Tableau 8 et Tableau 9, les valeurs pour la longueur fonctionnelle du col dans les groupes accouchement dans les 15 jours et accouchement à plus de 15 jours.

Tableau 6 : Paramètres EHG pour le groupe de patientes ayant accouché à moins de 15 jours de l'enregistrement (n=21)

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
iDFA Mono	0.57	0.22	0.19	1.14	0.59
iDFA Bipo	0.60	0.23	0.22	1.17	0.62
H2Mono	0.52	0.15	0.30	1.00	0.53
H2 Bipo	0.38	0.13	0.06	0.56	0.42
R2Mono	0.55	0.15	0.37	1.00	0.51
R2 Bipo	0.42	0.21	0.27	0.71	0.44
MPF Mono	0.61	0.18	0.34	1.05	0.54
MPF Bipo	0.55	0.11	0.34	0.78	0.57
FW H2 Bipo	0.48	0.14	0.13	0.67	0.53
VAR En Mono	0.90	0.18	0.48	1.17	0.94

Tableau 7 : Paramètres EHG pour le groupe de patientes ayant accouché à plus de 15 jours de l'enregistrement (n=63)

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
iDFA Mono	0.55	0.26	0.05	1.48	0.51
iDFA Bipo	0.58	0.27	0.24	1.49	0.53
H2Mono	0.62	0.18	0.31	1.00	0.58
H2 Bipo	0.29	0.17	0.01	0.80	0.30
R2Mono	0.60	0.14	0.36	1.00	0.57
R2 Bipo	0.31	0.20	-0.03	0.84	0.31
MPF Mono	0.69	0.24	0.31	1.24	0.61
MPF Bipo	0.63	0.18	0.32	1.01	0.60
FW H2 Bipo	0.40	0.17	0.06	0.76	0.42
VAR En Mono	0.93	0.17	0.52	1.35	0.91

Tableau 8: Longueur fonctionnelle du col dans le groupe accouchement dans les 15 jours (n=17)

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
LF (mm)	22.41	10.62	5.0	40.0	20.0

Tableau 9: Longueur fonctionnelle du col dans le groupe accouchement à plus de 15 jours de l'enregistrement (et donc de la mesure du col) (n=70)

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
LF (mm)	21,76	9,66	4,0	40,0	20,5

L'analyse statistique entre les moyennes des Tableau 6, Tableau 7 a permis de mettre en évidence des différences significatives des valeurs de certains paramètres EHG. Ceci est illustré Tableau 10. Aucune des variables liées à l'excitabilité n'est discriminante, alors que presque tous les paramètres reliés à la synchronisation de l'utérus ont un pouvoir prédictif.

Nous avons réalisé la même comparaison entre les Tableau 8 et Tableau 9 qui comparent les mesures du col entre les deux groupes d'accouchement. Le résultat de la comparaison statistique est présenté Tableau 11. Ce paramètre ne semble pas prédictif sur notre population, d'un accouchement à 15 jours.

Tableau 10 : Prédiction d'un accouchement dans les 15 jours suivant les paramètres de l'EHG

	VARIABLES D'EXCITABILITE			VARIABLES PROPAGATION SYNCHRONISATION			
	Acct>15jrs	Acct<15jrs	p	Acct>15jrs	Acct<15jrs	p	
	Moyenne	Moyenne		Moyenne	Moyenne		
Idfa mono	0,55	0,57	0,76	H2 mono	0,62	0,52	0,03*
Idfa bipo	0,58	0,6	0,82	H2 bipo	0,29	0,38	0,04*
VarEN mono	0,93	0,9	0,44	R2 mono	0,60	0,55	0,15
MPF mono	0,69	0,61	0,18	R2 bipo	0,31	0,42	0,05*
MPF bipo	0,63	0,55	0,06	FW H2 bipo	0,40	0,48	0,05*
	n=63	n=21			n=63	n=21	

Tableau 11 Comparaison des valeurs de Longueur Fonctionnelle du col (mm) suivant le délai de l'accouchement par rapport à l'enregistrement EHG

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane	p
Acct<15jrs	22.41	10.62	5.0	40.0	20.0	0,8
Acct>15jrs	21,76	9,66	4	40	20,5	

#### 2.3.4.2.2. Prédiction d'un accouchement prématuré ou non

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les résultats des paramètres EHG entre les groupes accouchement prématuré et accouchement non prématuré. Notons que sur notre population de femmes hospitalisées pour grossesse à risque, 42% ont accouché prématurément comme indiqué Figure 51.

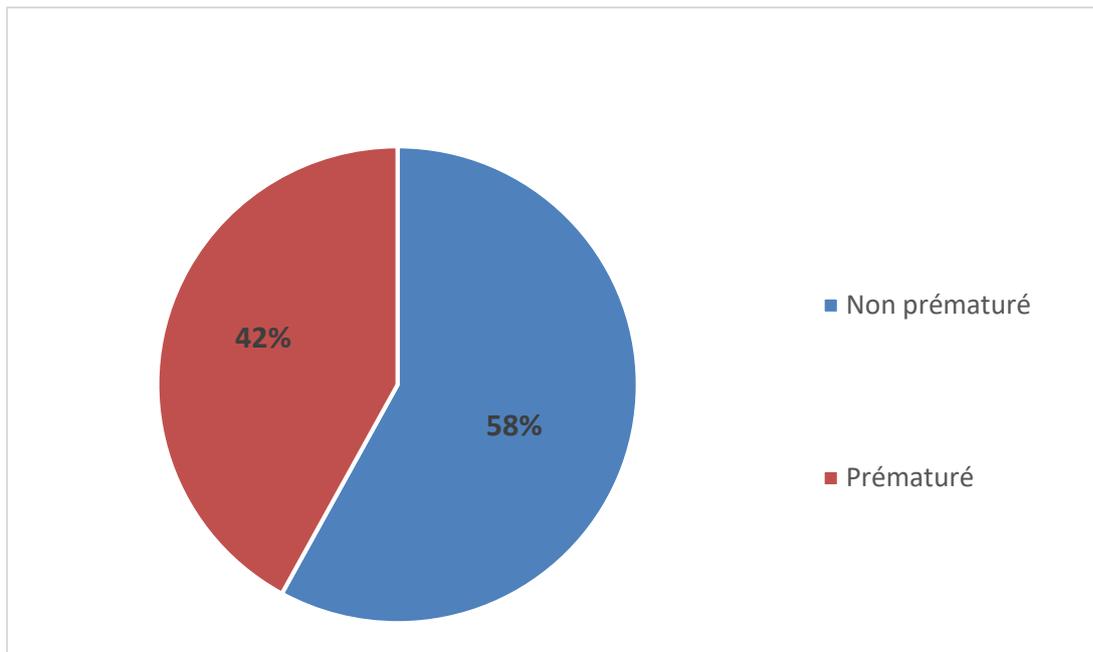


Figure 51 : Répartition des accouchements prématurés et non prématurés sur la population étudiée (n=98).

Les valeurs des paramètres extraits de l'EHG, pour les 84 femmes pour lesquelles il a été possible de traiter l'EHG, sont présentées pour les 2 classes au Tableau 12 : Paramètres EHG pour le groupe de patientes ayant accouché à terme (n=50) et au Tableau 13 : Paramètres EHG pour le groupe de patientes ayant accouché prématurément (n=34). Nous présentons également le résultat des mesures de col dans les deux groupes au Tableau 14 et au Tableau 15.

Tableau 12 : Paramètres EHG pour le groupe de patientes ayant accouché à terme (n=50)

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
iDFA Mono	0.55	0.26	0.05	1.48	0.47
iDFA Bipo	0.58	0.27	0.24	1.49	0.52
H2Mono	0.63	0.19	0.31	1.00	0.59
H2 Bipo	0.28	0.18	0.01	0.80	0.27
R2Mono	0.61	0.15	0.40	1.00	0.58
R2 Bipo	0.31	0.19	0.02	0.84	0.30
MPF Mono	0.70	0.24	0.33	1.24	0.63
MPF Bipo	0.64	0.18	0.32	1.01	0.60
FW H2 Bipo	0.38	0.18	0.06	0.76	0.40
VAR En Mono	0.93	0.16	0.62	1.35	0.91

Tableau 13 : Paramètres EHG pour le groupe de patientes ayant accouché prématurément (n=34)

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
iDFA Mono	0.58	0.23	0.19	1.14	0.60
iDFA Bipo	0.60	0.24	0.22	1.17	0.62
H2Mono	0.54	0.15	0.30	1.00	0.53
H2 Bipo	0.37	0.13	0.04	0.56	0.41
R2Mono	0.56	0.13	0.36	1.00	0.54
R2 Bipo	0.39	0.22	-0.27	0.71	0.43
MPF Mono	0.61	0.21	0.31	1.05	0.54
MPF Bipo	0.58	0.15	0.33	1.01	0.59
FW H2 Bipo	0.48	0.13	0.13	0.68	0.52
VAR En Mono	0.90	0.19	0.48	1.21	0.94

Tableau 14 : Mesure de la LF du col dans le groupe de patientes ayant accouché prématurément (n=32).

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
LF (mm)	20,28	11,02	5,0	40,0	17,5

Tableau 15 : Mesure de la LF du col dans le groupe de patientes n'ayant pas accouché prématurément (n=54).

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane
LF (mm)	23	8,96	4,0	40,0	21

L'analyse statistique a permis de mettre en évidence certaines différences significatives des paramètres EHG entre les groupes prématurés et non prématurés. Aucune des variables liées à l'excitabilité n'est discriminante, alors que presque tous les paramètres liés à la synchronisation ont un pouvoir discriminant (Tableau 16). De même nous présentons le résultat de la comparaison des mesures du col entre les deux groupes d'accouchement Tableau 17. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes avec la mesure de la longueur fonctionnelle du col.

Tableau 16 : Prédiction d'un accouchement prématuré suivant les paramètres de l'EHG

VARIABLES D'EXCITABILITE				VARIABLES PROPAGATION SYNCHRONISATION			
Terme Acct	Préma	Non Préma		Terme Acct	Préma	Non Préma	
	Moyenne	Moyenne	p		Moyenne	Moyenne	p
Idfa mono	0,58	0,55	0,50	H2 mono	0,54	0,63	0,04*
Idfa bipo	0,6	0,58	0,77	H2 bipo	0,37	0,28	0,01*
VarEN mono	0,9	0,93	0,46	R2 mono	0,56	0,61	0,12
MPF mono	0,61	0,7	0,10	R2 bipo	0,39	0,31	0,11
MPF bipo	0,58	0,64	0,11	FW H2 bipo	0,48	0,38	0,01*
	n=34	n=50			n=34	n=50	

Tableau 17 : Comparaison des valeurs de Longueur Fonctionnelle du col (mm) suivant le terme de l'accouchement, prématuré/Non prématuré

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	Médiane	p
Préma	20,28	11,02	5	40	17,5	0,21
Non préma	23	8,96	4	40	21	

### 2.3.4.3. Tests diagnostic et courbes ROC

Nous avons ensuite tracé les courbes ROC pour les paramètres ayant démontré une différence significative dans les deux études précédentes. Nous avons ensuite choisi de garder le seuil permettant d'obtenir le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité.

Les courbes ROC correspondant à chacun des paramètres sont présentées en Annexe 4 (Résultats statistiques Courbes ROC).

Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 18 pour la prédiction d'un accouchement dans les 15 jours après l'enregistrement et dans le Tableau 19 pour la prédiction d'un accouchement prématuré. Sont présentés dans ces tableaux : l'AUC (Area Under the Curve : surface sous la courbe ROC), l'Intervalle de Confiance à 95% de l'AUC (IC 95%), et, pour le meilleur compromis entre Sensibilité (Se) et Spécificité (Sp) : la valeur du seuil pour le paramètre considéré (Valeur), les Se et Sp ainsi que la VPP (valeur Prédicative Positive) et la VPN (valeur Prédicative Négative) associées.

Tableau 18 : Résultats de l'analyse par courbe ROC des paramètres discriminants pour la prédiction d'un accouchement dans les 15 jours après l'enregistrement de l'EHG

Paramètres EHG	AUC	IC 95%	Meilleur compromis				
			Valeur	Se	VPP	Sp	VPN
<b>H2 mono</b>	0,66	[0,53-0,79]	0,56	71%	36%	57%	86%
<b>H2 bipo</b>	0.67	[0.54 – 0.80]	0.33	71%	36%	57%	86%
<b>R2 bipo</b>	0.68	[0.55 – 0.81]	0.34	71%	38%	62%	87%

*AUC : Aire sous la courbe*

*IC. 95% : Intervalle de confiance à 95%*

*Se : Sensibilité*

*Sp : Spécificité*

*VPP : Valeur Prédicative Positive*

*VPN : Valeur Prédicative Négative*

Tableau 19 : Résultats de l'analyse par courbe ROC des paramètres discriminants pour la prédiction d'un accouchement prématuré (avant 37 SA)

Paramètres EHG	AUC	IC 95%	Meilleur compromis				
			Valeur	Se	VPP	Sp	VPN
<b>H2 mono</b>	0.63	[0.51–0.75]	0,56	67%	52%	60%	73%
<b>H2 bipo</b>	0.69	[0.57–0.81]	0,33	70%	55%	62%	76%
<b>FW_H2 bipo</b>	0.68	[0.56–0.80]	0,44	70%	53%	59%	74%

*AUC : Aire sous la courbe*

*IC. 95% : Intervalle de confiance à 95%*

*Se : Sensibilité*

*Sp : Spécificité*

*VPP : Valeur Prédicative Positive*

*VPN : Valeur Prédicative Négative*

### 3. Discussion

#### 3.1. Projet SAFE Pregnancy@home

##### 3.1.1. Etude des électrodes

Ma participation au projet SAFE Pregnancy@home s'est faite à plusieurs niveaux. Nous avons dans un premier temps étudié parmi les électrodes en notre possession les plus adaptées aux enregistrements EHG.

Deux éléments sont importants pour définir des électrodes idéales. D'une part les électrodes doivent pouvoir être utilisables simplement, de manière fiable et reproductible par l'équipe de cliniciens s'occupant de la femme enceinte. Les électrodes devraient pouvoir également être utilisables par la patiente elle-même dans l'hypothèse d'un suivi à domicile. Les électrodes doivent également pouvoir rester appliquées sur la peau de l'abdomen, malgré les mouvements de la patiente (même à domicile). C'est-à-dire que la bonne application des électrodes doit être permanente tout le long de l'enregistrement, quelle que soit sa durée. Dans le projet SAFE Pregnancy@home, une durée de pose des électrodes de plusieurs heures est prévue afin d'obtenir des enregistrements type holter EHG et permettre d'analyser les contractions sur une journée ou une nuit entière. D'autre part, le deuxième élément à prendre en compte est la qualité des signaux EHG recueillis. Il faut notamment que le rapport signal sur bruit soit le plus élevé possible afin de pouvoir obtenir une bonne qualité du signal EHG. En effet le signal EHG est un signal de faible voltage et donc particulièrement sensible au bruit. Des électrodes de diamètre de 8mm ont à ce jour donné des résultats satisfaisants et bien meilleurs que ceux obtenus avec les électrodes de diamètre plus petit (4 mm) en termes de qualité des signaux.

Durant mes différents essais d'enregistrement j'ai pu essayer trois types d'électrodes que nous avons décrites dans le chapitre « Test des différents types d'électrodes ». Au vu des différentes caractéristiques que nous avons détaillées, j'ai finalement retenu la matrice d'électrode plate pour les enregistrements EHG qui nous ont permis de réaliser les deux études cliniques présentées. Les électrodes de la matrice plate sont de petite taille et la cupule de mise en place du gel est peu creuse. Ceci a permis une pose du gel électrolyte facile sur les électrodes sans qu'il y ait de bulle d'air empêchant le recueil des signaux EHG. Les cupules des électrodes de la matrice classique sont à l'inverse creuses et donc sont plus difficiles à utiliser avec le gel électrolytique. A l'inverse, les électrodes de la matrice semi-souple sont directement intégrées à la plaque support et sont plus faciles à poser. Mais, pour cette dernière matrice, la position des électrodes est sensible à chaque mouvement de la plaque, eux-mêmes très sensibles aux mouvements de la patiente, même minimes. De ce fait il y avait régulièrement des ruptures de contact entre la plaque d'électrodes semi-souples et la peau de la patiente ce qui a rendu l'acquisition des signaux parfois aléatoires. Cette matrice a donc rapidement été rejetée.

Le choix entre la matrice d'électrode plate et la matrice classique s'est donc fait sur une facilité de pose au détriment de la qualité du signal. Comme nous l'avons montré précédemment, le rapport signal sur bruit est meilleur avec les électrodes de la matrice standard qu'avec celles de la matrice plate du fait principalement d'une surface d'électrodes plus importantes pour les électrodes standards. Cependant il nous a semblé préférable de privilégier, pour les études cliniques et notamment l'étude RACE, une pose compatible avec

le protocole clinique prévu. En effet une pose rapide des électrodes aux urgences était indispensable pour obtenir des signaux de contractions utérines avant l'instauration d'un traitement tocolytique. Malgré ces rapports signal/bruit très faibles, nous avons obtenu avec cette matrice plate, de bonnes performances dans la segmentation automatique des contractions, et des résultats prometteurs sur la prédiction des accouchements (dans les 15 jours ou prématuré).

Cette étape de test des différentes électrodes a été importante pour réfléchir, en collaboration avec l'entreprise hollandaise de bio ingénierie TMSi, aux caractéristiques que devront avoir les électrodes que nous pourrions utiliser à l'avenir pour un suivi à domicile. Nous avons orienté notre choix vers des électrodes de diamètre identique à celui des électrodes standard (8 mm), mais incorporées à une ceinture abdominale appliquée sur l'abdomen de la femme enceinte. Ces électrodes devront être des électrodes sèches c'est-à-dire n'ayant pas besoin de gel électrolytique pour le recueil des signaux (ou avec un gel intégré ou facile à positionner). La ceinture et l'absence de gel permettront une application simple et constante des électrodes sur la peau de la patiente, ainsi une utilisation sur plusieurs heures. Cette ceinture est en cours de développement et les premiers tests sont prévus dans les mois à venir. Les électrodes pourraient également être directement incorporées à un vêtement type collant/panty de grossesse comme représentée Figure 52.



Figure 52 : Electrodes incorporées au vêtement. Dans le projet SAFE Pregnancy@home, l'objectif fixé est de recueillir et d'analyser les signaux EHG à l'aide de 8 électrodes (seules 6 sont représentées ici).

## 3.2. Etude RACE

### 3.2.1. Biais et limites de l'étude

Le chiffre de 100 patientes à inclure avait été défini de manière théorique comme une étude préliminaire pour tester notre hypothèse principale : l'existence d'un lien entre la modification de paramètres EHG (propagation ou excitabilité) et la prédiction d'un

accouchement prématuré dans une population à risque. En effet il n'existe pas de données à notre connaissance dans la littérature nous permettant d'envisager précisément la bonne taille de la population en fonction des différents risques statistiques qui sont calculés au préalable en fonction de la pertinence des paramètres EHG dans la détection de l'AP.

La sélection des patientes à risque d'accouchement prématuré a été faite selon les habitudes du service. C'est un ensemble de données cliniques et / ou échographiques qui indiquent la nécessité d'une hospitalisation. La présence de contractions était un élément indispensable. La modification du col à l'examen clinique ou à l'échographie (raccourcissement) était le plus souvent associée, mais n'était pas une donnée indispensable à l'hospitalisation. Les patientes n'ont pas été randomisées en différents groupes puisqu'il n'y avait pas de comparaison de stratégie diagnostique. Le but de notre étude était bien, dans un premier temps, de rechercher l'existence d'un lien entre les paramètres EHG et le risque d'AP. L'inclusion des patientes se faisait la journée lorsque le médecin ou la sage-femme investigatrice étaient présents pour réaliser l'enregistrement. En effet l'enregistrement EHG devait se faire aux urgences avant ou au moment de l'introduction des tocolytiques. Il y a donc un biais de sélection des patientes par rapport au moment de l'inclusion (inclusion dans la journée). Cependant il ne nous semble pas que cela puisse modifier la nature des conclusions de nos résultats. Bien que le cycle nyctéméral puisse avoir un effet sur la parturition (151), il n'existe pas d'argument dans la littérature à notre connaissance indiquant que les mécanismes physiopathologiques de la MAP soient modifiés dans le nyctémère.

Un autre biais est l'administration du tocolytique au cours de l'enregistrement. Même si tout était fait pour réaliser l'enregistrement avant ou au moment de l'administration du tocolytique, il est arrivé que l'enregistrement ait lieu jusqu'à deux heures après son administration *per os* (pour 35 patientes sur les 100). Les inhibiteurs calciques jouent uniquement sur le flux calcique entrant dans la cellule. Ce flux calcique permet d'activer le mécanisme contractile mais a également une influence sur l'activité électrique de la cellule. Ce traitement a sans doute eu une répercussion sur les caractéristiques des signaux EHG, notamment sur les paramètres liées à l'excitabilité cellulaire. De même les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine peuvent avoir un rôle sur les récepteurs potassique par leur action sur les récepteurs à l'ocytocine (152). Ceci pourrait expliquer des résultats sous-estimés dans certains enregistrements sous atosiban, d'autant plus que ce médicament s'administre par voie parentérale (intra-veineuse, IV). Son délai d'action est donc plus rapide que pour une administration *per os*. Certains enregistrements auraient eu une excitabilité diminuée du fait de l'administration de l'atosiban, en effet, sur les 35 patientes enregistrées après traitement par tocolytique, 34 avaient reçu de l'atosiban en IV.

### 3.2.2. Population de l'étude

La population de l'étude est composée de patientes à risque d'accouchement prématuré. Par ailleurs la majorité des enregistrements (86%) a été réalisé avant 34 SA dont 67% avant 32SA.

Notre population était donc représentative et sélectionnée pour répondre aux besoins de l'étude.

Notre population initiale comportait 100 patientes.

- 1 patiente a été incluse à tort car elle présentait une pathologie hypertensive associée à sa MAP, ce qui était un critère d'exclusion.

- 1 patiente a été perdue de vue après son inclusion : l'accouchement n'a pas pu être tracé, cependant son enregistrement EHG a bien été effectué.

- 3 accouchements ont été provoqués par les équipes obstétricales pour des raisons médicales liées à la mère ou l'enfant. Ces déclenchements ont eu lieu après 37 SA (accouchement à terme) et après les 14 jours suivant l'enregistrement EHG. Ces patientes ont donc été conservées pour l'analyse des résultats car cela ne représentait pas de biais pour l'interprétation des résultats.

### 3.2.3. Les paramètres de corrélation des signaux EHG sont des paramètres intéressants pour prédire l'accouchement prématuré.

Notre étude RACE retrouve un caractère prédictif des différents paramètres EHG évaluant la corrélation des signaux EHG, notamment lors de l'analyse des signaux bipolaires. Notons qu'à la fois les paramètres évaluant la corrélation linéaire (R2) et la corrélation non linéaire (H2) évoluent positivement avec le risque d'accouchement dans les 15 jours ou avec le risque de prématurité. Une corrélation linéaire ou non linéaire augmentée est à plus fort risque d'accouchement. Parmi les différents paramètres testés, celui qui a la meilleure aire sous la courbe est le paramètre H2 bipolaire qui évalue donc la corrélation non linéaire entre les signaux EHG. Dans une précédente étude que nous avons réalisée avec un protocole expérimental d'acquisition des signaux proche de celui utilisé pour l'étude RACE, nous avons montré que H2 était un bon candidat pour étudier la proximité de l'accouchement (95). En effet, nous avons alors étudié de façon longitudinale l'évolution de ce paramètre chez 5 femmes enceintes depuis 5 mois de grossesse jusqu'à leur accouchement à terme. Dans la majorité des cas le paramètre H2 augmentait à l'approche de l'accouchement. Cependant le nombre de patientes était très limité et il n'y avait aucune analyse de la prédiction d'un accouchement prématuré. De plus, ces patientes étaient des patientes présentant des grossesses normales, pas des patientes à risque.

Pour que l'utérus se contracte de manière à provoquer l'accouchement (contractions de travail), il faut que l'ensemble de l'utérus se contracte de manière coordonnée. Les mécanismes qui coordonnent au niveau de l'organe cette contraction sont controversés (98) Cependant il est clair que la possibilité de propagation de l'activité électrique de cellules à cellules est un mécanisme indispensable pour diffuser l'activité contractile et donc recruter

plusieurs zones du myomètre qui contracteront de manière coordonnée. Garfield et al. ont à ce sujet bien décrit la régulation positive de l'expression des protéines associées à la contraction à l'approche de la parturition et notamment celles des connexines 43 rentrant dans la composition des GAP junctions (153). Tout au long de la grossesse, la progestérone favorise la quiescence de l'utérus, c'est-à-dire son maintien dans un état qui s'oppose à la contraction. En effet, cette hormone agit comme élément suppresseur de l'expression de gènes qui favorisent la contraction utérine et la parturition. La progestérone module par exemple l'expression du gène codant pour les connexines 43 (Cx 43) formant les GAP junctions (154). A l'approche de la parturition, la baisse d'activité de la progestérone va entraîner une transcription plus importante des GAP junctions et donc une meilleure conductivité du signal électrique au sein du myomètre. Notons que les œstrogènes, dont l'activité augmente à l'approche de l'accouchement, ont un rôle positif sur la transcription des connexines 43 renforçant aussi la synthèse de Gap junctions (154). C'est par ces mécanismes physiologiques que l'on peut expliquer nos résultats. En effet l'augmentation de la corrélation des signaux peut être la conséquence d'une propagation locale augmentée à l'approche de l'accouchement. Nos électrodes sont placées en regard du segment inférieur et couvrent une surface relativement faible de l'utérus. Ceci est important à noter car la coordination de la contraction de l'ensemble du myomètre ne peut pas être expliquée uniquement par une diffusion électrique à l'ensemble de l'utérus (73). Le temps pour recruter l'ensemble du myomètre uniquement par diffusion électrique serait trop long pour obtenir une contraction de travail. En revanche la propagation de l'activité électrique est un mécanisme important pour faire contracter un ensemble de myocytes sur une portion limitée de l'utérus, de l'ordre de quelques centimètres, c'est-à-dire sur une surface un peu près équivalente à notre surface de plaque d'électrodes (66). Pour comprendre la contraction de l'ensemble du myomètre, Young et al. proposent un modèle qui tient compte d'un double mécanisme : électrique et de mécano-transduction (70). Plusieurs parties du myomètre vont se contracter en premier. Ces contractions localisées vont augmenter la pression intra-utérine ce qui va permettre une augmentation de la tension du mur utérin. Ceci aura pour conséquence d'initier la contraction d'autres régions de l'utérus par un mécanisme de mécano-transduction décrit par Young et Barendse sous le terme de réponse myogénique myométriale (74).

Un autre élément est à souligner pour tenter d'expliquer nos résultats. La mise en place des connexines 43 est un mécanisme lié à la transcription de l'ADN et donc à un phénomène de plusieurs jours. En effet les mécanismes de régulation des gènes sont des mécanismes qui ne sont pas de courte durée d'action et qui nécessitent un certain temps avant de produire un effet. Ceci pourrait expliquer que l'augmentation de corrélation des signaux soit progressive sur plusieurs jours et donc enregistrable par l'analyse des signaux EHG avant la mise en travail. En effet pour que nous puissions détecter plusieurs jours avant la mise en travail un facteur prédictif d'accouchement, il faut que ce facteurs se modifie sur une période de quelques jours. Ce qui semble donc être le cas pour les facteurs de corrélation des signaux électriques.

En ce qui concerne les deux méthodes d'évaluation de la corrélation, linéaire (R2) et non linéaire (H2), quand ces deux paramètres sont calculés sur les signaux bipolaires, il existe un

biais si le calcul est fait sur deux voies adjacentes qui partagent une électrode. Nous avons évité ce biais en calculant les signaux bipolaires verticaux, et en calculant H2 et R2 sur des voies horizontalement adjacentes. On peut constater que H2 et R2 se comportent à peu près de la même manière, avec une supériorité de la corrélation non linéaire dans les deux tests (accouchement <15 j, accouchement prématuré). Ceci peut s'expliquer par le fait que H2 permet aussi d'estimer le couplage dans le cas de corrélation linéaire entre deux signaux. Donc, si un changement de corrélation linéaire existe, il sera détecté aussi bien par R2 que par H2. Par contre, H2 permet aussi de quantifier un couplage non linéaire, et apporte donc des informations plus précises que R2 dans le cas de modifications du couplage non linéaire. Sa supériorité dans le diagnostic par rapport à R2 peut laisser penser que le couplage entre deux signaux EHG n'est pas un couplage linéaire, et donc n'est pas lié à la seule présence de Gap Junctions, diffusion électrique, comme présenté par Young (70).

### 3.2.4. Pourquoi l'excitabilité ne ressort pas ou peu

La première hypothèse que nous avons voulu tester est le fait que les paramètres d'excitabilité des signaux électriques seraient prédictifs d'un accouchement proche ou prématuré. En effet, les dépolarisations et repolarisations rythmiques et rapprochées de la membrane des myocytes utérins se traduisent par des bouffées électriques de hautes fréquences. Or cette excitabilité a été associée à différentes paramètres de la contraction : l'amplitude, la fréquence et la durée de la contraction, ainsi que notamment à la fréquence et à la durée des bouffées électriques (155,156).

Le calcium est l'ion clef dans l'initiation de la contraction et l'activation des canaux calciques voltage dépendants sur la membrane des myocytes permet l'entrée du calcium dans le milieu intracellulaire, qui active alors la machine contractile. Ces canaux calciques sont activés par la dépolarisation de la membrane plasmique et sont inactivés lors de la repolarisation de la membrane. Ferreira et al. (152) ont analysé des tissus de myomètre provenant de segment inférieur d'utérus à terme mais non en travail, obtenus lors de césariennes programmées. Ils montrent de manière très intéressante un nouveau mécanisme d'action possible de l'ocytocine par le biais de l'inactivation de canaux membranaires potassiques induisant alors une dépolarisation membranaire du myocyte. Ceci va dans le sens d'une augmentation de l'excitabilité cellulaire au moment de contraction de travail. Au repos, l'équilibre du potentiel membranaire (potentiel de repos) est obtenu grâce à l'ouverture des canaux sodiques et potassiques. Les canaux calciques voltage dépendants (VDCC) sont fermés (Figure 60). Cette figure résume le modèle proposé par Ferreira et al. pour l'action de l'ocytocine. L'utérus augmente sa concentration intracellulaire de calcium lors de la contraction, en augmentant l'excitabilité membranaire et donc la génération des potentiels d'action par régulation des différents canaux membranaires ioniques potassium, sodium et ions chlorures. Il semble que la régulation de l'excitabilité soit cependant principalement due à la régulation des canaux potassiques membranaires. Pour maintenir l'état quiescent du myomètre pendant la grossesse, les

canaux potassiques sont actifs permettant une hyperpolarisation membranaire afin de maintenir un potentiel membranaire de repos assez bas. En revanche à l'approche de l'accouchement le myomètre augmente sa dépolarisation approchant du seuil de dépolarisation générant le potentiel d'action (157). Certains auteurs attribueraient ce phénomène à une inactivation des canaux potassiques membranaires, secondaire aux changements hormonaux à l'approche de l'accouchement comme l'ont détaillé Brainard et al. (158)

Ces inactivations de canaux ne sont pas des inactivations de transcriptions de gènes. Il est donc possible que cette inactivation se fasse juste avant la mise en travail rendant difficile sa détection plusieurs jours avant l'accouchement. C'est peut-être une explication pour comprendre le fait que l'analyse des paramètres d'excitabilité des signaux EHG ne permet pas de prédire plusieurs jours à l'avance la mise en travail. En d'autres termes ce seraient au moment du début de travail que l'excitabilité de l'utérus augmenterait rapidement.

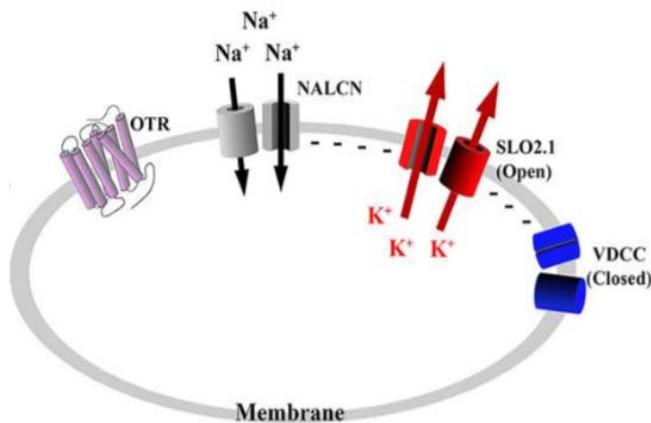


Figure 53 : Au repos l'équilibre du potentiel membranaire de repos est obtenu grâce à l'ouverture des canaux sodique et potassique. Les canaux calcique voltage dépendant (VDCC) sont fermés. D'après Ferreira et al.

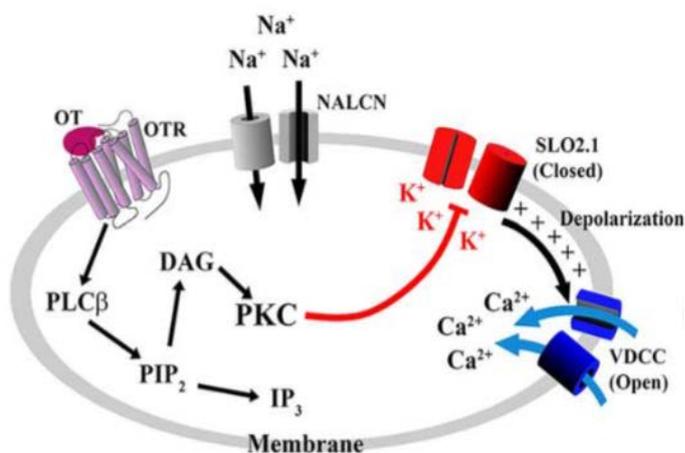


Figure 54 : L'activation du récepteur à l'ocytocine (OTR) par l'ocytocine (OT) inhibe le canal potassique (SLO2.1) ce qui provoque la dépolarisation membranaire et la génération d'un potentiel d'action.

Une deuxième hypothèse est l'effet de l'atosiban que nous avons évoqué précédemment. Son action sur l'excitabilité cellulaire pourrait modifier les caractéristiques des EHG des patientes à risque de MAP, d'autant que ce médicament est souvent prescrit dans les MAP jugées sévères par l'équipe médicale. Ajoutons aussi que nous étions en rupture d'adalate (inhibiteur calcique) et c'est l'administration systématique d'atosiban qui a été décidée dans le service pendant une durée de 3 mois environ sur les 14 mois d'inclusion. Ces différents éléments pourraient expliquer les résultats non significatifs retrouvés sur les paramètres d'excitabilité extraits de l'EHG dans la prédiction de l'accouchement.

Une autre hypothèse est que les paramètres d'excitabilité choisis iDFA n'était pas le plus pertinent pour prédire cette évolution de l'excitabilité. Parmi les autres paramètres, MPF est le seul à être proche de la limite de significativité. Une évolution du contenu fréquentiel de l'EHG vers les hautes fréquences, entre des contractions de grossesse et des contractions d'accouchement, est la seule conclusion qui a été retrouvée quelles que soient les espèces, et dans la grande majorité des études sur la femme. Ce contenu fréquentiel de l'EHG est directement lié à la fréquence d'apparition des potentiels d'action dans une bouffée d'activité électrique, qui elle-même dépend de l'ocytocine (159). Le lien entre la DFA et les phénomènes physiologiques sous-jacents est beaucoup moins évident. Ce paramètre représente la non-prédictibilité et donc la complexité du signal. Il serait donc une conséquence de l'excitabilité cellulaire (qui évolue juste avant l'accouchement), mais aussi une conséquence du phénomène de mécanotransduction. En effet, plus le nombre de cellules activées simultanément par ce phénomène de synchronisation à distance sera élevé, plus la sommation de leurs activités résultera en un signal non prédictible.

### 3.2.5. Échographie du col

La définition dans la littérature d'un col court est variable, le plus généralement le seuil retenu varie entre 15 et 25 mm.

Dans notre étude, la moyenne de la longueur du col des patientes incluses est courte, égale à 21 mm. Le taux de prématurité global est de 48%. Notre population est donc bien à risque d'accouchement prématuré car ce taux est supérieur à la moyenne nationale, autour de 7 %. Cependant plus de la moitié de notre population hospitalisée et traitée n'accouchera pas prématurément. Cela paraît être en concordance avec certains résultats de la littérature qui indiquent que la mesure de la longueur cervicale permet de sélectionner un groupe de patiente à risque d'accouchement prématuré dans une population symptomatique lorsque le col est raccourci (160,161). Toutefois, dans notre population d'étude, la mesure de la longueur du col ne ressort pas de façon significative comme un élément indépendant permettant de prédire l'accouchement dans les 15 jours ou l'accouchement prématuré. Cette constatation doit être prise avec prudence car l'objectif principal n'était pas de tester la pertinence de cet examen dans la prédiction de l'accouchement prématuré et l'étude n'a pas été construite en ce sens. Cependant ces constatations montrent la difficulté à prédire l'accouchement. Une étude comparant trois stratégies diagnostiques nous sembleraient

intéressante pour clarifier ce point : EHG seul, Echographie du col seul et EHG + Echographie du col couplées.

### 3.2.6. Perspectives

L'étude RACE montre que certains paramètres EHG permettent de préciser une population à risque d'accouchement dans les 15 jours ou d'accouchement prématuré dans une population de femmes à risque. Ceci nous semble être intéressant autant d'un point de vue physiopathologique que d'un point de vue clinique. D'un point de vue physiopathologique, les résultats retrouvés vont dans le sens d'une modification de l'activité électrique de l'utérus à l'approche de l'accouchement. Ceci est en concordance avec les différents modèles et données sur la propagation de l'activité électrique qui augmente à l'approche de la parturition. D'un point de vue clinique, nos résultats permettent d'envisager l'utilisation de l'enregistrement de l'EHG en pratique médicale courante. Dans un premier temps l'utilisation permettrait de sélectionner de manière plus performante le groupe de patientes à risque d'accouchement prématuré qui nécessiterait une hospitalisation et un traitement. Dans cette hypothèse d'autres études de plus grandes envergures doivent être menées pour préciser la place de l'EHG dans cette surveillance. L'EHG peut-il remplacer l'échographie du col ou vient-il en complément de cette technique ? Cette question a son importance surtout si l'on envisage l'utilisation de l'EHG en ambulatoire, ce qui rendrait plus difficile l'utilisation de l'échographie du col. L'autre défi qui se pose à nous est celui de la réduction du taux de prématurité par l'amélioration des pratiques thérapeutiques. Au vu de l'importance et de la complexité des mécanismes sous-jacents à la mise en travail, plusieurs pistes doivent/peuvent être explorées. Notons que la plupart des tocolytiques n'ont pas été développés en premier lieu dans l'indication de traitement de la MAP. Notamment en ce qui concerne les inhibiteurs calciques et les B2 mimétiques qui entraînent de ce fait des effets « secondaires » au niveau vasculaire et cardiaque. En s'inspirant justement des avancées thérapeutiques en cardiologie, ne pourrait-on pas imaginer une utilisation thérapeutique des phénomènes électriques sous-jacents aux phénomènes contractiles ? Les défibrillateurs implantables sont utilisés pour diagnostiquer et traiter dans le même temps certains troubles du rythme cardiaque par envoi d'un courant électrique. Il y a peut-être là une piste thérapeutique à explorer pour stopper une activité électrique trop précoce pouvant entraîner un accouchement prématuré.

## IV. CONCLUSION

L'application de l'enregistrement et de l'analyse des signaux électriques utérins des femmes enceintes semble être un outil prometteur pour la détection du risque d'accouchement prématuré.

Dans l'étude SAFE Pregnancy@home notre participation était principalement centrée sur le test des différentes électrodes d'enregistrement. Ces électrodes sont un des points clés de l'application de l'EHG en pratique clinique obstétricale. Il nous faut bien entendu utiliser des électrodes performantes en termes de qualité de recueil des signaux. Ceci est important pour les analyses ultérieures que ce soit pour la détection automatisée des contractions utérines ou pour la prédiction de l'accouchement prématuré. L'autre élément capital pour ces électrodes est la simplicité de pose et la bonne tenue des électrodes sur la paroi abdominale maternelle. En effet ces électrodes étant destinées dans le projet SAFE Pregnancy@home à une utilisation ambulatoire à domicile, leur application doit répondre à deux exigences : d'une part une pose par la patiente seule et d'autre part un bon maintien malgré des mouvements liés au contexte ambulatoire. C'est pour cela que nous avons proposé un système d'électrodes incorporées au vêtement maternel, suite aux différents tests d'électrodes que nous avons réalisés.

Dans l'étude sur la détection automatique des contractions utérines nous avons montré la faisabilité de ce type de détection par l'enregistrement EHG. Nous devons poursuivre les analyses pour fiabiliser la détection et limiter au maximum le nombre de fausses détection liées notamment aux mouvements fœtaux. Ce dispositif de détection étant destiné au suivi ambulatoire, il faudra intégrer dans notre étude l'aspect de mouvement de la mère dans nos analyses. C'est pour cette raison que nous avons commencé à tester un système d'enregistrement incorporant un capteur de mouvement (accéléromètre) dans les trois dimensions de l'espace qui permettra probablement de limiter les conséquences de ces mouvements maternels sur la qualité de la détection automatisée des contractions.

Dans l'essai RACE nous avons démontré que certains paramètres EHG - principalement ceux liés à la synchronisation/propagation de l'activité électrique - étaient prédictifs d'un accouchement dans les quinze jours suivant l'enregistrement ou d'un accouchement prématuré. Notre étude est la première portant sur un nombre élevé de paramètres électriques dans une analyse prospective de femmes enceintes à risque. Ces résultats préliminaires doivent être confirmés par une étude de plus grande taille que nous envisageons multicentrique. Il faudra également préciser l'utilisation de l'EHG par rapport à la mesure de la longueur fonctionnelle du col par échographie. Est-ce qu'il y a supériorité de l'un ou l'autre des tests ? Ces tests doivent-ils être utilisés en complémentarité ? Il nous faut également améliorer les valeurs de sensibilité et de spécificité de l'analyse EHG sur le risque

d'accouchement en construisant des algorithmes utilisant plusieurs des paramètres électriques testés.

Ce travail de thèse a été très enrichissant pour ma pratique professionnelle et dans les liens humains que j'ai tissés. Une des conclusions que je tire de ces quatre années de travail est la nécessité de tisser des liens étroits entre cliniciens et scientifiques pour avancer dans la recherche médicale au sens large. Le raisonnement médical et scientifique que j'ai pu acquérir ces dernières années me sont très utiles à la fois dans les projets de recherche auxquels je participe aujourd'hui, mais également dans mes activités cliniques et d'enseignements.

Je souhaiterais terminer l'écriture de ce manuscrit en saluant chaleureusement mes deux directeurs de thèses. Madame Catherine Marque m'a suivi tout au long de ces dix dernières années depuis la réalisation d'un master 2 dans son unité de recherche. Elle a été la principale responsable de ma formation scientifique et j'espère être à la hauteur de la grande rigueur intellectuelle enseignée. Monsieur Jean Gondry m'a, quant à lui, transmis un savoir clinique important et nous partageons les valeurs d'humanisme essentielles à la pratique médicale du 21<sup>ème</sup> siècle.

## V. BIBLIOGRAPHIE

1. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* mai 2005;105(5 Pt 1):1084-91.
2. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Périnatales 1 la C nationale des EN. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. /data/revues/03682315/v41i2/S0368231511003309/ [Internet]. 31 mars 2012 [cité 5 déc 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/703520>
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.* 5 janv 2008;371(9606):75-84.
4. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 15 août 2014;345(6198):760-5.
5. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* juill 2001;15 Suppl 2:41-56.
6. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* févr 2012;17(1):12-9.
7. Han CS, Schatz F, Lockwood CJ. Abruption-associated prematurity. *Clin Perinatol.* sept 2011;38(3):407-21.
8. Jakobsen TR, Clausen FB, Rode L, Dziegiel MH, Tabor A. High levels of fetal DNA are associated with increased risk of spontaneous preterm delivery. *Prenat Diagn.* sept 2012;32(9):840-5.
9. Reichmann JP. Home uterine activity monitoring: the role of medical evidence. *Obstet Gynecol.* août 2008;112(2 Pt 1):325-7.
10. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol.* oct 2009;33(5):317-24.
11. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2013;208(2):122.e1-6.
12. Balu RB, Savitz DA, Ananth CV, Hartmann KE, Miller WC, Thorp JM, et al. Bacterial vaginosis, vaginal fluid neutrophil defensins, and preterm birth. *Obstet Gynecol.* mai 2003;101(5 Pt 1):862-8.

13. Kekki M, Kurki T, Kärkkäinen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juin 2001;80(6):546-51.
14. Lembet A, Eroglu D, Ergin T, Kuscu E, Zeyneloglu H, Batioglu S, et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* août 2002;81(8):706-12.
15. Rutanen EM. Insulin-like growth factors in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 2000;12(3):163-8.
16. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and phIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis: Prediction of preterm delivery using PAMG-1, fFN and phIGFBP-1 tests. *Ultrasound Obstet Gynecol.* oct 2018;52(4):442-51.
17. Vogel I, Glavind-Kristensen M, Thorsen P, Armbruster FP, Uldbjerg N. S-relaxin as a predictor of preterm delivery in women with symptoms of preterm labour. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* sept 2002;109(9):977-82.
18. Coleman MA, France JT, Schellenberg JC, Ananiev V, Townend K, Keelan JA, et al. Corticotropin-releasing hormone, corticotropin-releasing hormone-binding protein, and activin A in maternal serum: prediction of preterm delivery and response to glucocorticoids in women with symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2000;183(3):643-8.
19. McGarrigle HH, Lachelin GC. Increasing saliva (free) oestriol to progesterone ratio in late pregnancy: a role for oestriol in initiating spontaneous labour in man? *Br Med J Clin Res Ed.* 25 août 1984;289(6443):457-9.
20. Hedriana HL, Munro CJ, Eby-Wilkens EM, Lasley BL. Changes in rates of salivary estriol increases before parturition at term. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2001;184(2):123-30.
21. Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1999;180(1 Pt 3):S214-218.
22. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* oct 2000;96(4):490-7.
23. Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Shima T, Ito M, Yamanaka M, et al. Prediction of exact delivery time in patients with preterm labor and intact membranes at admission by amniotic fluid interleukin-8 level and preterm labor index. *J Obstet Gynaecol Res.* juill 2011;37(7):861-6.

24. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2004;(4):CD004352.
25. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 févr 2014;(2):CD004352.
26. Yuan W, López Bernal A. Cyclic AMP signalling pathways in the regulation of uterine relaxation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 1 juin 2007;7 Suppl 1:S10.
27. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol.* sept 2000;43(3):455-68.
28. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 juin 2014;(6):CD002255.
29. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2 août 2007;357(5):477-87.
30. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT, Dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 juin 2015;(6):CD001992.
31. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Engl J Med.* 12 juin 2003;348(24):2379-85.
32. Schmuuder VM, Prescott GM, Franco A, Fan-Havard P. The rebirth of progesterone in the prevention of preterm labor. *Ann Pharmacother.* avr 2013;47(4):527-36.
33. Lucovnik M, Trojner Bregar A, Bombac L, Gersak K, Garfield RE. Effects of vaginal progesterone for maintenance tocolysis on uterine electrical activity. *J Obstet Gynaecol Res.* mars 2018;44(3):408-16.
34. Draeger A, Amos WB, Ikebe M, Small JV. The cytoskeletal and contractile apparatus of smooth muscle: contraction bands and segmentation of the contractile elements. *J Cell Biol.* déc 1990;111(6 Pt 1):2463-73.
35. Gunst SJ, Zhang W. Actin cytoskeletal dynamics in smooth muscle: a new paradigm for the regulation of smooth muscle contraction. *Am J Physiol Cell Physiol.* sept 2008;295(3):C576-587.
36. Arner A, Pfitzer G. Regulation of cross-bridge cycling by Ca<sup>2+</sup> in smooth muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1999;134:63-146.
37. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update.* déc 2010;16(6):725-44.

38. Tang DD. Intermediate filaments in smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* avr 2008;294(4):C869-878.
39. Tribe RM, Moriarty P, Poston L. Calcium homeostatic pathways change with gestation in human myometrium. *Biol Reprod.* sept 2000;63(3):748-55.
40. Shmygol A, Blanks AM, Bru-Mercier G, Gullam JE, Thornton S. Control of uterine Ca<sup>2+</sup> by membrane voltage: toward understanding the excitation-contraction coupling in human myometrium. *Ann N Y Acad Sci.* avr 2007;1101:97-109.
41. Wray S, Shmygol A. Role of the calcium store in uterine contractility. *Semin Cell Dev Biol.* juin 2007;18(3):315-20.
42. Shmygol A, Wray S. Functional architecture of the SR calcium store in uterine smooth muscle. *Cell Calcium.* juin 2004;35(6):501-8.
43. Rozenberg P. [Tocolysis, use of beta-sympatomimetics for threatening preterm delivery: a critical review]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* mai 2001;30(3):221-30.
44. Kao CY. Electrophysiological Properties of Uterine Smooth Muscle. In: Wynn RM, Jollie WP, éditeurs. *Biology of the Uterus* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1989 [cité 5 déc 2018]. p. 403-54. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5589-2\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5589-2_14)
45. Marshall JM. Regulation of activity in uterine smooth muscle. *Physiol Rev Suppl.* juill 1962;5:213-27.
46. Garfield RE, Maner WL. Physiology and Electrical Activity of Uterine Contractions. *Semin Cell Dev Biol.* juin 2007;18(3):289-95.
47. Garfield RE, Maul H, Maner W, Fittkow C, Olson G, Shi L, et al. Uterine electromyography and light-induced fluorescence in the management of term and preterm labor. *J Soc Gynecol Investig.* oct 2002;9(5):265-75.
48. Cosandier-Rimélé D, Badier J-M, Chauvel P, Wendling F. Des sources neuronales aux signaux EEG : modèle et interprétation des activités épileptiques. [/data/revues/19590318/v30i3/S1959031808001474/](http://data.revues/19590318/v30i3/S1959031808001474/) [Internet]. 16 juin 2009 [cité 5 déc 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/218937>
49. Muszynski C. Evolution du coefficient de corrélation H2 de l'électrohystérogramme utérin des femmes enceintes en fonction du terme [Mémoire Master 2 de génie biomédicale, etc]. [Unité de recherche du Pr Marque]; 2010.
50. Garfield RE, Sims S, Daniel EE. Gap junctions: their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science.* 2 déc 1977;198(4320):958-60.

51. Beyer EC, Paul DL, Goodenough DA. Connexin43: a protein from rat heart homologous to a gap junction protein from liver. *J Cell Biol.* déc 1987;105(6 Pt 1):2621-9.
52. Kovacs JA, Baker KA, Altenberg GA, Abagyan R, Yeager M. Molecular modeling and mutagenesis of gap junction channels. *Prog Biophys Mol Biol.* juin 2007;94(1-2):15-28.
53. Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1 juin 1981;140(3):254-60.
54. Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am J Physiol.* mars 1980;238(3):C81-89.
55. Garfield RE, Puri CP, Csapo AI. Endocrine, structural, and functional changes in the uterus during premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1 janv 1982;142(1):21-7.
56. MacKenzie LW, Garfield RE. Hormonal control of gap junctions in the myometrium. *Am J Physiol.* mars 1985;248(3 Pt 1):C296-308.
57. Chwalisz K, Fahrenholz F, Hackenberg M, Garfield R, Elger W. The progesterone antagonist onapristone increases the effectiveness of oxytocin to produce delivery without changing the myometrial oxytocin receptor concentrations. *Am J Obstet Gynecol.* déc 1991;165(6 Pt 1):1760-70.
58. Hertelendy F, Zakar T. Regulation of myometrial smooth muscle functions. *Curr Pharm Des.* 2004;10(20):2499-517.
59. Dahl G, Azarnia R, Werner R. De novo construction of cell-to-cell channels. *In Vitro.* déc 1980;16(12):1068-75.
60. Bukauskas FF, Verselis VK. Gap junction channel gating. *Biochim Biophys Acta.* 23 mars 2004;1662(1-2):42-60.
61. Terrien J. Etude de la position du placenta sur les caractéristiques des contractions utérines [Génie biomédical]. [Compiègne]: UTC; 2005.
62. Blennerhassett MG, Garfield RE. Effect of gap junction number and permeability on intercellular coupling in rat myometrium. *Am J Physiol.* déc 1991;261(6 Pt 1):C1001-1009.
63. Garfield RE RE. Control of uterine contractility. CRC Press. 1994;62.
64. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol.* févr 1995;19(1):41-51.

65. Miyoshi H, Boyle MB, MacKay LB, Garfield RE. Gap junction currents in cultured muscle cells from human myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* mars 1998;178(3):588-93.
66. Lammers WJEP, Mirghani H, Stephen B, Dhanasekaran S, Wahab A, Al Sultan M a. H, et al. Patterns of electrical propagation in the intact pregnant guinea pig uterus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* mars 2008;294(3):R919-928.
67. Rabotti C, Mischi M. Propagation of electrical activity in uterine muscle during pregnancy: a review. *Acta Physiol Oxf Engl.* févr 2015;213(2):406-16.
68. Lucovnik M, Kuon RJ, Chambliss LR, Maner WL, Shi S-Q, Shi L, et al. Use of uterine electromyography to diagnose term and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* févr 2011;90(2):150-7.
69. Rabotti C, Oei SG, Hooft J van 't, Mischi M. Electrohysterographic propagation velocity for preterm delivery prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 1 déc 2011;205(6):e9-10.
70. Young RC. Mechanotransduction mechanisms for coordinating uterine contractions in human labor. *Reprod Camb Engl.* 2016;152(2):R51-61.
71. Wolfs GM, van Leeuwen M. Electromyographic observations on the human uterus during labour. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1979;90:1-61.
72. Embrey MP, Mollison BG. The unfavourable cervix and induction of labour using a cervical balloon. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* févr 1967;74(1):44-8.
73. Young RC, Goloman G. Mechanotransduction in rat myometrium: coordination of contractions of electrically and chemically isolated tissues. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* janv 2011;18(1):64-9.
74. Young RC, Barendse P. Linking myometrial physiology to intrauterine pressure; how tissue-level contractions create uterine contractions of labor. *PLoS Comput Biol.* oct 2014;10(10):e1003850.
75. Yochum M, Laforêt J, Marque C. An electro-mechanical multiscale model of uterine pregnancy contraction. *Comput Biol Med.* 01 2016;77:182-94.
76. Leman H, Marque C, Gondry J. Use of the electrohysterogram signal for characterization of contractions during pregnancy. *IEEE Trans Biomed Eng.* oct 1999;46(10):1222-9.
77. Planque S. Contribution à l'étude de la propagation des signaux électrohystérogaphiques. [Compiègne]: utc; 1990.

78. Marque C, Gondry J, Rossi J, Baaklini N, Duchêne J. Surveillance des grossesses à risque par électromyographie utérine. *RBM-News*. janv 1995;17(1):25-31.
79. Lopes P, Germain G, Breart G, Reitano S, Le Houezec R, Sureau C. Electromyographical study of uterine activity in the human during labour induced by prostaglandin F2 alpha. *Gynecol Obstet Invest*. 1984;17(2):96-105.
80. Wolfs G, van Leeuwen M, Rottinghuis H, Boeles JT. An electromyographic study of the human uterus during labor. *Obstet Gynecol*. févr 1971;37(2):241-6.
81. Mansour S, Duchene J, Germain G, Marque C. Uterine EMG : Experimental And Mathematical Determination Of The Relationship Between Internal And External Recordings. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Volume 13: 1991* [Internet]. Orlando, FL, USA: IEEE; 1991 [cité 5 déc 2018]. p. 485-6. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/684042/>
82. Diab M. Classification des signaux EMG utérin afin de détecter les accouchements prématurés [Génie biomédical]. [Compiègne]: utc; 2007.
83. Sureau C. [Study of the electric activity of the uterus during labor]. *Gynecol Obstet (Paris)*. mai 1956;55(2):153-75.
84. Marque C, Duchene JM, Leclercq S, Panczer GS, Chaumont J. Uterine EHG processing for obstetrical monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng*. déc 1986;33(12):1182-7.
85. Vinken MPGC, Rabotti C, Mischi M, Oei SG. Accuracy of frequency-related parameters of the electrohysterogram for predicting preterm delivery: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. août 2009;64(8):529-41.
86. Sikora J, Matonia A, Czaba R, Ski WW, Horoba K, Janusz JE, et al. Recognition of premature threatening labour symptoms from bioelectrical uterine activity signals. In 2011.
87. Ucovnik ML, Maner WL, Chambliss LR, Blumrick R, Balducci J, Novak Z, et al. Noninvasive Uterine Electromyography For Prediction of Preterm Delivery. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2011;204(3):228.e1-228.10.
88. Terrien J, Steingrimsdottir T, Marque C, Karlsson B. Synchronization between EMG at Different Uterine Locations Investigated Using Time-Frequency Ridge Reconstruction: Comparison of Pregnancy and Labor Contractions. *EURASIP J Adv Signal Process*. déc 2010;2010(1):242493.
89. Moslem B, Karlsson B, Diab MO, Khalil M, Marque C. Classification performance of the frequency-related parameters derived from uterine EMG signals. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2011;2011:3371-4.

90. Arora S, Garg G. A Novel Scheme to Classify EHG Signal for Term and Pre-term Pregnancy Analysis. *Int J Comput Appl.* 1 août 2012;51:37-41.
91. Diab MO, Marque C, Khalil MA. CLASSIFICATION FOR UTERINE EMG SIGNALS: COMPARISON BETWEEN AR MODEL AND STATISTICAL CLASSIFICATION METHOD. 2007;5(1):8.
92. Moslem B, Diab MO, Khalil M, Marque C. Detrended Fluctuation Analysis of uterine electromyography. In: 2011 1st Middle East Conference on Biomedical Engineering [Internet]. Sharjah, United Arab Emirates: IEEE; 2011 [cité 27 nov 2018]. p. 450-3. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5752161/>
93. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos Woodbury N.* 1995;5(1):82-7.
94. Alamedine D. Selection of EHG parameter characteristics for the classification of uterine contractions. :215.
95. Muszynski C. Evolution of electrohysterogram signals synchronization according to term of pregnancy: Interest for preterm labor diagnosis. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2012;40:344-9.
96. Terrien J, Germain G, Marque C, Karlsson B. Bivariate piecewise stationary segmentation; improved pre-treatment for synchronization measures used on non-stationary biological signals. *Med Eng Phys.* 1 août 2013;35(8):1188-96.
97. Diab A. Study of the nonlinear properties and propagation characteristics of the uterine electrical activity during pregnancy and labor [Internet] [thesis]. Compiègne; 2014 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2014COMP2140>
98. Young RC. Myocytes, Myometrium, and Uterine Contractions. *Ann N Y Acad Sci.* 1 avr 2007;1101(1):72-84.
99. Fele-Žorž G, Kavšek G, Novak-Antolič Ž, Jager F. The Term-Preterm EHG Database (TPEHG DB) [Internet]. [physionet.org](http://physionet.org); 2008 [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://physionet.org/physiobank/database/tpehgdb/>
100. Alexandersson A, Steingrimsdottir T, Terrien J, Marque C, Karlsson B. The Icelandic 16-electrode electrohysterogram database. *Sci Data.* 2015;2:150017.
101. Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation.* 13 juin 2000;101(23):E215-220.
102. Gu F, Chen H, Chao M. Application of improved Hilbert-Huang transform to partial discharge signal analysis. *IEEE Trans Dielectr Electr Insul.* avr 2018;25(2):668-77.

103. Acharya UR, Sudarshan VK, Rong SQ, Tan Z, Lim CM, Koh JE, et al. Automated detection of premature delivery using empirical mode and wavelet packet decomposition techniques with uterine electromyogram signals. *Comput Biol Med.* juin 2017;85:33-42.
104. Mischi M, Chen C, Ignatenko T, Lau H de, Ding B, Oei SGG, et al. Dedicated Entropy Measures for Early Assessment of Pregnancy Progression From Single-Channel Electrohysterography. *IEEE Trans Biomed Eng.* avr 2018;65(4):875-84.
105. de Lau H, Yang KT, Rabotti C, Vlemminx M, Bajlekov G, Mischi M, et al. Toward a new modality for detecting a uterine rupture: electrohysterogram propagation analysis during trial of labor after cesarean. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* mars 2017;30(5):574-9.
106. Bronzino JD. *Biomedical Engineering Handbook 2.* Springer Science & Business Media; 2000. 1516 p.
107. Bronzino JD, Chemical Rubber Company, éditeurs. *The biomedical engineering handbook.* Vol. 1: ... 2. ed. Boca Raton, Fla.: CRC Press [u.a.]; 2000. (The electrical engineering handbook series).
108. Wang K, Parekh U, Pailla T, Garudadri H, Gilja V, Ng TN. Stretchable Dry Electrodes with Concentric Ring Geometry for Enhancing Spatial Resolution in Electrophysiology. *Adv Healthc Mater.* oct 2017;6(19).
109. Yamagami M, Peters KM, Milovanovic I, Kuang I, Yang Z, Lu N, et al. Assessment of Dry Epidermal Electrodes for Long-Term Electromyography Measurements. *Sensors.* 20 avr 2018;18(4).
110. Wang Z, Chen C, Li W, Yuan W, Han T, Sun C, et al. A Multichannel EEG Acquisition System With Novel Ag NWs/PDMS Flexible Dry Electrodes. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* juill 2018;2018:1299-302.
111. Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Prats-Boluda G, Bueno Barrachina JM, Perales A, Valero J, et al. Non-invasive electrohysterogram recording using flexible concentric ring electrode. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2014;2014:4050-3.
112. Muszynski C, Happillon T, Azudin K, Tylcz J-B, Istrate D, Marque C. Automated electrohysterographic detection of uterine contractions for monitoring of pregnancy: feasibility and prospects. *BMC Pregnancy Childbirth.* 8 mai 2018;18(1):136.
113. Mischi M, Karlsson B, Signorini MG, Ungureanu M, Marque C. Pregnancy monitoring. *Comput Math Methods Med.* 2014;2014:507613.
114. Diab A, Hassan M, Boudaoud S, Marque C, Karlsson B. Nonlinear estimation of coupling and directionality between signals: application to uterine EMG propagation.

Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2013;2013:4366-9.

115. Halabi R, Diab MO, Moslem B, Khalil M, Marque C. Cross-correlation analysis of multichannel uterine EMG signals. Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2012;2012:3106-9.
116. Hassan M, Terrien J, Muszynski C, Alexandersson A, Marque C, Karlsson B. Better pregnancy monitoring using nonlinear correlation analysis of external uterine electromyography. IEEE Trans Biomed Eng. avr 2013;60(4):1160-6.
117. Hassan M, Boudaoud S, Terrien J, Karlsson B, Marque C. Combination of canonical correlation analysis and empirical mode decomposition applied to denoising the labor electrohysterogram. IEEE Trans Biomed Eng. sept 2011;58(9):2441-7.
118. Hassan M, Terrien J, Marque C, Karlsson B. Comparison between approximate entropy, correntropy and time reversibility: application to uterine electromyogram signals. Med Eng Phys. oct 2011;33(8):980-6.
119. Hassan M, Terrien J, Alexandersson A, Marque C, Karlsson B. Nonlinearity of EHG signals used to distinguish active labor from normal pregnancy contractions. Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2010;2010:2387-90.
120. Terrien J, Hassan M, Alexandersson A, Marque C, Karlsson B. Evolution of phase synchronization of the two frequency components of the electrohysterogram (EHG): application to the detection of human labor. Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2010;2010:17-20.
121. Terrien J, Marque C, Gondry J, Steingrimsdottir T, Karlsson B. Uterine electromyogram database and processing function interface: An open standard analysis platform for electrohysterogram signals. Comput Biol Med. févr 2010;40(2):223-30.
122. Hassan M, Terrien J, Karlsson B, Marque C. Spatial analysis of uterine EMG signals: evidence of increased in synchronization with term. Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2009;2009:6296-9.
123. de Lau H, Rabotti C, Oosterbaan HP, Mischi M, Oei GS. Study protocol: PoPE- Prediction of Preterm delivery by Electrohysterography. BMC Pregnancy Childbirth. 5 juin 2014;14:192.
124. de Lau H, Rabotti C, Bijloo R, Rooijackers MJ, Mischi M, Oei SG. Automated conduction velocity analysis in the electrohysterogram for prediction of imminent delivery: a preliminary study. Comput Math Methods Med. 2013;2013:627976.

125. van 't Hooft J, Rabotti C, Oei SG. Electrohysterographic evaluation of preterm contractions in a patient with a unicornuate uterus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juin 2013;92(6):730-3.
126. Rabotti C, Bijloo R, Oei G, Mischi M. Vectorial analysis of the electrohysterogram for prediction of preterm delivery: a preliminary study. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2011;2011:3880-3.
127. Rabotti C, Oei SG, van 't Hooft J, Mischi M. Electrohysterographic propagation velocity for preterm delivery prediction. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2011;205(6):e9-10; author reply e10.
128. Rabotti C, Mischi M. Two-dimensional estimation of the electrohysterographic conduction velocity. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2010;2010:4262-5.
129. Rabotti C, Mischi M, Oei SG, Bergmans JWM. Noninvasive estimation of the electrohysterographic action-potential conduction velocity. *IEEE Trans Biomed Eng.* sept 2010;57(9):2178-87.
130. Rabotti C, Mischi M, Beulen L, Oei G, Bergmans JWM. Modeling and identification of the electrohysterographic volume conductor by high-density electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng.* mars 2010;57(3):519-27.
131. Rabotti C, Mischi M, van Laar JOEH, Oei GS, Bergmans JWM. Inter-electrode delay estimators for electrohysterographic propagation analysis. *Physiol Meas.* août 2009;30(8):745-61.
132. Lee SM, Kim JH, Park C, Hwang J-Y, Hong JS, Lee KH, et al. Self-Adhesive and Capacitive Carbon Nanotube-Based Electrode to Record Electroencephalograph Signals From the Hairy Scalp. *IEEE Trans Biomed Eng.* janv 2016;63(1):138-47.
133. Code de la santé publique - Article L1121-1 | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025449446&dateTexte=&categorieLien=id>
134. Alexandersson A, Steingrimsdottir T, Terrien J, Marque C, Karlsson B. The Icelandic 16-electrode electrohysterogram database. *Sci Data* [Internet]. 28 avr 2015 [cité 19 juin 2015];2. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431509/>
135. Lange L, Vaeggemose A, Kidmose P, Mikkelsen E, Uldbjerg N, Johansen P. Velocity and directionality of the electrohysterographic signal propagation. *PloS One.* 2014;9(1):e86775.
136. Happillon T, Muszynski C, Zhang F, Marque C, Istrate D. Detection of Movement Artefacts and Contraction Bursts Using Accelerometer and Electrohysterograms for Home Monitoring of Pregnancy. *IRBM.* 1 déc 2018;39(6):379-85.

137. Tylcz J, Muszynski C, Dauchet J, Istrate D, Marque C. An Automatic Method for the Segmentation and Classification of Imminent Labor Contraction from Electrohysterograms. *IEEE Trans Biomed Eng.*
138. Eswaran H, Wilson JD, Murphy P, Siegel ER, Lowery CL. Comparing the performance of a new disposable pneumatic tocodynamometer with a standard tocodynamometer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mars 2016;95(3):319-28.
139. Miles AM, Monga M, Richeson KS. Correlation of external and internal monitoring of uterine activity in a cohort of term patients. *Am J Perinatol.* mai 2001;18(3):137-40.
140. Rabotti C, Mischi M, van Laar JOEH, Oei GS, Bergmans JWM. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals. *Physiol Meas.* juill 2008;29(7):829-41.
141. de Lau H, Rabotti C, Bijloo R, Rooijackers MJ, Mischi M, Oei SG. Automated conduction velocity analysis in the electrohysterogram for prediction of imminent delivery: a preliminary study. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:627976.
142. Lucovnik M, Maner WL, Chambliss LR, Blumrick R, Balducci J, Novak-Antolic Z, et al. Noninvasive uterine electromyography for prediction of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2011;204(3):228.e1-10.
143. Euliano TY, Marossero D, Nguyen MT, Euliano NR, Principe J, Edwards RK. Spatiotemporal electrohysterography patterns in normal and arrested labor. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2009;200(1):54.e1-7.
144. Oei H de L and CR and HPO and MM and GS. Study protocol: PoPE-Prediction of Preterm delivery by Electrohysterography. 2014;
145. Khalil M, Terrien J, Rihana S, Germain G. An autoregressive-based technique for event extraction associated with multiscale classification in non stationary signals. 2000;147-58.
146. Alamedine D, Diab A, Muszynski C, Karlsson B, Khalil M, Marque C. Selection algorithm for parameters to characterize uterine EHG signals for the detection of preterm labor. *Signal Image Video Process.* 1 sept 2014;8(6):1169-78.
147. Muszynski C. Prise en charge de la menace d'accouchement prématuré lors de son hospitalisation. *GYPOM;* 2016 avr 21; Deauville.
148. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* sept 1983;148(3):839-43.
149. Marque C, Duchene JMG, Leclercq S, Panczer GS, Chaumont J. Uterine EHG Processing for Obstetrical Monitorng. *IEEE Trans Biomed Eng.* déc 1986;BME-33(12):1182-7.

150. Hardstone R, Poil S-S, Schiavone G, Jansen R, Nikulin VV, Mansvelder HD, et al. Detrended Fluctuation Analysis: A Scale-Free View on Neuronal Oscillations. *Front Physiol* [Internet]. 2012 [cité 27 nov 2018];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2012.00450/abstract>
151. Cagnacci A, Soldani R, Melis GB, Volpe A. Diurnal rhythms of labor and delivery in women: modulation by parity and seasons. *Am J Obstet Gynecol*. janv 1998;178(1 Pt 1):140-5.
152. Ferreira JJ, Butler A, Stewart R, Gonzalez-Cota AL, Lybaert P, Amazu C, et al. Oxytocin can regulate myometrial smooth muscle excitability by inhibiting the Na<sup>+</sup> - activated K<sup>+</sup> channel, Slo2.1. *J Physiol*. janv 2019;597(1):137-49.
153. Garfield RE, Blennerhassett MG, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1988;10:436-90.
154. Mesiano S, Welsh TN. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. *Semin Cell Dev Biol*. juin 2007;18(3):321-31.
155. Lammers WJEP. The Electrical Activities of the Uterus During Pregnancy. *Reprod Sci*. 1 févr 2013;20(2):182-9.
156. Wray S. Insights from physiology into myometrial function and dysfunction. *Exp Physiol*. déc 2015;100(12):1468-76.
157. Parkington HC, Tonta MA, Brennecke SP, Coleman HA. Contractile activity, membrane potential, and cytoplasmic calcium in human uterine smooth muscle in the third trimester of pregnancy and during labor. *Am J Obstet Gynecol*. déc 1999;181(6):1445-51.
158. Brainard AM, Korovkina VP, England SK. Potassium channels and uterine function. *Semin Cell Dev Biol*. juin 2007;18(3):332-9.
159. Testrow CP, Holden AV, Shmygol A, Zhang H. A computational model of excitation and contraction in uterine myocytes from the pregnant rat. *Sci Rep*. 14 juin 2018;8(1):9159.
160. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. avr 2007;29(4):421-6.
161. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirovic Z, Nicolaidis KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. mars 2017;49(3):322-9.



## VI. ANNEXES

### 1. Formulaire d'information remise aux patientes pour l'étude RACE

---

#### FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

---

**Association entre l'analyse de l'ElectroHystérogramme (EHG) et le risque d'accouchement prématuré chez les femmes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré.**

**Promoteur :**

CHU d'Amiens  
Place Victor Pauchet  
80054 Amiens Cedex 1  
Tel 03.22.66.80.60

**Investigateur coordonnateur :**

Dr Charles MUSZYNSKI  
Pôle Femme Couple Enfant  
CHU Amiens 80054 cedex 1  
Tél : 03 22 08 74 35

Madame,

Le docteur Muszynski, vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU d'Amiens est le promoteur.

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche.

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez vous retirer de cette étude à n'importe quel moment.** Si de nouvelles informations, pouvant influencer votre décision de poursuivre votre participation, devenaient disponibles pendant l'étude, vous en seriez aussitôt informé.

**1. Pourquoi cette recherche ?**

L'accouchement prématuré est la principale cause de morbi-mortalité périnatale. Nous souhaitons rechercher des moyens de prévenir plus efficacement l'accouchement prématuré en diagnostiquant plus précisément la menace d'accouchement prématuré (MAP)

**2. Quel est l'objectif de cette recherche ?**

Nous souhaitons connaître par l'enregistrement de l'ElectroHystérogramme (EHG) le risque précis d'accouchement dans les deux semaines. Cela permettra de renforcer le traitement chez les femmes réellement à risque d'accoucher prématurément.

L'EHG est l'enregistrement de l'activité électrique de l'utérus avec des électrodes de surface.

**3. Comment va se dérouler cette recherche ?**

Au moment de votre hospitalisation nous allons réaliser un enregistrement de l'EHG des contractions que vous ressentez.

**4. Qui peut participer ?**

Toutes les femmes enceintes hospitalisée pour MAP

**5. Que vous demandera-t-on ?**

D'accepter le fait que l'on réalise un EHG de vos contractions utérines.

**6. Quels sont les bénéfices attendus ?**

Il n'y a pas de bénéfices directs attendus pour vous. Les bénéfices seront potentiellement dans

l'avenir pour d'autres patientes en MAP

## **7. Quels sont les inconvénients possibles ?**

Pas d'inconvénient connu

## **8. Quels sont vos droits ?**

Votre participation à l'étude sera interrompue à tout moment si elle vous fait courir le moindre risque. Par ailleurs, vous serez libre sans vous justifier, de vous désister à tout moment, mais dans ce cas, vous ne manquerez pas d'en informer votre médecin. L'arrêt de votre participation n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins que continuera à vous donner votre médecin.

De plus, votre participation à l'étude peut être interrompue pour une des raisons suivantes:

- Un événement sérieux vous arrive qui peut nécessiter un traitement ;
- Votre médecin décide, pour votre santé et votre bien être, que vous devez interrompre l'étude ;
- Si le promoteur, le responsable de l'autorité compétente (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (**ANSM**)) ou le Comité de Protection des Personnes (CPP) décident d'arrêter la présente recherche biomédicale.

A l'issue de la recherche, si vous le souhaitez, vous pourrez être informé des résultats globaux de cette recherche.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU Amiens-Picardie vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. Ces données seront traitées de manière confidentielle et codifiées par un identifiant numérique de vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Les données recueillies pour la recherche ne seront consultables que par l'investigateur et son équipe médicale, des personnes mandatées par le promoteur et soumises au secret professionnel, et des personnes mandatées par les autorités sanitaires ou judiciaires.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 Août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Nord-Ouest II le *jj/mm/aaaa* et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (**ANSM**) le *jj/mm/aaaa*.
- Cette recherche est une recherche biomédicale portant sur dispositif médical et est conforme au Code de la Santé Publique (Titre II du livre 1<sup>er</sup> relatif aux recherches biomédicales).
- Le CHU d'Amiens qui organise cette recherche biomédicale en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles) – 18 rue Edouard Rochet – 69372 Lyon cedex 08, via le Contrat de Responsabilité Civile Promoteur de Recherches Biomédicales n° 147 731. Elle

répond aux critères de garantie définis pour la protection de patients participant à une recherche clinique. Le contrat d'assurance peut être consulté auprès de la Direction de la Recherche Clinique, si vous le souhaitez (CHU Nord, Place Victor Pauchet, 80 000 AMIENS. Tel : 03.32.66.80.63).

- Les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,
- Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Ce document vous appartient. Il vous sera possible de poser des questions à tout moment, avant et en cours d'étude. Il vous est garanti que toute information nouvelle survenant pendant votre participation et pouvant modifier votre décision de participation vous sera donnée

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Lettre d'information remise : le ...../...../20..... à .....,

Par le Dr/Pr. : .....

## 2. Formulaire de consentement remise aux patientes pour l'étude RACE

### Formulaire de Consentement de participation à une recherche biomédicale

#### Association entre l'analyse de l'ElectroHystérogramme (EHG) et le risque d'accouchement prématuré chez les femmes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré.

**Promoteur :**

CHU d'Amiens  
Place Victor Pauchet  
80054 Amiens Cedex 1  
Tel 03.22.08.83.71

**Investigateur coordonnateur :**

Dr Charles MUSZYNSKI  
Pôle Femme Couple Enfant  
CHU Amiens 80054 cedex 1  
Tél : 03 22 08 74 35

Je soussignée (nom,prénom).....née le : .....  
demeurant à : .....

certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise et que j'ai disposé d'un temps de réflexion suffisant entre la remise de la lettre d'information et la signature du consentement.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais à Madame DAUCHET Joséphine, sage-femme investigatrice de l'étude, qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest II le 24/02/2017, a été enregistrée auprès de l'ANSM sous le N° IDRCB : 2016-A00663-48 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (CHU Amiens, 1 place Victor Pauchet, 80054 Amiens cedex) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles) – 18 rue Edouard Rochet – 69372 Lyon cedex 08, via le Contrat de Responsabilité Civile Promoteur de Recherches Biomédicales n°147 731.

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées me concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

J'atteste que je suis affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bien bénéficiaire d'un tel régime.

*J'ACCEPTÉ DE FAÇON LIBRE ET VOLONTAIRE DE PARTICIPER À LA PRESENTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES DANS CE DOCUMENT ET JE CONFIRME QUE J'AI REÇU UNE COPIE DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT*

<i>La patiente :</i>
<i>Nom / prénom : .....</i>
<i>Date :</i>
<b><i>Signature (précédée de la mention « Lu, compris et approuvé ») :</i></b>

**Attestation du médecin investigateur qui a dispensé l'information :**

*J'ai informé le patient ci-dessus sur cette étude clinique et sur les aspects sus-mentionnés. J'ai utilisé à cet effet les documents afférents (Note d'Information) à l'étude avant qu'il/elle donne son consentement*

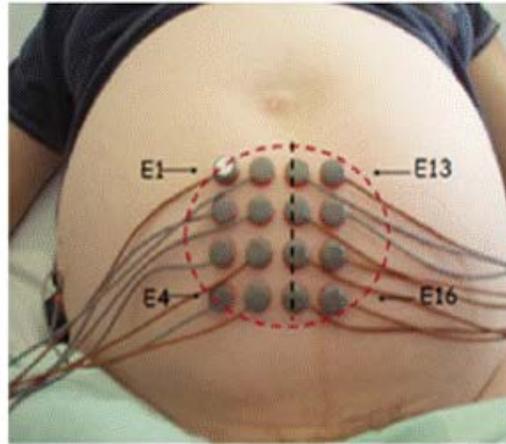
<i>L'investigateur</i>
<i>Nom / prénom : .....</i>
<i>Date : .....</i>
<b><i>Signature :</i></b>

**En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M/Mme .....**, la personne de confiance ci-dessous identifiée, totalement indépendante de l'investigateur et du promoteur, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au participant la notice d'information et le présent formulaire de consentement et recueilli son accord pour signer en son nom.

<i>La personne de confiance</i>
<i>Nom / prénom : .....</i>
<i>Date : .....</i>
<b><i>Signature (précédée de la mention « Lu, compris et approuvé »):</i></b>

### 3. e-CRF RACE

**Association entre l'analyse de l'ElectroHystérogramme (EHG) et le risque d'accouchement prématuré chez les femmes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré**



	<b>Promoteur</b>	CHU AMIENS
	<b>Titre abrégé</b>	RACE
	<b>Numéro ID-RCB</b>	2016-A00663-48
	<b>Référence DRCI</b>	PI2016_843_0011

**Contacts :**

<b>Promoteur : CHU AMIENS</b>	<b>03.22.08.83.71</b>
<b>Coordonnateur : Dr Charles MUSZYNSKI</b>	<b>03.22.08.73.96</b>
<b>Chef de projet : M. Salah MATTOUG</b>	<b>03.22.08.83.85</b>
<b>Data Manager : M. PICARD Carl</b>	<b>03.22.08.83.89</b>

Figure 55 : e-CRF Page d'accueil

Sur cette page sont notés les différents contacts de l'étude et les numéros d'enregistrement. Notons que l'étude RACE est également enregistrée dans clinical trial sous le numéro NCT03144141

RACE



Initiales Patiente : DC  
Identifiant Patiente : 01006

### DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Date de naissance (mm/aaaa)	04/1993
Age	24
Poids (kg)	72
Taille (cm)	160
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	28.13

### INFORMATION DE LA PATIENTE

Signature du consentement éclairé de la patiente	<input type="checkbox"/> OUI	Si oui, Date (jj/mm/aaaa) :	26/09/2017
--	------------------------------	-----------------------------	------------

### CRITERES D'INCLUSION

Patiente arrivant aux urgences de la maternité pour menace d'accouchement prématuré avec un terme $\geq$ 22 SA et $\leq$ à 37 SA définie par des contractions utérines et une modification cervicale	<input type="checkbox"/> OUI
Patiente affiliée à un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/> OUI

### CRITERES DE NON INCLUSION

Patiente mineure	<input type="checkbox"/> NON
Pathologie obstétricale associée : pré éclampsie	<input type="checkbox"/> NON
Patiente sous tutelle ou curatelle ou privée de droit public	<input type="checkbox"/> NON

### ADMISSION

Date de début de grossesse (jj/mm/aaaa)	24/03/2017
---	------------

Figure 56 : e-CRF Page d'inclusion de la patiente.

Cette partie nous permettait de contrôler si la signature du consentement de la patiente avait bien été obtenue. Nous contrôlions également le respect des critères d'inclusion et de non inclusion.

RACE



Initiales Patiente : DC  
Identifiant Patiente : 01006

### ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES

Conisation

### ANTECEDENTS OBSTETRICAUX

Gestité

Parité

Antécédents d'accouchement prématuré (entre 22 et 34 SA)

Antécédent de fausse couche tardive (< 22 SA)

### ANTECEDENTS

Tabagisme pendant la grossesse

*Si oui, nombre de cigarettes / jour :*

Figure 57 : e-CRF Page des Antécédents de la patiente incluse

Nous avons noté sur cette page les antécédents qui nous semblaient intéressants pour l'étude en lien avec le risque de prématurité. Au niveau gynécologique, l'antécédent de conisation qui est incriminé comme facteur de risque d'accouchement prématuré. Au niveau obstétrical, les antécédents d'accouchement prématurés ou de fausses couches tardives ont été collectés.

RACE



Initiales Patiente : DC  
 Identifiant Patiente : 01006

### ENREGISTREMENT

Enregistrement réalisé		<input type="text" value="OUI"/>
Date d'enregistrement (jj/mm/aaaa)	<input type="text" value="26/09/2017"/>	Heure d'enregistrement (HH:MM)
Durée de l'enregistrement (min)		<input type="text" value="60"/>
Terme à l'enregistrement (SA + jours)		<input type="text" value="28 +4"/>
Type d'électrode		<input type="text" value="HD"/>
REGISTREMENT	Contractions ressenties par la patiente	
	<input type="text" value="OUI"/>	
	<i>Si oui, contractions douloureuses :</i>	
	<input type="text" value="OUI"/>	
	RPM au moment de l'enregistrement	
	<input type="text" value="NON"/>	
	Tocolyse	
	<input type="text" value="NON"/>	
	<i>Si oui, type de tocolyse :</i>	
	<input type="text" value="-"/>	
<i>Si autre, précisez :</i>		
<input type="text"/>		
Délai entre le début de tocolyse et l'EHG :		<input type="text" value="-"/>
Délai entre enregistrement et l'accouchement (jours)		<input type="text" value="71.04"/>

### EXAMEN CLINIQUE AU MOMENT DE L'ENREGISTREMENT

Examen clinique réalisé		<input type="text" value="OUI"/>
Date de l'examen (jj/mm/aaaa)	<input type="text" value="26/09/2017"/>	Heure de l'examen (HH:MM)
Longueur fonctionnelle du col mesurée à l'échographie (mm)		<input type="text" value="39"/>
Examen clinique du col :		
Longueur	<input type="text" value="Mi long"/>	Ouverture
	<input type="text" value="Fermé"/>	

Figure 58 : e-CRF Données obstétricales et données de l'enregistrement EHG

RACE



Initiales Patiente : DC  
 Identifiant Patiente : 01006

### PARAMETRES ENREGISTRES

Date d'enregistrement (jj/mm/aaaa)	26/09/2017	Heure d'enregistrement (HH:MM)	11:20
Nombre de contractions validées			22

	Moyenne	Ecart Type	Minimum	Maximum	Médiane
DFA Mono	0.863	0.081	0.720	0.970	0.870
VarEn Mono	0.904	0.201	0.500	1.205	0.925
MPF Mono	0.555	0.147	0.351	0.765	0.546
H2 Mono	0.445	0.268	0.014	0.805	0.533
R2 Mono	0.549	0.367	-0.312	0.894	0.716
DFA Bipo	0.856	0.086	0.662	0.982	0.884
MPF Bipo	0.542	0.154	0.341	0.910	0.500
H2 Bipo	0.343	0.279	0.005	0.846	0.399
R2 Bipo	0.431	0.388	-0.190	0.915	0.610
FW_H2 Bipo	0.488	0.282	0.014	0.913	0.458
PeakFr	ND	ND	ND	ND	ND
Icoh_Strength	ND	ND	ND	ND	ND

Figure 59 : e-CRF Données liées aux paramètres EHG

RACE



Initiales Patiente : DC  
Identifiant Patiente : 01006

### ACCOUCHEMENT

Date de l'accouchement (jj/mm/aaaa)	06/12/2017	Heure (HH:MM)	12:03
.	5	Terme à l'accouchement (SA + jours)	38 + 5
Déclenchement du travail		Spontané <input type="button" value="v"/>	
Si spontané, précisez :		Voie basse <input type="button" value="v"/>	
Si césarienne, précisez la cause :		- <input type="button" value="v"/>	
Si autre, précisez :	<input type="text"/>		
Si artificiel ou césarienne en dehors du travail, précisez la cause :		- <input type="button" value="v"/>	
Si autre, précisez :	<input type="text"/>		
Commentaires sur l'accouchement : NON <input type="button" value="v"/>			
<input type="text"/>			
Délai entre le premier enregistrement et l'accouchement (jours)			71.04

Figure 60 : e-CRF Données liées à l'accouchement

RACE



Initiales Patiente : DC  
Identifiant Patiente : 01006

**FIN D'ETUDE**

Type de fin d'étude	Normale <input type="text"/>
Date (jj/mm/aaaa)	11/12/2017 <input type="text"/>
<i><u>Si sortie anticipée, précisez le motif :</u></i>	
Inclusion à tort :	- <input type="text"/>
Retrait du consentement pour l'utilisation de ses données :	- <input type="text"/>
Patiente perdu de vue :	- <input type="text"/>
EIG ne permettant pas de poursuivre :	- <input type="text"/>
Autre motif :	- <input type="text"/>
<i><u>Si oui, précisez :</u></i> <input type="text"/>	

Figure 61 : e-CRF Page de fin d'étude

RACE



Initiales Patiente : DC  
Identifiant Patiente : 01006

**EI/EIG**

La patiente a-t-elle eu des EI ou EIG au cours de l'essai	NON <input type="text"/>
<i>Si oui, combien :</i>	- <input type="text"/>

Figure 62 : e-CRF Notion d'effets indésirables

## 4. Résultats statistiques Courbes ROC de l'étude RACE

### 4.1. Prédiction d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement de l'EHG

#### 4.1.1. Prédiction selon H2 monopolaire

La courbe ROC pour H<sup>2</sup> calculé à partir des signaux monopolaires est représentée Figure 63 L'aire sous la courbe ROC est de 0.66, IC à 95% [0.53 – 0.79].

Le meilleur compromis entre la sensibilité et spécificité est obtenu pour une valeur seuil de H2 monopolaire à 0.56. A ce seuil les valeurs statistiques de prédiction sont de :  
Sensibilité = 71% et valeur prédictive positive = 36%  
Spécificité = 57% et Valeur prédictive négative = 86%

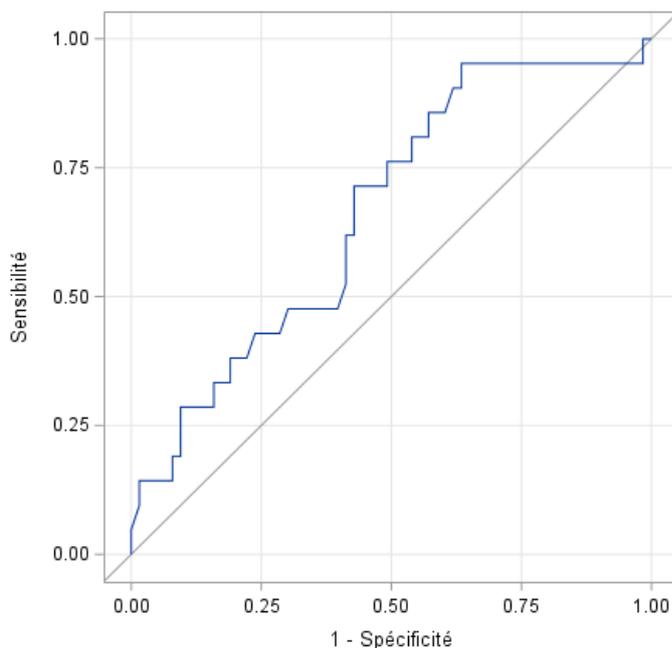


Figure 63 : Courbe ROC pour le paramètre H2 monopolaire dans le diagnostic d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement EHG

#### 4.1.2. Prédiction selon H2 Bipolaire

La courbe ROC pour H<sup>2</sup> calculé à partir des signaux bipolaires est représentée Figure 64

L'aire sous la courbe ROC est de 0.67, IC à 95% = [0.54 – 0.80].

Le meilleur compromis entre la sensibilité et spécificité est obtenu pour une valeur seuil de H2 bipolaire à 0.33. A ce seuil les valeurs statistiques de prédiction sont de :  
Sensibilité = 71% et valeur prédictive positive = 36%  
Spécificité = 57% et Valeur prédictive négative = 86%

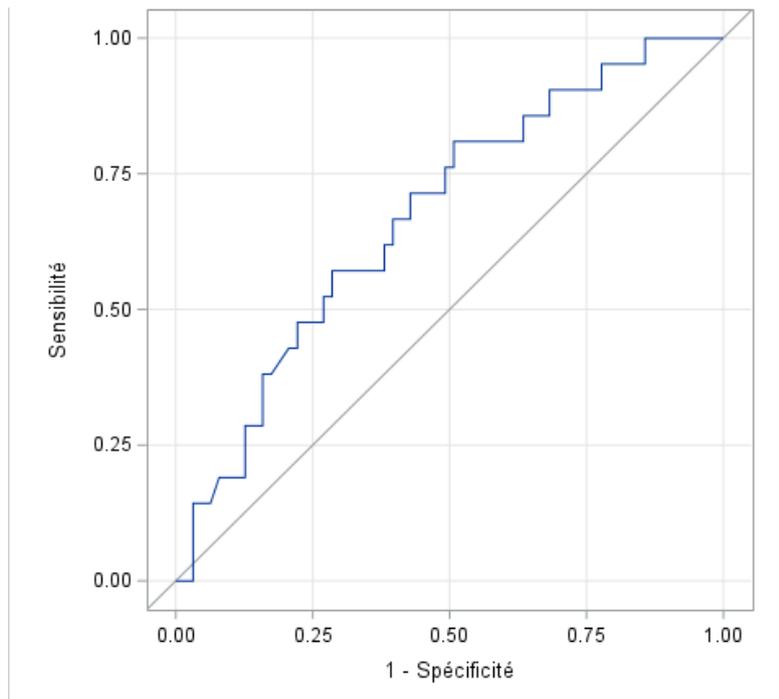


Figure 64 Courbe ROC pour le paramètre H2 bipolaire dans le diagnostic d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement EHG.

#### 4.1.3. Prédiction selon R2 bipolaire

La courbe ROC pour R2 calculé à partir des signaux bipolaires est représentée Figure 65.

L'aire sous la courbe ROC est de 0.68, IC à 95% = [0.55 – 0.81].

Le meilleur compromis entre la sensibilité et spécificité est obtenue pour une valeur seuil de R2 bipolaire à 0.34. A ce seuil les valeurs statistiques de prédiction sont de :

Sensibilité = 71% et valeur prédictive positive = 38%

Spécificité = 62% et Valeur prédictive négative = 87%

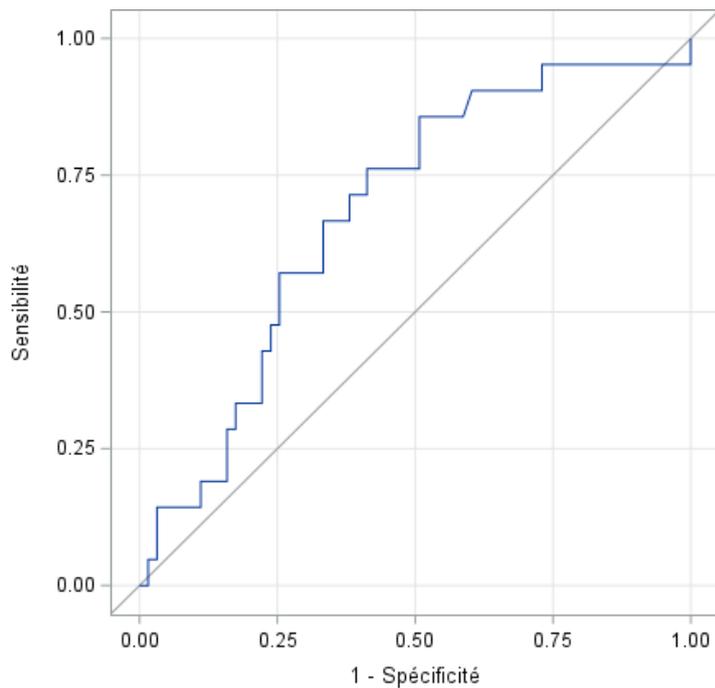


Figure 65 : Courbe ROC pour le paramètre R2 bipolaire dans le diagnostic d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement EHG.

## 4.2. Prédiction d'un accouchement prématuré suivant l'enregistrement de l'EHG

### 4.2.1. Prédiction selon H2 monopolaire

La courbe ROC pour H2 calculé à partir des signaux monopolaires est représentée Figure 66.

L'aire sous la courbe ROC est de 0.63, IC à 95% = [0.51–0.75].

Le meilleur compromis entre la sensibilité et spécificité est obtenue pour une valeur seuil de H2 monopolaire à 0,56. A ce seuil les valeurs statistiques de prédiction sont de :

Sensibilité = 67% et valeur prédictive positive = 52%

Spécificité = 60% et Valeur prédictive négative = 73%

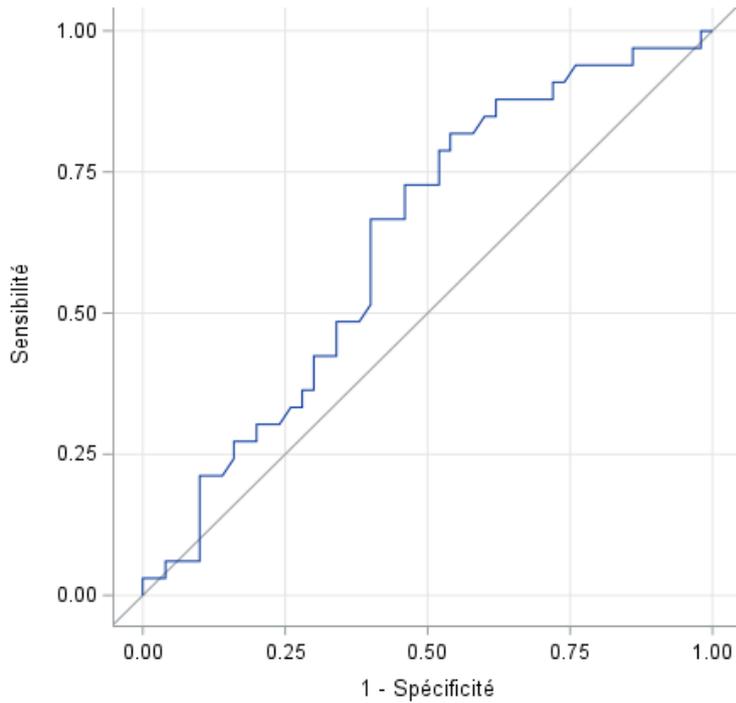


Figure 66 : Courbe ROC pour le paramètre H2 monophasique pour le diagnostic d'un accouchement prématuré

#### 4.2.2. Prédiction selon H2 bipolaire

La courbe ROC pour H2 calculé à partir des signaux bipolaires est représentée

Figure 67

L'aire sous la courbe ROC est de 0.69, IC à 95% = [0.57–0.81].

Le meilleur compromis entre la sensibilité et spécificité est obtenue pour une valeur seuil de H2 bipolaire à 0,33. A ce seuil les valeurs statistiques de prédiction sont de :

Sensibilité = 70% et valeur prédictive positive = 55%  
 Spécificité = 62% et Valeur prédictive négative = 76%

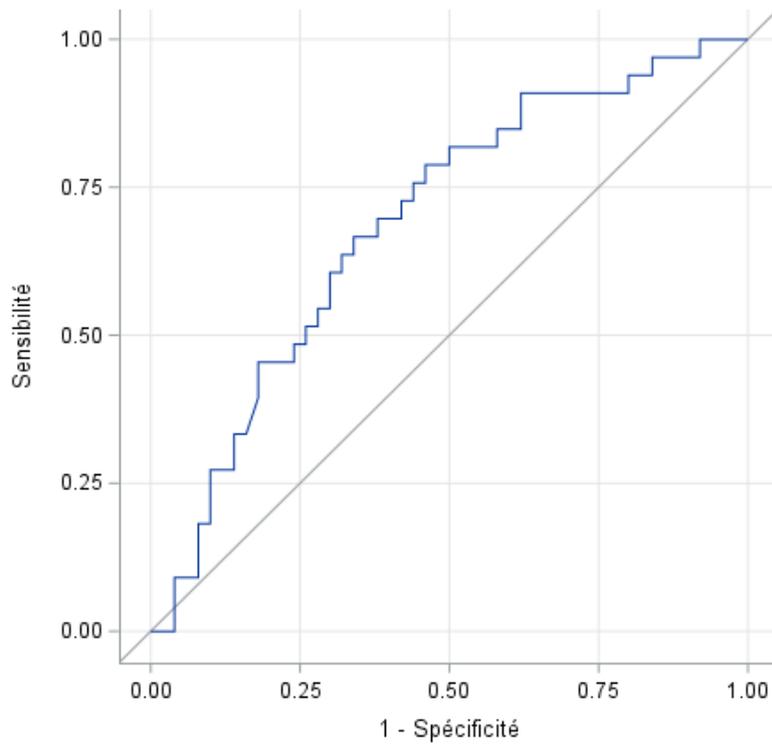


Figure 67 : Courbe ROC pour le paramètre H2 bipolaire pour le diagnostic d'un accouchement prématuré

### 4.2.3. Prédiction selon FW-H2 bipolaire

La courbe ROC pour FW-H2 calculé à partir des signaux bipolaires est représentée Figure 68

L'aire sous la courbe ROC est de 0.68, IC à 95% = [0.56–0.80]

Le meilleur compromis entre la sensibilité et spécificité est obtenue pour une valeur seuil de FW-H2 bipolaire à 0,44. A ce seuil les valeurs statistiques de prédiction sont de :

Sensibilité = 70% et valeur prédictive positive = 53%

Spécificité = 59% et Valeur prédictive négative = 74%

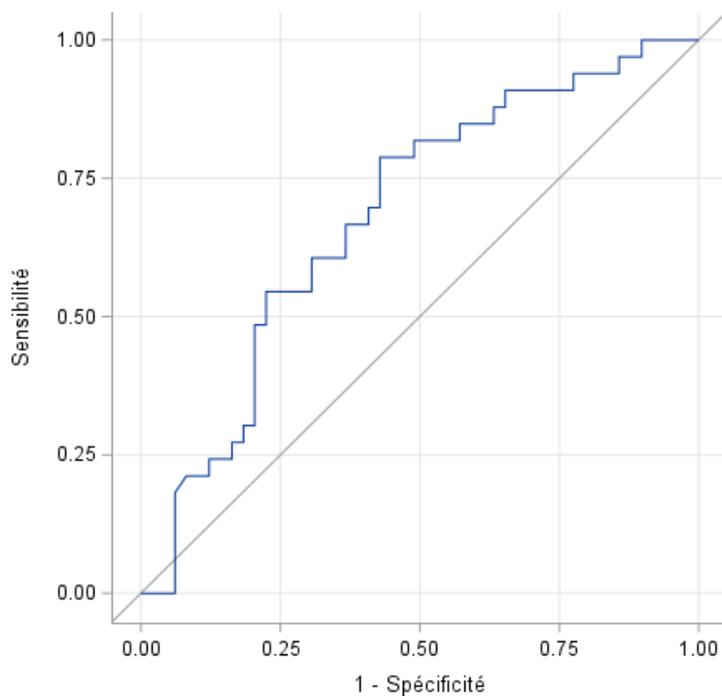


Figure 68 : Courbe ROC pour le paramètre FW-H2 bipolaire pour le diagnostic d'un accouchement prématuré.

### 4.3. Prédiction d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement avec la mesure fonctionnelle du col

Dans notre population d'étude, la mesure de la longueur fonctionnelle du col par échographie n'est pas prédictive d'un accouchement dans les 15 jours. La courbe ROC qui illustre ce propos est représentée Figure 69. L'aire sous la courbe est de 0.51, IC 95% = [0.34–0.67].

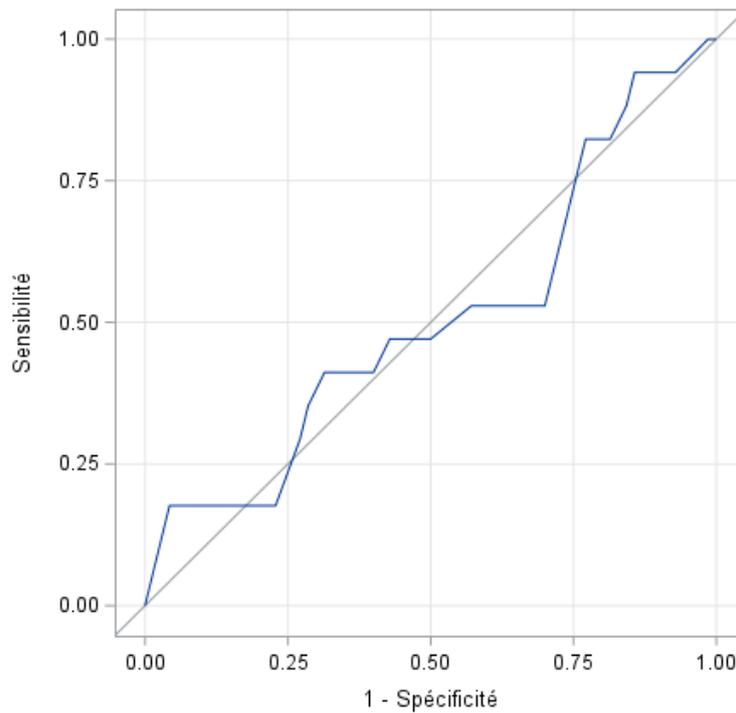


Figure 69 Courbe ROC de la mesure de la longueur fonctionnelle du col par échographie pour la prédiction d'un accouchement à 15 jours

L'intervalle de confiance à 95% comprenant la valeur 0,5 il n'y a donc pas de prédictivité de cette mesure pour un accouchement à 15 jours.

#### 4.4. Prédiction d'un accouchement prématuré avec la mesure de la longueur fonctionnelle du col

De même dans notre population d'étude, la longueur fonctionnelle du col n'est pas prédictive d'un accouchement prématuré. Ce propos est illustré par la courbe ROC Figure 70 L'aire sous la courbe est de 0.59 mais l'intervalle de confiance à 95% comprend la valeur de 0,5. IC 95 % = [0.46-0.73]

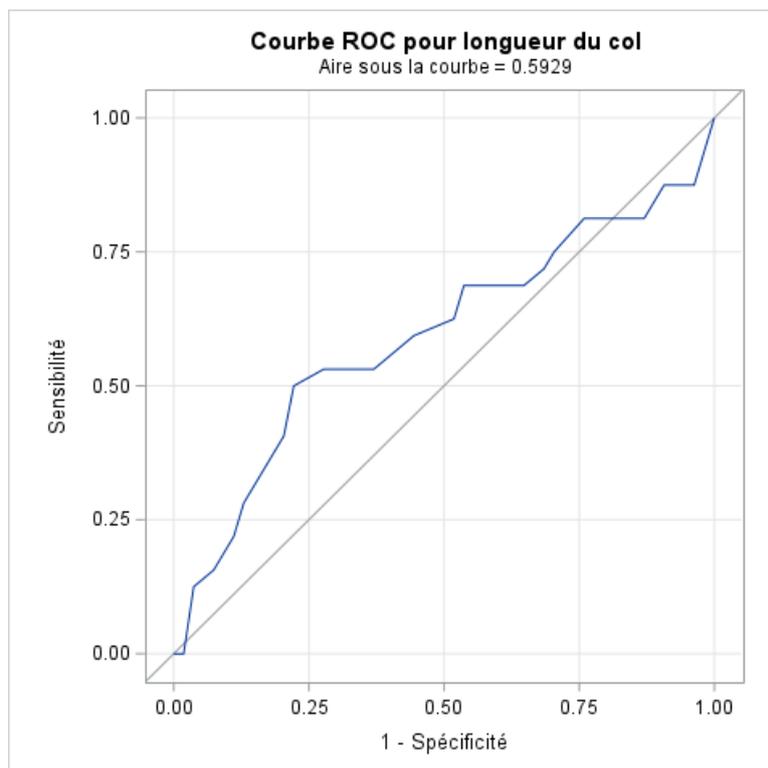


Figure 70 : Courbe ROC de la mesure de la longueur fonctionnelle du col par échographie pour la prédiction d'un accouchement à 15 jours

L'intervalle de confiance à 95% comprenant la valeur 0,5 il n'y a donc pas de prédictivité de cette mesure pour un accouchement prématuré.

## VII. TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Répartition des causes de la prématurité, d'après (3).....	13
Figure 2 : Le 1 <sup>er</sup> tableau indique les différentes valeurs statistiques permettant d'évaluer la performance de l'échographie du col pour prédire le risque d'accouchement prématuré en fonction des différentes caractéristiques cliniques des patientes. Le 2 <sup>ème</sup> tableau indique les probabilités d'accouchement avant 35 SA en fonction de la longueur cervicale mesurée et du terme auquel a été réalisée cette mesure.(10) .....	16
Figure 3 : Voie de signalisation de l'AMPc dans le tissu myométrial (26).....	19
Figure 4 : Mécanismes d'action de l'ocytocine, d'après Arias (27) .....	21
Figure 5 : Les différentes régions de la myosine, d'après Aguilar et Mitchell (37).....	25
Figure 6 : Différentes formes du myocyte utérin en fonction de son état (relaxation ou contraction).....	25
Figure 7 : Agencement de la machine contractile à l'intérieur d'un myocyte utérin (37).....	26
Figure 8 : Activation de la myosine par phosphorylation des deux chaînes légères (zones régulatrices) (37) .....	27
Figure 9 : Fixation des têtes de myosine sur les filaments d'actine et glissement des filaments provoquant la contraction (37) .....	27
Figure 10 : L'action de la MLC phosphatase permet la déphosphorylation de la Myosine entraînant la relaxation du myocyte (37) .....	28
Figure 11 : Représentation d'une protéine connexine 43 (51) .....	32
Figure 12 : vue latérale d'une Gap Junction, d'après Kovacs et al.(52) .....	32
Figure 13 : Evolution du taux de Gap junctions à la surface des myocytes utérins au cours de la grossesse et de la parturition chez la femme (53) .....	33
Figure 14 : Effet de l'halotane sur la conductance des GJs, d'après Miyoshi et al.(65) . .....	36
Figure 15 : Expérience sur la contractilité de deux tissus (73).....	38
Figure 16 : Modèle de pré-travail et de travail (74).....	39
Figure 17 : Schéma bloc du modèle du muscle utérin d'après Yochum et al (75).....	40
Figure 18 : Résultats de la co-simulation avec le modèle comprenant 27 régions isolées et 10 zones pace maker simultanées (partie supérieure de l'utérus).....	41
Figure 19 : Le tracé du haut représente les variations de pression utérine enregistrées à l'aide d'un tocographe interne. Il représente donc l'activité mécanique de l'utérus. Le schéma du bas représente l'activité électrique sous-jacente à l'activité contractile, enregistrée par électrodes abdominales (EMG utérin ou EHG). (82).....	42
Figure 20 : Les 4 types d'événements connus dans l'EMG utérin : une contraction, un mouvement actif fœtal, une onde d'Alvarez, et une onde LDBF. (Axes des abscisses : unités en minutes. Axes des ordonnées : unités arbitraires.) (82) .....	43
Figure 21 : Schéma de surveillance des femmes enceintes par EHG à domicile. ....	51
Figure 22 : Représentation de la résistance d'électrodes métalliques pour les courants électriques en fonction de leur fréquence (106) .....	55
Figure 23 : Influence de la chloruration sur l'impédance des électrodes (106) .....	55
Figure 24 : Exemple d'électrode de surface à usage unique.....	57
Figure 25 : Dispositif représentant une matrice en silicone liant 16 électrodes remplies de gel électrolytique .....	66

Figure 26 : Rappel du positionnement des 16 électrodes ( $E_i$ , $i \in [1-16]$ ) selon une grille 4x4. Cette grille est légèrement décalée sur la droite du fait de la dextrorotation physiologique de l'utérus.....	66
Figure 27 : Matrice semi-souple positionnée sur l'abdomen de la patiente.....	67
Figure 28 : (a) Matrice plate préparée pour sa mise en place ; (b) Matrice plate positionnée sur l'abdomen de la patiente. ....	68
Figure 29 : Schéma de numérotation des électrodes des matrices standard, semi-souple et plate.....	68
Figure 30 : Prototype de ceinture avec électrodes intégrées vue de dessus .....	69
Figure 31 : Prototype de ceinture avec électrodes intégrées vue de dessous (face positionnée sur l'abdomen de la patiente).....	69
Figure 32 : Schéma de disposition des électrodes de la ceinture d'enregistrement.....	70
Figure 33 : Rapport signal/bruit (SNR) estimé sur les signaux bipolaires pour les deux matrices standard et plate. ....	71
Figure 34 : Obtention des 12 signaux bipolaires ( $V_{bi}$ , $i \in [1-12]$ ) par soustraction verticale, deux à deux, des 16 signaux monopolaires. ....	73
Figure 35 : Analyse des EHG par application du coefficient de corrélation non linéaire H2 à deux signaux bipolaires adjacents.....	75
Figure 36 : A. En rouge : l'activité électrique associée à une contraction manuellement labélisée grâce à l'enregistrement tocographique concomitant. B. Courbe des H2 calculés et seuil retenu au-delà duquel on valide un évènement. Le trait rouge horizontal correspond au seuil S2. C. Ensemble des évènements détectés : toutes les contractions ont été détectées (en vert) mais il existe des évènements détectés qui ne correspondent pas à des contractions (en gris).....	76
Figure 37 : Les évènements détectés peuvent correspondre à une contraction ou à un artefact (False alarm: gris foncé). Si les évènements correspondent précisément au début et à la fin de la contraction il y a alors détection complète (Full detection: vert). Si les évènements correspondent à une contraction sans que le début et la fin de la contraction ne soient précisément reconnus il y a alors « partial detection » (gris clair). Le tracé du bas représente la courbe des H2 cumulés.....	77
Figure 38 : Organisation des acteurs de l'étude RACE.....	81
Figure 39 : Diagramme de flux de l'étude RACE .....	86
Figure 40 : Systèmes d'électrodes utilisées pour l'enregistrement de l'étude RACE et l'enregistreur Mobita®. ....	87
Figure 41 : Placement des 16 électrodes de recueil (a : matrice standard ; c : matrice plate) et de l'électrode de référence (b) sur la patiente .....	88
Figure 42 : Exemple de mise en place de l'équipement complet lors d'un enregistrement... ..	89
Figure 43 : Segmentation des signaux provenant de l'EMG utérin afin de ne conserver que la zone d'intérêt représentative d'une contraction. ....	90
Figure 44 : Page de garde du dossier patient sur le CRF RACE. ....	91
Figure 45 : Données obstétricales et données de l'enregistrement EHG.....	92
Figure 46: e-CRF Données liées aux paramètres EHG.....	92
Figure 47 : Diagramme de flux RACE.....	93
Figure 48 : Répartition sur la population incluse (n=99) des variables qualitatives.....	94
Figure 49 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel sur la population incluse (n=99) .....	95

Figure 50 : Répartition des femmes (n=98) en fonction du délai entre l'enregistrement et l'accouchement.....	96
Figure 51 : Répartition des accouchements prématurés et non prématurés sur la population étudiée (n=98). .....	99
Figure 52 : Electrodes incorporées au vêtement. Dans le projet SAFE Pregnancy@home, l'objectif fixé est de recueillir et d'analyser les signaux EHG à l'aide de 8 électrodes (seules 6 sont représentées ici). .....	104
Figure 53 : Au repos l'équilibre du potentiel membranaire de repos est obtenu grâce à l'ouverture des canaux sodique et potassique. Les canaux calcique voltage dépendant (VDCC) sont fermés. D'après Ferreira et al. ....	109
Figure 54 : L'activation du récepteur à l'ocytocine (OTR) par l'ocytocine (OT) inhibe le canal potassique (SLO2.1) ce qui provoque la dépolarisation membranaire et la génération d'un potentiel d'action. ....	109
Figure 55 : e-CRF Page d'accueil.....	133
Figure 56 : e-CRF Page d'inclusion de la patiente. ....	134
Figure 57 : e-CRF Page des Antécédents de la patiente incluse .....	135
Figure 58 : e-CRF Données obstétricales et données de l'enregistrement EHG.....	136
Figure 59 : e-CRF Données liées aux paramètres EHG .....	137
Figure 60 : e-CRF Données liées à l'accouchement.....	138
Figure 61 : e-CRF Page de fin d'étude .....	139
Figure 62 : e-CRF Notion d'effets indésirables.....	139
Figure 63 : Courbe ROC pour le paramètre H2 monopolaire dans le diagnostic d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement EHG.....	140
Figure 64 Courbe ROC pour le paramètre H2 bipolaire dans le diagnostic d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement EHG. ....	141
Figure 65 : Courbe ROC pour le paramètre R2 bipolaire dans le diagnostic d'un accouchement dans les 15 jours suivant l'enregistrement EHG.....	142
Figure 66 : Courbe ROC pour le paramètre H2 monopolaire pour le diagnostic d'un accouchement prématuré.....	143
Figure 67 : Courbe ROC pour le paramètre H2 bipolaire pour le diagnostic d'un accouchement prématuré.....	144
Figure 68 : Courbe ROC pour le paramètre FW-H2 bipolaire pour le diagnostic d'un accouchement prématuré.....	145
Figure 69 Courbe ROC de la mesure de la longueur fonctionnelle du col par échographie pour la prédiction d'un accouchement à 15 jours.....	146
Figure 70 : Courbe ROC de la mesure de la longueur fonctionnelle du col par échographie pour la prédiction d'un accouchement à 15 jours .....	147