

## Recommandations ISUOG de la pratique : Rôle de l'échographie dans la prédiction de l'accouchement prématuré spontané

L'ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) est une organisation scientifique qui encourage une pratique clinique rigoureuse ainsi qu'un enseignement et une recherche de haute qualité en imagerie pour la santé des femmes. Le CSC (Clinical Standards Committee) de l'ISUOG a pour mission de développer des recommandations pour la pratiques et des consensus offrant aux praticiens de la santé une approche basée sur un consensus d'experts en imagerie. Elles visent à refléter ce qui est considéré par l'ISUOG comme étant la meilleure pratique au moment de leur publication. Bien que l'ISUOG ait fait tout son possible pour garantir que les recommandations soient exactes au moment de leur diffusion, ni la Société, ni ses employés ou membres n'acceptent la responsabilité des conséquences de données, opinions ou déclarations inexactes ou trompeuses émises par le CSC. Les documents du CSC de l'ISUOG n'ont pas pour vocation d'établir une norme légale, car l'interprétation des preuves sous-jacentes aux recommandations peut être influencée par des circonstances individuelles, des protocoles locaux et les ressources disponibles. Les recommandations peuvent être librement distribuées avec l'autorisation de l'ISUOG ([info@isuog.org](mailto:info@isuog.org))

### INTRODUCTION

#### Épidémiologie

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un accouchement prématuré (AP) est défini comme survenant entre 20<sup>+0</sup> et 36<sup>+6</sup> semaines d'aménorrhée(SA)<sup>1</sup>. Dans 75–80 % des cas, il se produit spontanément, suite soit à un travail prématuré (TP), soit à une rupture prématurée des membranes avant le travail (RPM), tandis que, dans les 20–25 % restants des cas, il résulte de l'intervention d'un professionnel de santé (prématurité iatrogène ou médicalement induite)<sup>2,3</sup>. Le taux estimé d'AP dans le monde a augmenté de 9,8 % à 10,6 % entre 2000 et 2014, représentant presque 15 millions d'accouchements prématurés en 2014<sup>4</sup> et plus d'un million de décès en 2010<sup>5</sup> ; l'AP est la principale cause de mortalité néonatale dans le monde et peut être responsable de morbidités à vie pour les survivants<sup>5</sup>. En plus de la mortalité néonatale, il existe des conséquences à court terme de la prématurité,

notamment avec le syndrome de détresse respiratoire (SDR), la dysplasie broncho-pulmonaire, l'hémorragie intraventriculaire, la leucomalacie périventriculaire, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, la rétinopathie du prématuré et la septicémie, tandis que les séquelles à long terme incluent l'infirmité motrice cérébrale, les déficits cognitifs et les déficits comportementaux/sociaux<sup>6</sup>. En dehors des conséquences médicales pour l'individu et la famille, le fardeau de la prématurité sur la société et l'impact économique des séjours prolongés dans une unité de soins intensifs en néonatalogie (USIN), des hospitalisations récurrentes et des besoins de suivi spécialisé peuvent également être dévastateurs. Le coût économique annuel de l'AP aux États-Unis a été estimé à au moins 26,2 milliards de dollars en 2007<sup>7</sup>. En 2014, les dépenses annuelles pour la population canadienne ont été rapportées, correspondant à la répartition par âge gestationnel, comme suit : 123,3 millions de dollars pour les nouveau-nés prématurés très précoces, 255,6 millions de dollars pour les nouveau-nés prématurés modérés, 208,2 millions de dollars pour les nouveau-nés prématurés tardifs et 587,1 millions de dollars pour tous les nouveau-nés<sup>8</sup>.

Contrairement à l'AP, définir le travail prématuré n'est pas simple. Différents critères ont été rapportés dans différentes publications, contribuant à un manque de cohérence dans la réponse aux patientes symptomatiques se présentant dans les maternités. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le travail spontané à terme sont fondamentalement différents de ceux impliqués dans le travail prématuré. Le travail prématuré spontané est considéré comme un syndrome plutôt qu'une seule condition, en partie parce qu'il peut être induit par un ou plusieurs mécanismes distincts<sup>9</sup>. L'infection et l'inflammation sont considérés parmi les premières causes potentielles d'AP, probablement parce que la détection de germes pathogènes dans la cavité amniotique peut être réalisée relativement facilement. D'autres facteurs causaux importants ont été décrits par la suite ; ils comprennent l'insuffisance cervicale, une baisse de l'action de la progestérone, une surdistension utérine et des malformations, des troubles vasculaires, une rupture de la tolérance materno-fœtale et des mécanismes induits par des allergies<sup>10</sup>. L'hétérogénéité des causes explique la difficulté à développer des mesures diagnostiques,

préventives et thérapeutiques universellement efficaces pour lutter contre l'AP. Néanmoins, le raccourcissement cervical est l'une des mécanismes communs vers l'AP, précédant l'accouchement de plusieurs semaines, voire de mois, et il est possible d'évaluer et de quantifier ce phénomène par un examen échographique endovaginal<sup>11</sup>. La mesure de la longueur du col (CL) par échographie a démontré régulièrement être une stratégie efficace et rentable pour prédire l'AP chez les femmes asymptomatiques<sup>12-14</sup> et également un outil utile dans le diagnostic et le processus décisionnel concernant la gestion des patientes symptomatiques en travail prématuré spontané<sup>15</sup>.

Le dépistage de l'AP spontané chez les femmes asymptomatiques est important, car des stratégies préventives peuvent être proposées aux patientes à haut risque d'accouchement prématuré<sup>12,16</sup>. Les modalités préventives qui ont été testées incluent la supplémentation en progestérone (vaginale ou intramusculaire), le cerclage cervical et les pessaires en silicone. Les indications particulières et les avantages potentiels en matière d'issue néonatale doivent être discutés en détail avec les patientes, et cela est également pris en compte dans l'ensemble de la recommandation. La mesure de la longueur cervicale en routine pendant la grossesse a été mise en place dans certaines populations, avec des réductions conséquentes du taux d'AP spontané<sup>17,18</sup>, et cette pratique est étayée par de nombreuses sociétés savantes nationales et internationales<sup>6,19,20</sup>. La mesure échographique de la longueur cervicale a aussi été évaluée dans le cadre d'une menace de travail spontané prématuré pour détecter les femmes à risque le plus élevé d'accouchement prématuré afin d'orienter leurs soins.

La difficulté à déterminer la longueur cervicale optimale pour les stratégies de prévention de l'AP ne doit pas être sous-estimée. Tout d'abord, il existe une hétérogénéité profonde entre les études concernant les seuils utilisés pour la prématurité (généralement <37 SA, <34 SA ou <32 SA). Deuxièmement, le terme à la naissance à lui seul n'est pas un marqueur si pertinent pour déterminer l'efficacité des mesures préventives ou thérapeutiques contre l'AP, car prolonger une grossesse dans certaines conditions, telles que la présence d'une infection ou des conditions maternelles et fœtales à risque, pourrait être nuisible pour la grossesse bien que de telles circonstances soient rares. Jusqu'à présent, il n'y a pas eu de consensus formel issu des études sur le sujet, notamment parce que les issues à long terme devraient être aussi utilisées de manière uniforme dans les futures études sur l'AP.

L'objectif de cet article est d'évaluer le rôle de l'échographie dans la prédiction de l'AP chez les femmes asymptomatiques et celles présentant des symptômes de travail prématuré spontané, dans le but

de prévenir l'accouchement prématuré et d'améliorer les résultats périnataux et à long terme de l'enfant.

### Identification et évaluation des preuves

Une recherche bibliographique a été effectuée pour trouver des publications pertinentes dans les bases de données suivantes : PubMed, la librairie Cochrane et le registre Cochrane des essais contrôlés, la bibliothèque nationale de santé et La Clearing House des recommandations nationales, ainsi que sur les sites des sociétés internationales d'obstétrique et d'imagerie. Les mots-clés utilisés dans la recherche étaient : « échographie », « accouchement prématuré », « travail prématuré », « prédiction » et « prévention ». La recherche a été filtrée pour la période de 1990 à 2022 et la dernière recherche a été effectuée le 20 mai 2022. Lorsque cela était possible, les recommandations sont basées sur les preuves qui les soutiennent. Nous spécifions les « Bonnes pratiques » pour les domaines dans lesquels les preuves sont encore insuffisantes

Les grades de recommandation et des niveaux de preuve utilisés dans les directives de l'ISUOG sont donnés en annexe 1.

### STRATÉGIES DE DÉPISTAGE BASÉES SUR L'ÉCHOGRAPHIE POUR L'AP SPONTANÉ CHEZ LES FEMMES ASYMPTOMATIQUES AVEC GROSSESSE UNIQUE

Bien qu'un antécédent d'AP spontané soit le facteur de risque épidémiologique le plus important pour l'AP, il n'est présent que chez 10 % des femmes qui accouchent avant 34 SA<sup>21,22</sup>. De nombreux scores basés uniquement sur l'histoire clinique ont été développés dans le but d'identifier les patientes à risque d'accouchement prématuré. Cependant, ils souffrent d'une grande variabilité et d'une reproductibilité limitée à travers différentes populations<sup>23</sup>. Le toucher vaginal a toujours été la méthode la plus courante pour évaluer le col utérin dans le contexte du travail. Cette évaluation simple et peu coûteuse fournit des informations sur le col et la présentation fœtale, mais comparée à l'absence d'intervention ou aux méthodes d'imagerie récentes, cette évaluation clinique en routine n'améliore pas le dépistage de l'accouchement prématuré. Ses limites sont liées à la subjectivité de l'évaluation et l'incapacité de détecter des remaniements cervicaux précoces, qui commencent par la dilatation de l'orifice interne et sont donc inaccessibles à l'examen clinique. Les mêmes limites concernent aussi l'utilisation d'un cervicomètre, une autre alternative peu coûteuse pour identifier un col court, qui a récemment été prônée comme un outil permettant de sélectionner les patientes qui ne bénéficieraient pas d'une échographie endovaginale<sup>25</sup>. Ces stratégies de dépistage moins performantes devraient être limitées aux environnements où

l'échographie n'est pas disponible. La mesure échographique de la longueur cervicale a été établie comme un examen indispensable pour le dépistage de l'accouchement prématuré. La relation inverse entre la CL mesurée par échographie endovaginale et l'incidence de l'accouchement prématuré spontané a été décrite pour la première fois il y a plus de 30 ans, remettant en question la théorie dichotomique précédente du col compétent contre le col incompétent et établissant cette mesure comme une variable continue<sup>11,26</sup>.

### La mesure de la longueur cervicale

La reproductibilité est essentielle pour qu'un examen de dépistage soit pertinent, et la mesure de la longueur du col (CL) doit toujours être pratiquée en respectant une méthodologie standardisée. Il a été rapporté que la variabilité inter- et intra-observateur pour la mesure de la CL est meilleure que celle de l'examen digital<sup>27</sup>. Parmi les différentes formations pour la mesure de la CL, le Certificat de compétence en évaluation cervicale provenant de la Fetal Medicine Foundation<sup>28</sup> et le programme d'éducation et de révision de la longueur cervicale (CLEAR)<sup>29</sup> sont les deux cours éducatifs en ligne de haute qualité qui délivrent une certification aux professionnels ayant suivi le cours théorique et soumis des images d'examen pour audit. Les prestataires doivent effectuer la mesure échographique de la CL uniquement s'ils sont familiarisés avec la technique recommandée<sup>30</sup> (Tableau 1), qui est basée sur ces deux cours reconnus.

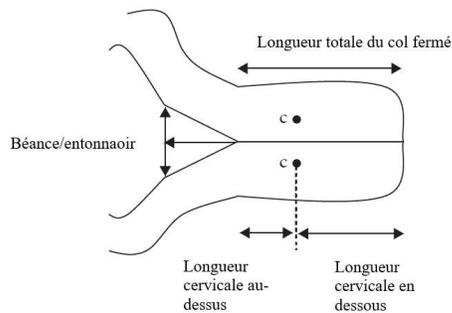
La mesure doit être effectuée avec la vessie maternelle vide. Elle consiste en une coupe sagittale du col, avec le col occupant 50 à 75 % de l'écran permettant de visualiser la totalité du canal cervical, l'orifice interne et l'orifice externe. La pression sur le col doit être minimale. Pour permettre des changements dynamiques, au moins trois mesures doivent être obtenues en ligne droite entre l'orifice interne et l'orifice externe, et la mesure la plus courte doit être enregistrée. La Figure 1 présente une représentation schématique des structures pouvant être observées lors de l'évaluation cervicale par échographie endovaginale (EE) et des aspects supplémentaires concernant la technique correcte sont illustrés dans les Figures 2 à 7.

Techniquement, l'évaluation échographique de la CL peut être effectuée par voie abdominale, transpérinéale ou endovaginale. Bien que l'approche abdominale puisse être associée à une réduction du temps d'examen, à une réduction de l'inconfort pour la patiente, l'approche endovaginale est recommandée, car elle est plus précise et reproductible et moins sujette à des problèmes techniques<sup>31,32</sup>. Par voie abdominale, la distance augmentée entre la sonde et le col, l'allongement artificiel du col produit par une vessie pleine ou par la pression appliquée sur la sonde, l'atténuation acoustique observée chez les patientes avec un indice de masse corporelle élevé et les cônes d'ombre dus aux structures fœtales ou maternelles sont des explications possibles pour expliquer une précision diminuée<sup>32</sup> (Figure 4b).

**Tableau 1** Technique d'évaluation de la longueur cervicale par échographie transvaginale

Étape de l'examen	Recommandation
Pré-examen	Vessie maternelle vide
Position maternelle	Position semi-inclinée avec jambes en abduction
Sélection du transducteur	Transducteur endovaginal haute fréquence recouvert d'une gaine jetable et lubrifiée avec du gel des deux côtés (attention: éliminer les bulles d'air)
Introduction	Placer la sonde au niveau du fornix antérieur avec une orientation selon l'axe longitudinal pour une image sagittale. Une légère pression peut être nécessaire pour une meilleure identification des structures
Structures requises	Bord inférieur de la vessie, orifice externe, canal endocervical et muqueuse, orifice interne (limité par le bord de la muqueuse)
Minimiser la pression	Vérifier que les deux lèvres cervicales ont la même épaisseur, en gardant toutes les structures requises dans l'image
Grossissement	Le col de l'utérus doit occuper 50 à 75 % de l'écran
Mesure	Placer les repères entre l'orifice interne fonctionnel et l'orifice externe, en obtenant une ligne droite entre eux
Répétition	Obtenir trois mesures distinctes et choisir la plus courte techniquement correcte
Durée	Accorder suffisamment de temps pour obtenir trois mesures techniquement correctes afin de permettre l'observation des changements dynamiques au fil du temps
Décrire les constatations supplémentaires	Béance cervicale, débris de liquide amniotique, sludge, séparation des membranes, vasa praevia, placenta bas inséré, placenta anormalement invasif
Éviter les pièges	Une vessie pleine ou une pression excessive du transducteur peut allonger artificiellement la longueur cervicale Un segment inférieur épaissi ou des contractions utérines peuvent imiter une béance: bien identifier la muqueuse cervicale. Éviter de confondre le mucus cervical avec une béance en délimitant le trajet des membranes au niveau de l'orifice interne

Une étude prospective a montré que des seuils de CL sont plus élevés lorsqu'une évaluation abdominale est pratiquée ( $\leq 36$  mm) comparativement à l'évaluation endovaginale ( $\leq 25$  mm), et l'échographie endovaginale serait encore nécessaire dans plus de 60 % des cas<sup>33</sup>. De plus, tous les essais contrôlés randomisés (ECR) qui ont démontré des avantages d'intervention chez les patientes avec un col court ont utilisé l'approche endovaginale et il n'existe pas de recommandations provenant des sociétés savantes soutenant l'utilisation en routine de l'échographie abdominale pour le dépistage de la CL<sup>19,20,34</sup>.



**Figure 1** Représentation schématique de l'évaluation cervicale par échographie transvaginale (adapté de Hughes *et al.* 191). c, cerclage.

En excluant les facteurs culturels, l'acceptation par les patientes de l'échographie endovaginale peut être extrêmement élevée si une explication précise est donnée, comme le démontre le taux d'acceptation de 99,9 % décrit dans une étude de population de 17 609 patientes<sup>18,35</sup>.

Lorsque la longueur du col (CL) est  $>25$  mm, une courbure du col est présente dans 51 % des cas, dans 25 % des cas lorsque la CL est comprise entre 16 et 25 mm, et dans aucun cas lorsque la CL est  $<16$  mm<sup>36</sup>.

Ainsi, dans les cas où le col présente une courbure significative, la mesure de la CL peut être plus longue si elle est réalisée en utilisant la somme de segments ou en traçant une ligne suivant le canal cervical, comparativement à la mesure d'une ligne droite entre deux callipers posés sur chaque orifice. Cependant, comme un col court apparaît toujours droit, l'utilisation universelle d'une mesure en ligne droite avec des callipers posés sur chaque orifice peut être adoptée sans affecter la gestion de la grossesse.

#### Recommandations

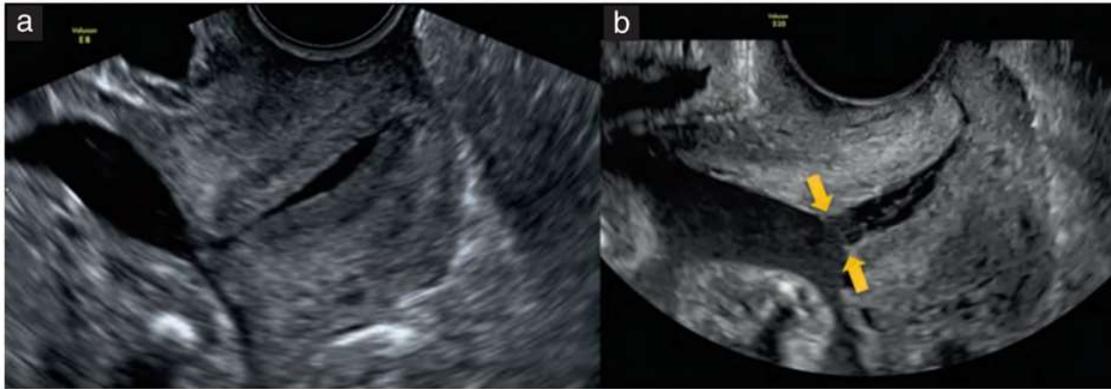
- La mesure de la longueur du col (CL) pour la prédiction de l'accouchement prématuré doit être réalisée par échographie endovaginale (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : B**).
- La mesure la plus courte d'au moins trois mesures de la longueur du col (CL) et suivant les critères de qualité doit être utilisée pour le compte rendu et la prise en charge clinique (**POINT DE BONNE PRATIQUE**).
- Les mesures de la CL par échographie endovaginale (EE) doivent être effectuées de manière standardisée, de préférence par des opérateurs ayant été certifiés par un organisme scientifique, tel que la Fetal Medicine Foundation<sup>28</sup> ou la Perinatal Quality Foundation (CLEAR)<sup>29</sup> (**POINT DE BONNE PRATIQUE**).

#### Changements de la longueur du col pendant la grossesse

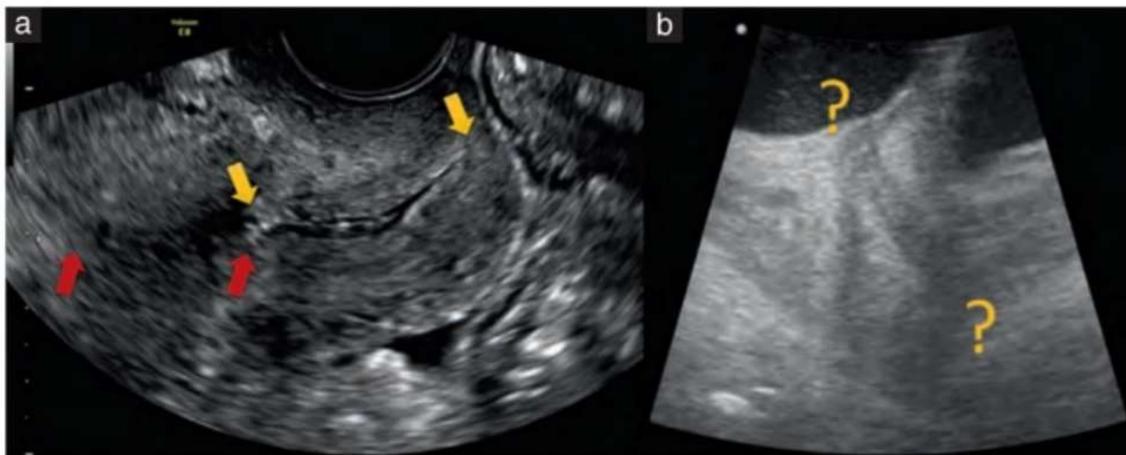
La longueur du col (CL) est généralement stable entre 14 et 28 semaines de gestation et tend à raccourcir progressivement par la suite<sup>11</sup>, sa longueur médiane diminuant d'environ 43 mm à 16 SA à environ 31 mm à 36 SA. Le col est, en moyenne, plus court au deuxième trimestre chez les femmes d'origine africaine ou asiatique, chez les jeunes femmes ( $<20$  ans) et chez celles ayant un indice de masse corporelle plus bas<sup>38,39</sup>.



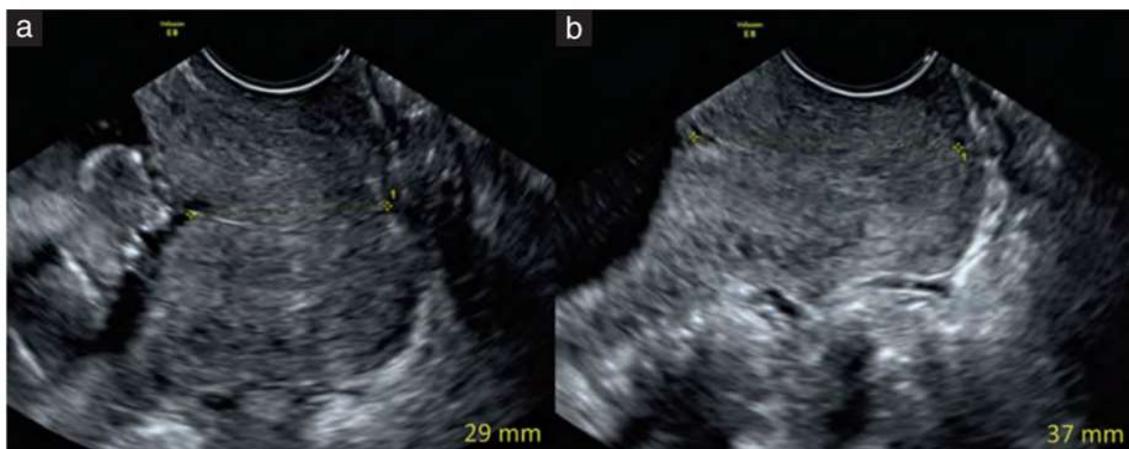
**Figure 2** Images échographiques par voie endovaginale montrant un col normal avec une muqueuse cervicale légèrement hyperéchogène.



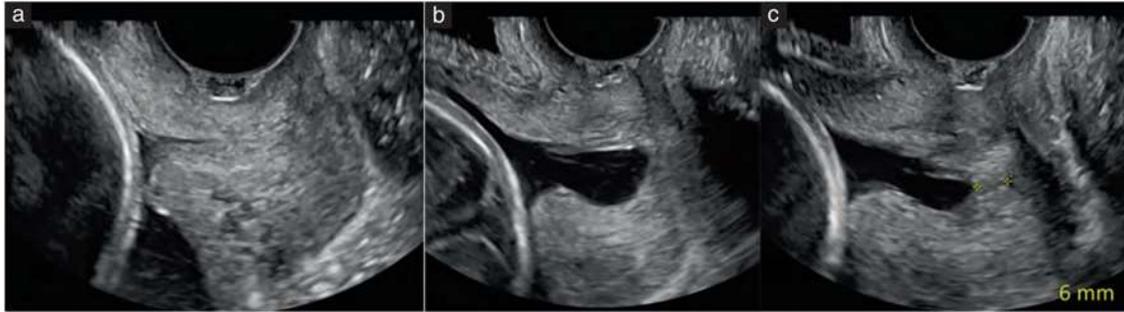
**Figure 3** Images échographiques par voie endovaginale montrant des cols normaux avec du contenu hypoéchogène dans le canal endocervical. (a) Mucus visible dans le canal. (b) Les membranes amniotiques sont visibles (flèches), indiquant qu'il n'y a pas de formation d'entonnoir.



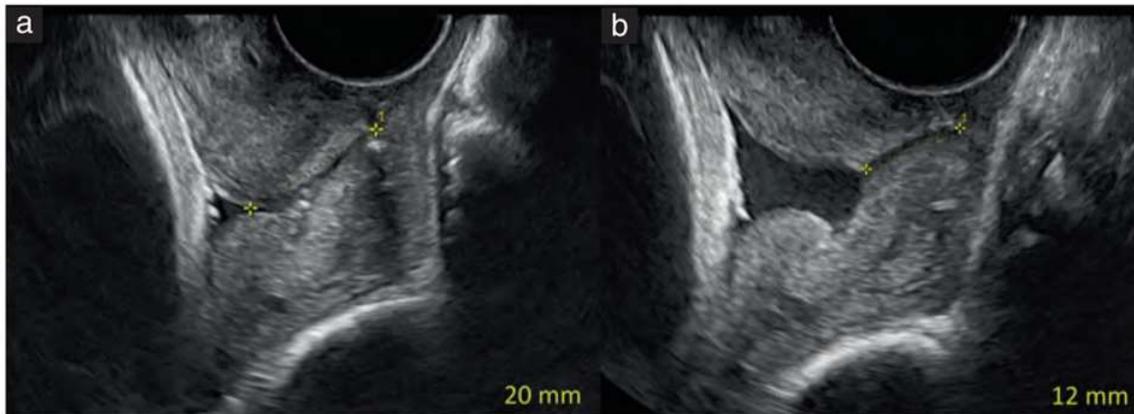
**Figure 4** Stratégies non recommandées pour la mesure de la longueur cervicale. (a) Évaluation de la CL par voie endovaginale au premier trimestre. Les orifices internes et externes du col (flèches jaunes) sont limités par les bords de la muqueuse cervicale, et le segment inférieur de l'utérus est épaissi et sous-développé (flèches rouges). (b) Évaluation de la CL par voie abdominale avec une vessie à moitié pleine, où il est difficile d'identifier les orifices internes et externes du col.



**Figure 5** Mesures échographiques par voie endovaginale de la longueur cervicale chez la même patiente, illustrant l'effet de la pression exercée par la sonde : (a) Pression minimale exercée sur le col (correct) ; (b) Pression excessive de la sonde (incorrect), qui allonge le col et crée une différence de longueur entre les orifices cervicaux.



**Figure 6** Mesures échographiques par voie endovaginale de la longueur cervicale chez la même patiente, illustrant l'effet potentiel de différents degrés de pression exercée par la sonde sur l'identification des changements dynamiques du col : (a) Pression excessive de la sonde (incorrect), qui allonge le col et crée une différence d'épaisseur entre les lèvres cervicales; (b,c) Pression douce de la sonde (correct) permettant d'identifier l'entonnoir et la longueur cervicale raccourcie, avec des changements dynamiques au cours de l'examen.



**Figure 7** Mesures échographiques par voie endovaginale de la longueur cervicale chez la même patiente, prises à 1 minute d'intervalle, montrant l'importance de prendre un minimum de trois mesures techniquement correctes pour observer les changements dynamiques au fil du temps. Notez que les lèvres cervicales ont à peu près la même épaisseur dans (a) et (b).

### Stratégies de dépistage par échographie pour l'accouchement prématuré spontané chez les femmes asymptomatiques avec grossesse simple

La constatation échographique d'un col court augmente le risque d'AP dans les grossesses singleton sans facteur de risque ou symptôme additionnel. En général, plus la longueur cervicale est courte et plus le terme au moment du raccourcissement est précoce, plus le taux d'accouchement prématuré spontané est élevé.

#### *Facteurs influençant la précision de la mesure de la longueur cervicale*

La précision de la mesure de la CL pour prédire l'accouchement prématuré dépend de divers facteurs, tels que la population étudiée, la prévalence de base de l'AP dans cette population, les valeurs seuils définissant un col court et le terme retenu pour l'AP, ainsi que le terme au moment de l'évaluation.

#### *Mesures de la longueur cervicale (CL) et dépistage du risque d'AP*

Le choix du test de dépistage à pratiquer ainsi que l'adhésion des professionnels de santé et des patients à la stratégie préventive appliquée après un résultat à risque sont cruciaux pour une gestion optimale du risque de l'accouchement prématuré.

#### *Moment du dépistage*

Pour des raisons logistiques, il est conseillé de dépister parmi les femmes asymptomatiques un risque d'AP avec la CL entre 18 et 24 SA<sup>19,20</sup>, dans le cadre de l'échographie de dépistage morphologique du deuxième trimestre. Les mesures effectuées avant cette période ont tendance à surestimer la CL, en raison de la difficulté à identifier l'orifice interne et de l'incorporation du segment inférieur de l'utérus sous-développé (figure 4A). Un terme de 24 SA est généralement reconnu comme la limite supérieure

pour les stratégies de dépistage, car c'est souvent un délai commun pour les mesures préventives, telles que l'administration de progestérone et la réalisation d'un cerclage. C'est également un point de départ pour les interventions thérapeutiques, comme la tocolyse, l'administration anténatale de corticostéroïdes et l'utilisation de sulfate de magnésium pour la neuroprotection<sup>19,42</sup>. Les mesures de CL effectuées avant la grossesse ne sont pas utiles pour prédire le AP lors d'une grossesse ultérieure<sup>43</sup>.

Les premières grandes études sur la population générale ont montré qu'au cours du deuxième trimestre, le 10<sup>ème</sup> centile pour la CL était de 26 mm<sup>11</sup>, le 5<sup>ème</sup> centile était de 22 à 23 mm<sup>11,38</sup>, et le 1<sup>er</sup> centile était de 11 à 13 mm<sup>11</sup>. Pour un seuil de  $\leq 15$  mm, le taux d'AP avant 35 SA était de 50 %, tandis que pour un seuil de  $\leq 25$  mm, il était de 18 %<sup>11</sup>. Une autre étude transversale ayant inclus plus de 6600 évaluations de CL a révélé que la CL ne suit pas une distribution normale pendant la grossesse, et a suggéré de nouvelles valeurs de référence, basées sur des centiles et des z-scores entre 16 et 36 SA<sup>37</sup>.

### Seuil pour définir le col utérin court

La sélection d'une valeur seuil pour la mesure de la longueur cervicale (CL) dans le cadre du dépistage du risque de naissance prématurée est un compromis entre la sensibilité du test et le taux de dépistage positif. Une méta-analyse a montré qu'un seuil de CL de 20 mm présentait une sensibilité de 22,1 % pour le AP avant 35 semaines, avec un taux de tests positifs de 1,8 %. En augmentant le seuil à 25 mm, la sensibilité passait à 33,1 %, mais au coût d'une augmentation du taux de tests positifs à 4,1 %<sup>44</sup>. La sélection d'un seuil optimal est compliquée par le fait que la CL peut faire partie d'une stratégie de dépistage combiné, dans laquelle d'autres facteurs peuvent influencer l'estimation du risque.

En pratique, un seuil de 25 mm est utilisé depuis plus de 10 ans dans la majorité des essais interventionnels comme la meilleure option pour prédire l'AP avant 24 SA<sup>6,12,20,40</sup>.

### Recommandation

- Un seuil de CL  $\leq 25$  mm peut être utilisé pour initier des mesures préventives contre l'AP dans les grossesses singleton asymptomatiques, indépendamment des facteurs de risque (**CONSENSUS D'EXPERT**).

### Autres observations échographiques comme prédicteurs de l'AP spontanée

#### Entonnoir

Un entonnoir désigne la protrusion du sac amniotique dans la portion intra-utérine (ou partie supérieure) du

canal cervical. Sa présentation échographique varie en fonction de la sévérité du raccourcissement cervical (figures 1, 6-10). Un moyen mnémotechnique "Trust Your Vaginal Ultrasound" représente la progression de la sévérité, commençant par une apparence normale en T, puis en Y, en V, et finalement en U de la portion intra-utérine du col et de l'orifice interne du col (figure 8). En cas d'entonnoir, aucune méthode de mesure n'a été prouvée comme un facteur de risque indépendant et précis pour l'accouchement prématuré<sup>45,46</sup>. Par conséquent, si un entonnoir est présent, sa longueur ne doit pas être incluse dans la mesure de la CL (figure 1).

Les débris amniotiques, ou "sludge", apparaissent comme des matières hyperechogènes concentrées près de l'orifice interne ou dispersées dans la cavité amniotique (figure 8,9). Ce sludge peut contenir du pus, des microbes et/ou d'autres particules solides, comme des caillots de sang, du vernix ou du méconium. Il a été associé à une infection intra-amniotique et à un risque accru d'AP, surtout en cas de col court et de pertes spontanées antérieures au deuxième trimestre<sup>47-49</sup>. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur la nécessité de tests diagnostiques supplémentaires ou de traitements.

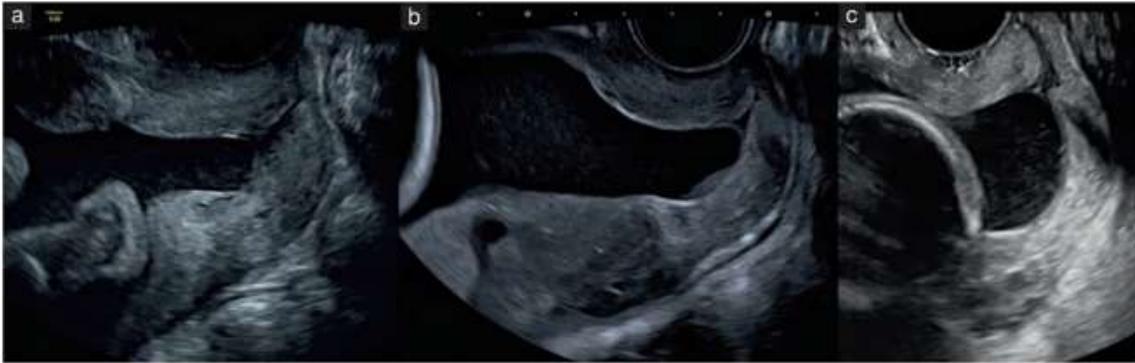
Bien que la séparation des membranes amniotiques de la décidua ait d'abord été associée à une augmentation du risque d'AP, cette association n'a pas été confirmée après ajustement pour la mesure de la longueur cervicale (figures 8 et 9)<sup>50</sup>. Ni la densité des tissus cervicaux mesurée par élastographie, ni les mesures de l'axe cervical par rapport à l'axe longitudinal de l'utérus ne sont considérées comme des facteurs prédictifs de l'AP lorsqu'elles sont ajoutées à la mesure de la CL<sup>50</sup>.

### Options de prise en charge après identification d'un col court dans une grossesse unique asymptomatique

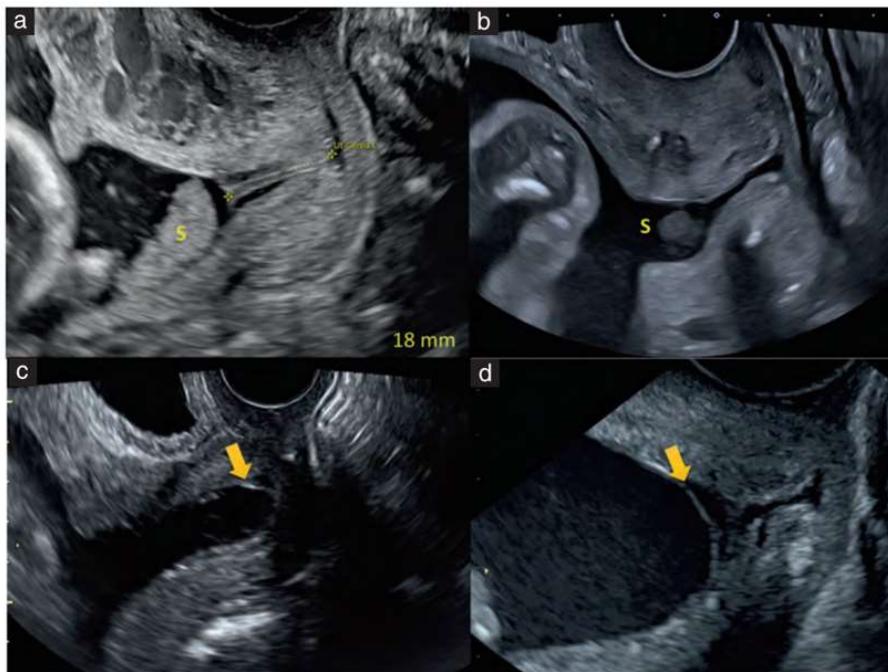
L'objectif principal de la mesure de la CL chez les femmes à bas risque est de cibler les patientes avec un col court et qui aurait un risque plus élevé d'AP, afin de mettre en œuvre une intervention préventive en temps utile (prévention secondaire). Différentes stratégies préventives ont été proposées ; certaines ont démontré un niveau élevé d'efficacité, tandis que les preuves sont mitigées, voire défavorables, pour d'autres.

#### Mesures conservatrices

Bien que généralement considérées comme sûres par les cliniciens, le repos prolongé au lit et l'hospitalisation chez les femmes avec un col court ont été associés à un risque accru d'événements thromboemboliques<sup>51</sup> et d'effets psychologiques négatifs<sup>52</sup>, ainsi qu'à des taux plus élevés d'AP<sup>53</sup>. En



**Figure 8** Images d'échographie transvaginale chez trois femmes enceintes, illustrant la progression de l'entonnoir de l'orifice cervical interne et du col supérieur en lien avec une majoration du risque : (a) entonnoir en forme de Y ; (b) entonnoir en forme de V, avec séparation des membranes amniotiques et débris amniotiques ; (c) entonnoir en forme de U, avec dilatation de l'orifice cervical externe.



**Figure 9** Images d'échographie endovaginale montrant des éléments supplémentaires à la longueur cervicale courte. (a) Col court chez une patiente atteinte d'un placenta accreta et débris amniotiques (S). (b) Entonnoir, et débris amniotiques (S) et col court chez une patiente traitée avec cerclage (points échogènes sur les lèvres cervicales supérieure et inférieure). (c,d) Séparation des membranes amniotiques (flèches) chez des patientes présentant un entonnoir et un col court



**Figure 10** Images d'échographie endovaginale successives obtenues au cours d'un cerclage indiqué par examen physique : (a) entonnoir en forme de U avant le cerclage ; (b) entonnoir en forme de Y après la pose de la première suture ; (c) image post-cerclage après la pose de deux sutures

fait, chez les femmes asymptomatiques avec une grossesse unique et un col court, l'exercice d'au moins deux jours par semaine pendant au moins 20 minutes par jour a été associé à une réduction de 32 % des accouchements avant 37 SA, plutôt qu'à une augmentation du risque d'AP. Par conséquent, il est conseillé aux patientes de maintenir leur activité habituelle<sup>54</sup>.

#### *Recommandations concernant la restriction de l'activité physique*

- La restriction de l'activité physique de base n'est pas recommandée chez les femmes asymptomatiques à risque d'AP (**GRADE DE RECOMMANDATION : C**).

#### *Progestérone*

L'effet bénéfique des progestatifs dans la prévention de l'AP est attribué à leur capacité à favoriser la quiescence myométriale et à inhiber la maturation cervicale en réduisant la production de cytokines et en exerçant un effet anti-inflammatoire sur les membranes<sup>55,56</sup>. Deux essais contrôlés randomisés (ECR) publiés en 2003 ont suscité un intérêt pour l'utilisation de deux progestatifs dans la prévention de la AP : l'injection intramusculaire hebdomadaire de 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone caproate (17-OHPC)<sup>57</sup> et administration vaginale quotidienne de progestérone naturelle<sup>58</sup>. Depuis, l'hydroxyprogestérone 17-OHPC est recommandé aux États-Unis pour la prévention de l'AP chez les patientes ayant déjà connu un accouchement prématuré spontané. Cependant, après presque deux décennies, un essai contrôlé randomisé international ultérieur a rapporté que, comparé au placebo (578 femmes), la 17-OHPC (1130 femmes) n'a pas réduit le risque d'AP récurrente (AP) avant 35 semaines (11 % contre 11,5 %) ni les taux de morbidité néonatale (5,6 % contre 5,0 %) dans une population ayant des antécédents d'AP<sup>59</sup>. En revanche, l'application de progestérone vaginale naturelle, sous forme de suppositoires ou de gel, a montré qu'elle réduisait le risque d'AP et la morbidité néonatale et a maintenant été établie comme la pierre angulaire de la prévention du AP chez les patientes asymptomatiques ayant une grossesse unique et un col court<sup>60</sup>. En 2012, la première méta-analyse sur données individuelles a montré que la progestérone vaginale réduisait significativement la prévalence de l'AP avant 28 à 35 SA et diminuait également les taux de morbidité néonatale composite<sup>61</sup>. Cependant, des préoccupations ont émergé après l'essai OPPTIMUM, qui n'a trouvé ni bénéfice ni effet indésirable significatifs associés à l'utilisation de la progestérone dans un groupe hétérogène de patientes à risque d'AP, y compris des femmes à bas risque qui avaient un col court<sup>62</sup>, et une nouvelle méta-analyse sur données individuelles était publiée et qui intégrait les résultats de l'essai

OPPTIMUM<sup>12</sup>. Cette dernière a réaffirmé l'effet protecteur de la progestérone, en particulier en démontrant une réduction du risque d'AP survenant entre 28 et 36 semaines (diminution du risque d'AP avant 33 SA avec un risque relatif de 0,62, IC95 % [0,47 à 0,81]). De plus, l'analyse a indiqué des réductions des taux de morbidité et de mortalité néonatale pour les grossesses uniques avec un col court traité par progestérone, sans impact négatif sur le neurodéveloppement de l'enfant<sup>12</sup>.

En 2021, le groupe Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC) a publié une méta-analyse sur données individuelles incluant 11 644 femmes à risque d'AP, principalement des femmes ayant déjà eu un AP spontané ou un col court<sup>63</sup>. Ses résultats ont de nouveau confirmé que la progestérone vaginale réduit le risque d'AP avant 34 SA dans les grossesses uniques (3769 femmes ; RR 0.78 ; IC95 % [0.68–0.90]) et diminue le risque d'hypotrophie à la naissance, d'hypotrophie sévère, d'admission en USIN, de syndrome de détresse respiratoire et le besoin en soutien respiratoire. L'utilisation de 17-OHPC a également été associée à une réduction non significative du risque d'AP avant 34 SA (3053 femmes ; RR, 0.83 ; IC95 % [0.68–1.01]). Le groupe EPPPIC a considéré qu'il y avait des données insuffisantes pour évaluer adéquatement la sécurité et l'efficacité de la progestérone orale (181 femmes ; RR, 0.60 ; IC95 % [0.41–0.90])<sup>63</sup>.

En 2022, une autre méta-analyse a rapporté que, parmi de nombreuses interventions, la progestérone vaginale devrait être considérée comme le meilleur choix pour les grossesses uniques asymptomatiques à risque d'AP en raison d'un col court ou d'une histoire d'AP spontané précédent<sup>64</sup>. Comparée à un placebo ou à aucun traitement, il était noté une réduction conséquente du risque d'AP avant 34 SA (odds ratio (OR), 0.50 ; IC95 % [0.34–0.70]) et moindre pour la prévention de la mort périnatale (OR, 0.66 ; IC95 % [0.44–0.97])<sup>64</sup>. Par conséquent, l'administration de progestérone vaginale naturelle (par exemple, 200 mg de progestérone micronisée chaque nuit) est recommandée pour les femmes asymptomatiques avec une grossesse unique sans antécédent d'AP spontané et un col court  $\leq$  25 mm avant 24 semaines, depuis la détection du col court jusqu'à 36 SA.

#### *Recommandation*

- Pour les femmes asymptomatiques avec une grossesse unique sans antécédent d'AP spontané et avec un col de l'utérus (voie endovaginale)  $\leq$  25 mm avant 24 SA, l'administration de progestérone vaginale naturelle est recommandée à partir du moment de la détection. (**GRADE DE RECOMMANDATION : A**).

### Cerclage

Le cerclage cervical implique le placement d'un ou deux points de suture près de l'orifice interne, afin de soutenir mécaniquement le col et de prévenir l'AP. Les techniques de cerclage les plus couramment rapportées sont les cerclages de McDonald et Shirodkar, mais aucune donnée ne prouve la supériorité d'une technique sur l'autre. Une méta-analyse sur données individuelles a comparé l'insertion de cerclage à une expectative et n'a pas trouvé de réduction significative de l'AP  $\leq 35$  SA dans les grossesses uniques asymptomatiques avec un col court sans facteur de risque tels qu'un antécédent de fausse couche tardive ou d'AP<sup>65</sup>.

Cependant, une analyse en sous-groupe à partir de 126 patientes de cette même méta-analyse a montré une réduction significative de l'AP parmi les patientes ayant une CL < 10 mm et traitée par cerclage. Ces résultats sont renforcés par des études rétrospectives retrouvant également que le cerclage a doublé la latence de la grossesse et diminué la morbidité et la mortalité néonatales chez les patientes ayant un col extrêmement raccourci malgré un traitement à la progestérone<sup>66,67</sup>. Pour les femmes enceintes avec une découverte fortuite d'une CL entre 10 et 25 mm, il est recommandé de commencer un traitement par progestérone vaginale et de mesurer la CL toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à 24SA. Si la CL diminue progressivement jusqu'à  $\leq 10$ mm, un cerclage doit être considéré. Une fois le cerclage pratiqué, il n'est plus nécessaire de faire un suivi du col, du fait qu'aucune prise en charge supplémentaire ne permettra de modifier l'issue.

### Recommandations

- Après initiation d'un traitement par progestérone vaginal, Un suivi toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à 24 semaines peut détecter un raccourcissement supplémentaire du col (**CONSENSUS D'EXPERT**).
- Un cerclage cervical peut être envisagé chez les femmes dont le col se raccourcit à <10 mm malgré le traitement par progestérone (**GRADE DE RECOMMANDATION : C**).

### Pessaire

Les pessaires sont principalement des dispositifs type cupules en silicone que l'on insère par voie vaginale, et que l'on positionne autour du col<sup>68,69</sup>. Ils agissent comme un soutien mécanique, favorisant l'élongation du col et la sacralisation de celui-ci. Deux grands essais randomisés contrôlés (ERC) ont été publiés avec des résultats contradictoires. L'essai PECEP (Pesario Cervical para Evitar Prematuridad) a inclus 385 patientes avec une CL < 25 mm, retrouvant une

réduction significative de l'AP < 34 SA dans le groupe traité avec un pessaire (6 % contre 27 %) <sup>70</sup>. En revanche, le plus grand essai multicentrique n'a pas rapporté de différence significative dans l'incidence de l'AP entre les groupes traités par Pessaire et le groupe contrôle (12 % contre 11 %) <sup>71</sup>. Une revue systématique et une méta-analyse de six ERC (1982 femmes) comparant le pessaire cervical avec les soins standards ou d'autres interventions chez des femmes asymptomatiques à haut risque d'accouchement prématuré n'ont également montré aucune différence dans les taux d'accouchement prématuré avant 37, 34, 32 et 28 SA, ainsi que dans les taux d'événements périnataux indésirables<sup>72</sup>. L'essai randomisé P5 (Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth) (P5) qui a inclus 936 patientes n'a également pas réussi à démontrer l'efficacité du pessaire cervical en plus de la progestérone vaginale pour réduire les taux de morbidité ou de mortalité néonatale chez les femmes enceintes asymptomatiques ayant un col court de découverte fortuite<sup>73</sup>. Ainsi, les données ne soutiennent pas l'utilisation du pessaire pour prévenir l'accouchement prématuré chez les patientes asymptomatiques avec un col utérin <25 mm en dehors des protocoles de recherche.

### Recommandation

- Les données actuelles ne soutiennent pas l'utilisation du pessaire pour prévenir l'AP chez les patientes asymptomatiques avec un CL < 25 mm en dehors des protocoles de recherche (**GRADE DE RECOMMANDATION : B**).

### Dépistage par mesure du col utérin : population sélectionnée vs universel

Le débat sur l'implémentation du dépistage sur population sélectionnée ou universelle à partir de la mesure de la CL reste d'actualité. Bien qu'une augmentation (probablement surestimée) des dépenses de santé de 175 millions de dollars par an ait été calculée pour le dépistage universel aux États-unis<sup>74</sup>, plusieurs publications attestent d'un rapport coût-efficacité favorable de cette stratégie, surtout après l'identification d'un col court parmi les patientes asymptomatiques, en favorisant la prescription rapide de progestérone vaginale, et permettant une réduction de l'AP<sup>13,14,75-79</sup>. De plus, le dépistage sur une population sélectionnée ayant au moins un facteur de risque pour un accouchement prématuré manquerait presque 40 % des femmes avec un col court, qui sont potentiellement à haut risque d'AP<sup>80</sup>.

Deux études de cohorte rétrospectives ont évalué l'efficacité du dépistage universel de la longueur du col (CL) pour réduire l'accouchement prématuré (AP). Son et al.<sup>18</sup> se sont concentrés sur des femmes ayant une

grossesse unique et sans antécédents d'AP, et ont inclus 46 598 participantes avant et 17 609 après le lancement de ce programme de dépistage en 2011. Il a été démontré que la mesure de la longueur du col par échographie vaginale était acceptée par 99,9 % des patientes, avec un taux de col court de 0,9 %, et une réduction significative de la fréquence de l'AP spontané avant 37 SA (6,7 % contre 6,0 %), avant 34 SA (1,9 % contre 1,7 %) et avant 32 SA (1,1 % contre 1,0 %) <sup>18</sup>. Dans une 2<sup>nd</sup>e étude de cohorte rétrospective, englobant 1751 grossesses uniques sans antécédents d'AP, l'introduction du dépistage universel de la longueur du col a été associée à une diminution de la fréquence des menaces de travail prématuré (de 11,1 % à 6,7 %) et des hospitalisations subséquentes de ces patientes (de 2,3 % à 1,4 %) <sup>81</sup>. Une étude de cohorte prospective basée sur la population dans l'État de l'Australie-Occidentale a évalué un programme complet de prévention des AP qui incluait l'évaluation échographique universelle de la longueur du col pour les femmes enceintes entre 18 et 20 SA <sup>82</sup>. Un an après sa mise en œuvre complète, il y a eu une réduction de 7,6 % du taux d'AP unique, en particulier pour les groupes d'AP entre 28SA à 31SA, entre 32SA et 36SA et de moins de 37 SA <sup>17</sup>, et cette réduction a été maintenue, en particulier dans les centres tertiaires, dans les centres s'occupant des patientes initialement classées comme à faible risque d'AP et dans les centres où la progestérone vaginale était fournie gratuitement <sup>83</sup>.

Il convient de reconnaître qu'il n'y a pas eu d'essai contrôlé randomisé (ECR) comparant le dépistage par la longueur du col (CL) sur population sélectionnée à un dépistage universel. De plus, les performances et le rapport coût-efficacité de la mise en œuvre du dépistage universel de la longueur du col pourraient être influencés par des facteurs spécifiques liés à la population, tels que la prévalence locale des accouchements prématurés (AP), la prévalence et la définition du col court, l'âge gestationnel au moment du dépistage, la disponibilité des mesures préventives et l'adhésion des patientes et des prestataires de soins. Le dépistage pourrait également entraîner des effets indésirables potentiels, tels que l'anxiété et l'utilisation de traitements qu'il est recommandé de ne pas utiliser, ce qui pourrait être atténué par le respect strict des protocoles.

Par conséquent, conformément aux recommandations mises à jour de l'ISUOG de 2022 sur la réalisation de l'échographie fœtale de routine au milieu du trimestre <sup>84</sup>, lorsque une analyse de faisabilité locale, accompagnée de la possibilité de mettre en place des mesures préventives, indique qu'il y a des financements, des compétences et des équipements suffisants, nous recommandons le dépistage universel de la longueur du col (CL) pour prévenir les accouchements prématurés en utilisant l'échographie endovaginale pour les grossesses uniques

asymptomatiques entre 18 et 24 SA, ainsi que la prescription de progestérone vaginale naturelle pour les patientes identifiées avec une  $CL \leq 25$  mm (Figure 11). Le rapport bénéfice/risque favorise un seuil de longueur du col (CL) de  $\leq 25$  mm plutôt que  $\leq 20$  mm ou  $\leq 15$  mm, car une occasion manquée d'intervenir entraîne un risque de mauvais résultat plus important que le surtraitement avec de la progestérone vaginale naturelle, qui ne présente qu'un risque minimal, voire aucun.

#### Recommandation

- Lorsque cela est faisable, la mesure de la longueur du col par échographie endovaginale doit être réalisée lors de l'échographie du deuxième trimestre pour dépister les femmes à risque d'accouchements prématurés (AP) (NIVEAU DE RECOMMANDATION : C).

#### Grossesse unique asymptomatique avec des facteurs de risque supplémentaires pour un accouchement prématuré spontané (AP)

Plusieurs conditions sont associées aux accouchements prématurés et conduisent à classer la femme comme étant à haut risque de AP. Les facteurs de risque peuvent être modifiables ou non modifiables. Des exemples de facteurs de risque modifiables incluent les infections des voies urinaires et/ou génitales, le tabagisme, l'usage de substances, un accès limité aux soins médicaux et les violences physiques. Le dépistage et les interventions préconceptionnels ou en début de grossesse pour prévenir ou limiter ces facteurs de risque infectieux ou environnementaux modifiables dépassent le cadre de cette recommandation ; il suffit de dire que des interventions telles que le traitement de la bactériurie asymptomatique <sup>85</sup>, l'arrêt du tabac <sup>86</sup> et les programmes de sevrage aux drogues illicites <sup>87</sup> sont associés à des bénéfices pour la santé globale des femmes enceintes, ce qui pourrait inclure une réduction des taux de AP.

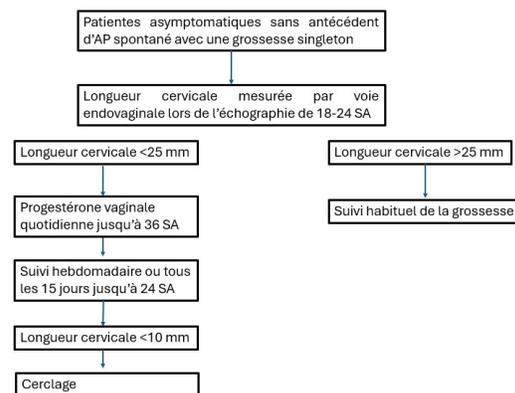


Figure 11 : Flowchart détaillant un dépistage universel reposant sur la longueur cervicale par voie endovaginale

### *Antécédent d'accouchement prématuré spontané*

Le facteur de risque non modifiable le plus fort pour l'accouchement prématuré dans une grossesse en cours est un antécédent d'AP spontané. Une analyse transversale à travers 5 pays à hauts revenus a rapporté des odds ratio pour l'AP allant de 4,6 à 6,0 chez les femmes ayant eu un AP spontané précédent comparativement à celles ayant eu uniquement des accouchements à terme auparavant<sup>88</sup>. Des antécédents multiples AP spontanés, l'absence d'antécédents d'accouchements à terme et un intervalle entre 2 grossesses <12 mois ont également été décrits comme des facteurs de risque indépendants pour un AP récurrent<sup>89</sup>. La progestérone est utilisée depuis des décennies pour la prévention de l'AP chez les femmes enceintes asymptomatiques à haut risque. La première revue systématique de la base Cochrane date de 2006<sup>90</sup>, mais ce n'est qu'à la mise à jour de 2013 que le sous-groupe des grossesses uniques ayant un antécédent d'AP spontané a été abordé spécifiquement<sup>91</sup>. Depuis lors, l'utilisation de la progestérone par rapport au placebo a été associée à la prévention de la mortalité périnatale et de morbidité à court et long terme, ainsi qu'à la prolongation de la grossesse, et sa prescription a depuis été largement confortée<sup>92-97</sup>. Plus récemment, le débat s'est concentré sur le type et la voie d'administration de la progestérone. Un essai randomisé contrôlé (ERC) de 2022 comparant la progestérone vaginale à l'intramusculaire 17-OHPC a relevé une tendance vers une augmentation de la latence avant l'accouchement avec la progestérone vaginale, mais bien qu'il y ait eu une tendance vers une réduction du risque d'AP associée à l'utilisation de la progestérone vaginale, la réduction était <50 % par rapport au 17-OHPC<sup>98</sup>. Une méta-analyse ultérieure incluant cet ERC a également conclu que la progestérone vaginale était supérieure au 17-OHPC pour prévenir les AP<34 SA, mais a reconnu que, bien qu'une analyse de sensibilité incluant seulement les études de haute qualité ait montré la même tendance, la significativité statistique n'était pas atteinte<sup>99</sup>. »

La méta-analyse EPPPIC sur données individuelles, qui incluait principalement des femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré spontané ou un col court, a démontré une réduction statistiquement significative de 22 % des AP <34 SA chez les femmes ayant utilisé de la progestérone vaginale<sup>63</sup>. Bien que l'analyse en sous-groupe ait confirmé ces résultats pour les patientes ayant un col de l'utérus (CL) <30 mm, indépendamment de l'historique obstétrical, l'inverse n'était pas confirmé : pour les patientes ayant déjà eu un AP spontané et un CL >30 mm, il n'y avait pas de bénéfice apparent, mais l'intervalle de confiance à 95 % était large, nécessitant des investigations supplémentaires<sup>63</sup>. En 2022, une méta-analyse en réseau incluant 61 ERC et 17 273 femmes enceintes à risque d'AP spontané en raison d'un antécédent d'AP spontané ou d'un CL court a également indiqué que la

progestérone vaginale devrait être considérée comme l'intervention préventive de choix pour cette population<sup>64</sup>. Cependant, une méta-analyse plus petite de trois études portant sur des femmes ayant des antécédents d'AP et un CL normal pour la grossesse actuelle n'a pas réussi à montrer d'effet bénéfique de la progestérone<sup>100</sup>, et une méta-analyse suivante de 10 essais se concentrant spécifiquement sur les grossesses uniques avec un antécédent d'AP spontané a conclu qu'il n'y a pas de preuves convaincantes pour soutenir l'utilisation de la progestérone vaginale pour la prévention de l'AP. Bien que l'évaluation primaire ait démontré une diminution du risque de l'AP<37 et <34 SA et d'admission en unité de soins intensifs en néonatalogie, ces résultats sont devenus non significatifs après des analyses de sensibilité ajustées pour les effets des petites études et une inclusion restreinte des ERC présentant un faible risque de biais<sup>10</sup>.

L'efficacité de l'utilisation de la progestérone vaginale à titre prophylactique chez des femmes enceintes asymptomatiques non sélectionnées ayant des antécédents de AP spontané, ou chez des femmes ayant des antécédents mais avec un CL normal, est donc encore en débat. L'approche logique serait de réaliser des mesures de suivi de la longueur du col (discutées ci-dessous).

Pour prévenir l'accouchement prématuré (AP) chez des femmes enceintes asymptomatiques non sélectionnées ayant des antécédents de AP spontané, il semble raisonnable d'envisager l'utilisation de progestérone naturelle vaginale (gel ou suppositoire, 90 à 200 mg/jour) jusqu'à 36 semaines, indépendamment de la mesure de la longueur du col, en gardant à l'esprit les trois points suivants. Premièrement, en prenant en compte l'ensemble des publications rapportant sur des femmes enceintes asymptomatiques ayant des antécédents de AP spontané, son utilisation est associée à une réduction des AP et à une réduction potentielle des complications néonatales graves et du faible poids à la naissance au sein d'un groupe hétérogène à haut risque. Deuxièmement, il semble y avoir un faible risque d'effets indésirables associés à son utilisation. Troisièmement, les bénéfices pour les patientes ayant un antécédent d'AP spontané et une CL normale ont été récemment débattus, étant donné que peu d'essais à faible risque de biais ont inclus ce groupe de femmes enceintes. Bien que les essais publiés<sup>99</sup> aient étudié l'efficacité de la supplémentation en progestérone commençant entre 16 et 28 SA, il y avait tendance à ce que le début plus précoce soit associé à des taux plus faibles d'AP récurrents dans une étude de cohorte rétrospective<sup>102</sup>. Alternativement, la progestérone pourrait être prescrite uniquement pour les patientes dont la longueur cervicale ≤25 mm, mais il n'existe pas de consensus concernant les recommandations sur la fréquence des mesures de CL et les indications pour le cerclage.

### Recommandation

- Bien que les preuves soient encore contradictoires, chez les femmes ayant une grossesse unique et un antécédent de AP spontané, un traitement par progestérone vaginale le soir de 16 à 36 SA, ou une surveillance et un traitement uniquement chez celles ayant un  $CL \leq 25$  mm, devraient être envisagés (**CONSENSUS D'EXPERT**).

### Antécédent d'AP spontané avec insuffisance cervicale

Des antécédents suggérant une insuffisance cervicale, tels qu'une dilatation cervicale avancée indolore<sup>103</sup> ou une perte de grossesse au début du deuxième trimestre avec un début spontané du travail, sont des facteurs de risque significatifs pour une perte de grossesse récurrente ou un AP sévère ( $<28$  SA)<sup>104</sup>. La réalisation d'un cerclage indiqué par les antécédents (ou prophylactique) à 12–14 semaines pour les femmes ayant un antécédent d'AP suggérant une insuffisance cervicale a été associée à une réduction significative du taux d'AP  $<33$  SA par rapport à l'absence de la procédure (13 % contre 17 %,  $P=0,03$ ) dans un ERC multicentrique<sup>105</sup>. Ce résultat est soutenu par la revue systématique provenant de la Cochrane de 2017 sur le cerclage pour prévenir l'AP dans les grossesses uniques, qui a rapporté une diminution du risque d'AP  $<37$  SA (avec une hétérogénéité; RR 0,80 ; IC95 % [0,69–0,95] ; neuf études ; 2898 femmes ;  $P=39$  %),  $<34$  semaines (RR 0,77 ; IC95 % [0,66–0,89] ; neuf études ; 2415 femmes ; preuves de haute qualité) et probablement  $<28$  semaines, bien que ce résultat soit marginal, avec l'IC à 95 % non significatif (RR 0,80 ; IC95 % [0,64–1,00] ; huit études ; 2392 femmes)<sup>106</sup>. Cependant, la plupart des patientes ayant un antécédent de AP spontané ne répondent pas aux critères cliniques d'insuffisance cervicale.

### Antécédent d'AP spontané avec col court

Une méta-analyse sur données individuelles de 2011 a montré que, pour les femmes enceintes ayant une grossesse unique et un antécédent d'AP spontané, avec un  $CL <25$  mm détecté avant 24 SA, le cerclage indiqué par échographie réduit significativement à la fois le risque d'AP  $<35$  SA, passant de 41 % à 28 % (RR 0,70 IC95 % [0,55–0,89]), et la morbidité et mortalité périnatales composites, de 24,8 % à 15,6 % (RR 0,64 ; IC95 % [0,45–0,91]), par rapport à l'absence de cerclage<sup>107</sup>. L'introduction de la progestérone prophylactique a offert une alternative au cerclage, depuis qu'une méta-analyse de comparaison indirecte mise à jour<sup>108</sup>, ainsi qu'une analyse en sous-groupe d'une méta-analyse sur données individuelles<sup>12</sup>, ont conclu que la progestérone vaginale et le cerclage ont une efficacité similaire dans la prévention de l'AP et de la morbidité et mortalité périnatales chez les patientes

ayant un antécédent de AP spontané et un  $CL \leq 25$  mm détecté avant 24 SA.

### Rôle du suivi de la longueur du col après le début des mesures préventives

Des études sur des mesures répétées de la longueur du col ont montré que le raccourcissement cervical est significativement associé aux accouchements prématurés spontanés, quelle que soit la mesure initiale du col<sup>11,109</sup>. Une fois que la décision concernant l'initiation de la progestérone vaginale a été prise, une stratégie de suivi est importante, tant pour les patientes à haut risque d'AP spontané récurrent que pour celles sans antécédent obstétrical évocateur d'insuffisance cervicale. Une politique de dépistage échographique de la longueur du col et de cerclage indiqué par échographie du col par rapport au cerclage indiqué par antécédents s'est avérée tout aussi efficace et a abouti à des issues de grossesse comparables<sup>107,110</sup>. Le suivi échographique peut prévenir le cerclage dans 58 % des cas lorsque les mesures de la longueur du col restent stables, évitant ainsi des complications chirurgicales potentielles<sup>110</sup>. Le cerclage indiqué par échographie endovaginale peut fournir un filet de sécurité pour les femmes dont la longueur du col se raccourcit malgré l'utilisation de progestérone. En effet, une étude de cohorte rétrospective a indiqué que, chez les patientes utilisant de la progestérone vaginale avec un raccourcissement progressif de la longueur du col à  $<10$  mm, la mise en place d'un cerclage a réduit le taux d'AP spontané à  $<37$ ,  $<35$ ,  $<32$ ,  $<28$  et  $<24$  SA, avec une réduction du taux de 48 % pour les AP  $<37$  SA et de 70 % pour les AP  $<24$  SA, doublant la latence de la grossesse et diminuant le taux global de résultats périnataux défavorables, comparativement à la progestérone vaginale seule<sup>66</sup>. Par conséquent, des mesures répétées de la longueur du col sont recommandées pour les patientes sous progestérone ayant un antécédent de AP spontané, à partir du début du deuxième trimestre (14–16 semaines) et jusqu'à 24 SA, car le cerclage n'est généralement pas effectué après cet âge gestationnel. Selon deux études prospectives, le dépistage par échographie endovaginale au premier trimestre est peu fiable même pour les patientes à haut risque, car la longueur cervicale est rarement courte à ce terme<sup>40,111</sup>. Pendant la période de surveillance de la longueur cervicale par voie endovaginale, les mesures doivent être répétées toutes les 2 semaines si la mesure du col reste  $\geq 30$  mm et, potentiellement, chaque semaine lorsque la longueur est comprise entre 26 et 29 mm. Pour les patientes ayant une  $CL \leq 25$  mm avant 24 SA, les risques et les bénéfices du cerclage cervical doivent être discutés et le cerclage peut être recommandé<sup>107</sup>. Un protocole de surveillance suggéré avec des mesures répétées de la longueur cervicale par une échographie endovaginale est présenté dans la Figure 12. Les structures décrites en échographie endovaginale pour prédire l'AP après la mise en place d'un cerclage, tels

que la longueur du col<sup>112</sup>, la position du point de suture dans le col, la courbure du canal cervical et la présence de débris amniotiques<sup>113</sup>, ont été rapportées ; cependant, ces structures décrites n'ont pas prouvé de bénéfices, car aucune thérapie supplémentaire n'a été prouvée pour modifier les issues.

#### Recommandations

- Chez les femmes ayant une grossesse unique et un antécédent d'AP spontané, un dépistage de la longueur du col (CL) par échographie endovaginale toutes les 2 semaines entre 14–16 SA et 24 SA, si le CL est  $\geq 30$  mm, devrait être envisagé. Si la CL mesurée est comprise entre 26 à 29 mm, la mesure de la CL pourrait être répétée chaque semaine (**POINT DE BONNE PRATIQUE**).
- Chez les femmes ayant une grossesse unique et un antécédent de AP spontané qui sont sous progestérone et dont la CL par voie endovaginale est  $\leq 25$  mm lors du dépistage avant 24 SA, un cerclage peut être recommandé (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : A**).
- Des mesures répétées de la longueur du col devraient être envisagées après le début du traitement par progestérone, car les femmes présentant un raccourcissement du col malgré le traitement par progestérone peuvent bénéficier d'un cerclage (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : C**).
- Il y a un manque de preuves concernant le suivi de la longueur du col après la mise en place d'un cerclage, donc cette pratique ne peut pas être recommandée pour le moment (**POINT DE BONNE PRATIQUE**).

#### Rôle du pessaire cervical chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré spontané et un col court

Selon une revue systématique et une méta-analyse publiées en 2020, les données actuelles ne soutiennent pas l'utilisation du pessaire cervical pour prévenir l'accouchement prématuré chez les femmes ayant une grossesse simple et une longueur cervicale  $\leq 25$  mm à l'échographie transvaginale avant 24 semaines, quel que soit l'antécédent obstétrical ( $P = 0,24$ ), l'utilisation concomitante de progestérone vaginale ( $P = 0,70$ ) ou la sévérité du raccourcissement cervical ( $P = 0,68$ )<sup>72</sup>.

#### Facteurs de risque non modifiables supplémentaires associés à l'AP spontané

Les femmes ayant un antécédent de chirurgie du col utérin, telle que des procédures de conisation à l'anse diathermique (LEEP) ou une conisation au bistouri, présentent un risque accru d'AP. Une profondeur de

résection cervicale supérieure à 10–12 mm est associée à un risque accru d'AP<sup>115</sup>. Néanmoins, des facteurs de risque sous-jacents autres que la procédure elle-même peuvent être présents chez les femmes atteintes de dysplasie cervicale et pourraient agir comme des facteurs de confusion<sup>115–117</sup>. Le cerclage prophylactique n'a pas réussi à réduire le risque d'AP chez les femmes ayant subi une chirurgie de conisation<sup>118</sup>. L'intérêt de la surveillance de la longueur du col (CL) au deuxième trimestre par des échographies endovaginales répétées n'est également pas certain, car aucune différence significative dans la proportion de femmes avec un  $CL \leq 25$  mm avant 24 SA n'a été observée lors de la comparaison entre les femmes ayant subi une conisation par l'anse diathermique et un groupe témoin<sup>119</sup>. Par conséquent, il semble raisonnable de gérer les femmes enceintes ayant des antécédents de conisation diathermique de manière similaire à celles sans antécédent de conisation, c'est-à-dire soit avec une mesure de la CL lors de l'échographie du deuxième trimestre, soit en prescrivant de la progestérone et en effectuant des mesures répétées de la CL par l'échographie endovaginale en cas d'antécédent d'AP spontané.

Les femmes ayant une malformation congénitale de l'utérus, des fibromes ou une condition médicale préexistante pouvant affecter la structure du tissu conjonctif au niveau du col utérin présentent un risque accru d'AP spontané, en particulier les femmes ayant un utérus unicorne ou un utérus didelphe, ces cas étant davantage liés aux AP tardifs qu'aux AP précoces<sup>120–122</sup>. Cependant, le dépistage de la longueur du col court par voie endovaginale lors de l'échographie du deuxième trimestre est modérément prédictif d'AP à 24 SA chez les patientes ayant un utérus cloisonné<sup>120</sup>. Par conséquent, ce groupe de femmes devrait également bénéficier des mêmes stratégies de prévention que les femmes enceintes avec un antécédent de conisation. Des études observationnelles ont associé un antécédent de césarienne à terme à dilatation complète avec un taux 3 fois plus élevé de fausse couche tardive spontanée récurrente ou d'AP<sup>123</sup>. Une explication possible relève des lésions pratiquées au niveau du col ou de la partie supérieure du vagin dues à l'incision utérine. Un suivi par des mesures répétées de la CL au deuxième trimestre par voie endovaginale chez ces patientes ayant eu une césarienne à terme à dilatation complète semble raisonnable, mais le cerclage indiqué pour cet antécédent accompagné d'un col court était moins efficace pour prévenir l'AP dans le sous-groupe de patientes ayant eu un AP spontané précédent<sup>124</sup>. L'essai contrôlé randomisé en cours 'Cerclage après césarienne à pleine dilatation' (CRAFT) est actuellement en train d'examiner les options diagnostiques et thérapeutiques pour la gestion optimale de ce groupe de femmes<sup>125</sup>.

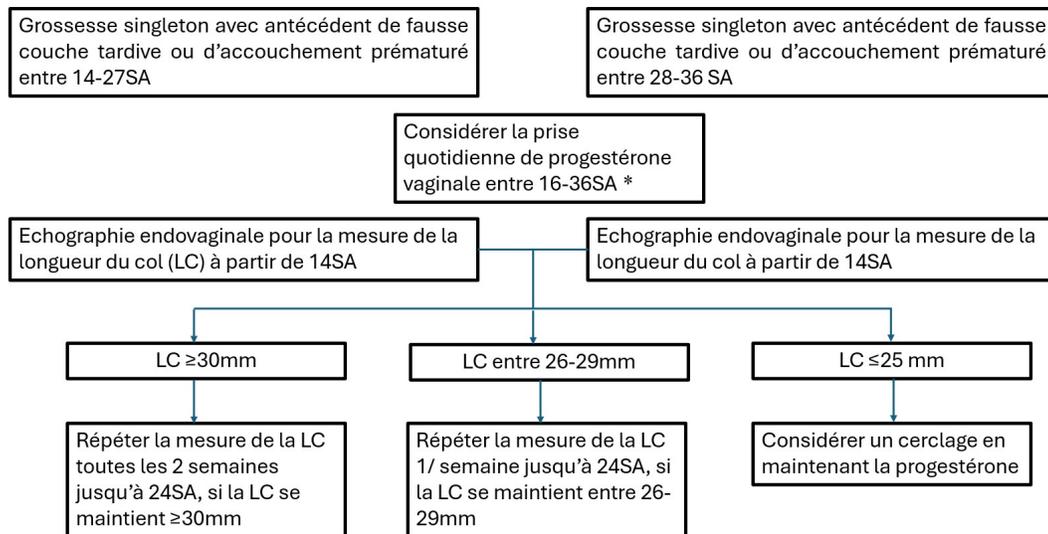


Figure 12 : Dépistage par la longueur cervicale mesurée par voie endovaginale pour les patientes ayant un antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive. \* Une alternative reposerait sur la prise de progestérone prescrite seulement pour les patientes dont la LC serait  $\leq 25$  mm lors de la surveillance, mais il n'y a pas de consensus sur les recommandations pour la fréquence des mesures de LC et d'indication de cerclage.

### Rôle des unités prénatales spécialisées pour les femmes enceintes à haut risque d'AP spontané.

Bien que des unités prénatales dédiées pour les femmes enceintes présentant des facteurs de risque d'AP aient été recommandées comme une intervention pour améliorer les résultats pour ces femmes et leurs nourrissons, deux revues systématiques n'ont pas réussi à montrer l'efficacité de ces unités dédiées dans la réduction du taux d'AP<sup>126,127</sup>. Cet échec est probablement dû à : (i) un nombre limité d'études sur ce sujet, (ii) des changements récents de pratiques qui n'ont pas été suffisamment évalués dans les publications précédentes et (iii) des différences dans les critères de référence, les types d'investigation effectués, les interventions préventives/thérapeutiques proposées et le moment et la fréquence des examens dans différents contextes. Le fait que les unités prénatales spécialisées soient généralement acceptées comme faisant partie des soins dans de nombreux contextes rend peu probable la réalisation de nouveaux ERC à l'avenir<sup>128</sup>. Par conséquent, la mise en œuvre de programmes de prévention de l'AP basés sur des stratégies actuelles fondées sur des preuves et une cohérence mondiale des pratiques sont indispensables pour évaluer la performance des unités prénatales spécialisées.

### ÉCHOGRAPHIE DANS LA GESTION DE LA GROSSESSE UNIQUE AVEC SYMPTÔMES DE TRAVAIL PRÉMATURÉ

Une proportion importante des accouchements prématurés spontanés est précédée d'un travail prématuré spontané<sup>129</sup>. Les femmes ayant une grossesse unique présentant des symptômes de travail prématuré, appelé communément menace

d'accouchement prématuré, sont fréquemment vues en clinique, représentant plus de 15 % des cas fréquentant les unités d'urgences obstétricales au sein des maternités de type 3<sup>130</sup>. La définition d'un travail prématuré est problématique et prend généralement en compte des touchers vaginaux répétés pour l'évaluation de la dilatation et de l'effacement du col utérin, ainsi qu'un enregistrement manuel ou tocographie des contractions utérines. De plus, chez 25 à 45 % des patientes ayant une menace de travail prématuré et une dilatation cervicale minimale, une résolution spontanée peut survenir<sup>131</sup>, et 76 % de ces patientes peuvent accoucher à terme<sup>130</sup>. Cette divergence a un impact évident sur les décisions concernant la gestion de l'épisode, le coût du traitement et, en fin de compte, l'issue de la grossesse. Par conséquent, ces dernières années, l'évaluation par l'échographie de la longueur du col et des marqueurs biochimiques de risque d'AP ont été évaluées comme des outils pour aider à prédire quelles patientes symptomatiques présentent un risque accru d'AP afin de rationaliser leurs soins.

Plusieurs études observationnelles ont analysé la performance de la mesure de la longueur du col (CL) par échographie endovaginale dans la prédiction de l'accouchement prématuré chez les femmes enceintes de singleton symptomatiques<sup>132-134</sup>. Une étude, englobant plus de 1000 grossesses uniques avec une menace d'accouchement prématuré et présentant une dilatation cervicale  $< 3$  cm, a rapporté que la mesure de la CL par échographie endovaginale était indépendamment associée au risque d'un AP tant chez les patientes avec un col fermé que celles avec un col dilaté<sup>133</sup>.

Une méta-analyse sur données individuelles publiée en 2017 a examiné l'impact de la connaissance de la CL mesurée par voie endovaginale dans la prévention de

l'AP chez 287 grossesses uniques symptomatiques. Les femmes randomisées dans le groupe avec une CL connue ont présenté une réduction significative de 36 % du taux de d'AP <37 SA (22,1 % contre 34,5 % ; RR 0,64 ; IC95% [0,44–0,94]) et une augmentation de la latence à l'accouchement d'environ 4,5 jours (IC95% [1,18–9,98 jours]) par rapport au groupe contrôle<sup>15</sup>. Une revue de la Cochrane, deux ans plus tard, a étudié la connaissance de la longueur cervicale par voie endovaginale sur la prévention de l'AP chez 242 patientes uniques symptomatiques, et n'a pas pu confirmer un effet clair sur la réduction des accouchements <37 SA (RR 0,59; IC95% [0,26–1,32]), mais semblait montrer aussi que l'utilisation de la longueur du col pour informer la gestion de ces femmes semble prolonger la grossesse d'environ 4 jours, par rapport aux femmes dont la CL est inconnue<sup>129</sup>.

### Seuil de longueur du col pour la prise de décision clinique chez les femmes symptomatiques :

Bien que la mesure de la longueur du col (CL) semble aider à rationaliser les soins en cas de travail prématuré (MAP), différents seuils et protocoles de gestion ont été utilisés dans différentes études. Les options de gestion peuvent impliquer une décision entre le retour à domicile ou l'admission à l'hôpital, ainsi que l'utilisation d'antibiotiques contre la colonisation par le streptocoque de groupe B, de corticostéroïdes anténataux, de tocolyse et de neuroprotection par du sulfate de magnésium, mais ces éléments dépassent le cadre de cette recommandation.

Ness et al.<sup>135</sup> ont utilisé des seuils de CL par voie endovaginale de <20 mm pour le traitement et de >30 mm pour la sortie de l'hôpital, ajoutant la fibronectine fœtale (FFN) comme outil d'aide dans les cas où la CL était comprise entre 20 et 29 mm. Alfirevic et al.<sup>136</sup> ont utilisé un seuil de 15 mm pour guider la décision entre une gestion active et conservatrice, tandis que Palacio et al.<sup>137</sup> ont choisi d'utiliser une CL  $\geq$ 25 mm comme limite au-dessus de laquelle une patiente pouvait être renvoyée à domicile en toute sécurité. Une méta-analyse de 25 études<sup>138</sup> a rapporté que, pour un accouchement dans les 7 jours suivant la consultation, en utilisant des seuils de CL par voie endovaginale de <15 mm contre <20 mm, la sensibilité était de 59,9 % (IC 95 % [52,7–66,8 %] contre 75,4 % (IC 95 % [66,6–82,9 %]), la spécificité était de 90,5 % (IC 95 % [89,0–91,9 %]) contre 79,6 % (IC 95 % [77,1–81,9 %]), le rapport de vraisemblance positif (LR) était de 5,71 (IC 95 % [3,77–8,65]) contre 3,74 (IC 95 % [2,77–5,05]) et le LR négatif était de 0,51 (IC 95 % [0,33–0,80]) contre 0,33 (IC 95 % [0,15–0,73]).

Contrairement à la politique des seuils fixes couramment utilisée, une analyse rétrospective de 1077 femmes s'étant présentées avec un travail prématuré a proposé que le seuil optimal de la longueur du col pour

la prise de décision clinique devrait être ajusté en fonction de l'âge gestationnel au moment de la présentation<sup>139</sup>. Selon cette étude, les seuils optimaux pour maximiser la valeur prédictive négative (VPN) pour un accouchement dans les 14 jours seraient de 36 mm pour les femmes se présentant à 32<sup>+0</sup> à 33<sup>+6</sup> SA, de 32,5 mm pour celles se présentant à 30<sup>+0</sup> à 31<sup>+6</sup> SA, de 24 mm pour celles se présentant à 27<sup>+0</sup> à 29<sup>+6</sup> SA et de 20,5 mm pour celles se présentant à 24<sup>+0</sup> à 26<sup>+6</sup> SA<sup>139</sup>. Par conséquent, bien que l'hétérogénéité entre les études rende difficile l'atteinte d'un consensus concernant les seuils de CL pour la gestion des femmes symptomatiques, des valeurs fixes de <15 mm ou <20 mm et  $\geq$ 30 mm peuvent être utilisées comme prédicteurs d'un risque plus élevé ou plus faible d'AP dans les 7 jours, respectivement.

### Marqueurs biochimiques au point de soins dans la gestion des femmes symptomatiques

Des marqueurs biochimiques ont également été proposés pour la prédiction de l'AP chez les patientes symptomatiques, isolément ou, le plus souvent, en combinaison avec la mesure de la longueur du col.

La fibronectine fœtale (FFN) est le test le plus étudié. C'est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire présente dans la décidua et les membranes amniotiques. La détection qualitative de la FFN dans les tissus cervicaux ou vaginaux à des concentrations >50 ng/mL après 22 SA a été associée à des taux accrus de travail prématuré spontané<sup>140</sup>. Plus récemment, un test quantitatif de FFN a été développé et, bien qu'il agrège l'information sur un risque progressivement accru d'AP<7 jours dans l'intervalle de risque de référence défini par un test qualitatif, il ne semble pas améliorer l'efficacité prédictive de la FFN associée à la mesure de la longueur du col<sup>141,142</sup>. Une revue systématique récente et une analyse de coût-efficacité<sup>143,144</sup>, ainsi qu'une étude d'implémentation clinique<sup>145</sup>, n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice de l'utilisation de la FFN par rapport à des soins habituels dans la prédiction de l'AP. Un ERC qui a évalué l'utilisation de la FFN en association avec la mesure de la CL n'a pas montré d'amélioration des valeurs prédictives pour l'AP chez les patientes ayant une CL <20 mm<sup>135</sup>. De plus, il existe des limitations connues à son utilisation clinique, car sa performance est sous-optimale après manipulation du col après toucher vaginal, après un rapport sexuel et en présence de liquide amniotique, de sang, de lubrifiants, de savons et de désinfectants<sup>141</sup>. Deux autres marqueurs biochimiques ont été évalués pour la prédiction de l'AP chez des patientes symptomatiques avec une grossesse singleton : la protéine de liaison de l'insuline de type de facteur de croissance phosphorylée-1 (phIGFBP-1) et la microglobuline alpha placentaire-1 (PAMG-1). Une étude prospective multicentrique de 403 patientes a conclu que les deux tests ont une sensibilité comparable pour prédire l'AP spontané dans les 7 jours

chez les femmes symptomatiques pour une menace d'accouchement prématuré, mais que la PAMG-1 était significativement plus spécifique<sup>146</sup>. De plus, pour les patientes ayant une CL entre 15 et 30 mm, la PAMG-1 avait également une valeur prédictive positive (VPP) et une spécificité plus élevées par rapport à la phIGFBP-1<sup>146</sup>. Une revue systématique et une méta-analyse comparant les performances de la PAMG-1, de la FFN et de la phIGFBP-1 dans la prédiction de l'AP spontané dans les 7 jours suivant le test chez des femmes symptomatiques ont conclu que la VPP de la PAMG-1 était significativement plus élevée que celles des deux autres tests sans différence pour les autres éléments de performance du dépistage<sup>147</sup>.

Il n'existe pas encore de hauts niveaux de preuves pour soutenir l'utilisation des tests biochimiques en clinique, principalement la FFN, en complément de la mesure de la longueur du col CL par échographie endovaginale. Cependant, certaines sociétés médicales valident cette stratégie. Le "Preterm labour and birth overview" provenant du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en 2019 soutient l'utilisation de la mesure de la CL par voie endovaginale, réalisée par des professionnels formés et expérimentés, pour les femmes présentant une menace d'accouchement prématuré (PTL) suspectée à >30 SA<sup>94</sup>. Selon ces recommandations, un seuil de CL de 15 mm devrait être utilisé pour conseiller les patientes sur la gestion active d'une menace d'accouchement prématuré, et la FFN devrait être utilisée avec un seuil de <50 mg/dL comme alternative lorsque l'échographie endovaginale n'est pas disponible ou acceptée. Les recommandations de la SMFM (Société de médecine maternelle-fœtale) reconnaît également la valeur d'un test FFN négatif comme complément à la mesure de la CL dans la "zone grise" pour les patientes symptomatiques, ayant une CL comprise entre 20 et 30 mm<sup>19</sup>.

50 % des patientes symptomatiques se présentant avec une longueur du col par échographie endovaginale >30 mm ont un taux d'accouchement dans les 7 jours inférieur à 2 %, l'échographie peut dans ce cas offrir une assurance permettant de renvoyer ces patientes, avec des instructions de revenir consulter en cas de majoration des symptômes<sup>135,148</sup>. En revanche, la valeur seuil pour définir une prise en charge active dans les ERC est rapportée entre 15 et 20 mm, et l'ajout de tests biochimiques ne semble pas améliorer la performance de la mesure de la CL<sup>135,148</sup>. Par conséquent, l'utilisation de marqueurs biochimiques pourrait être envisagée pour des patientes symptomatiques sélectionnées avec un CL compris entre 15 ou 20 mm et 29 mm, si disponible. Il est important de souligner que le prélèvement d'écouvillon doit être effectué avant l'examen digital ou l'échographie, afin de garantir une approche sélective basée sur l'échographie et la meilleure performance du test (Figure 13).

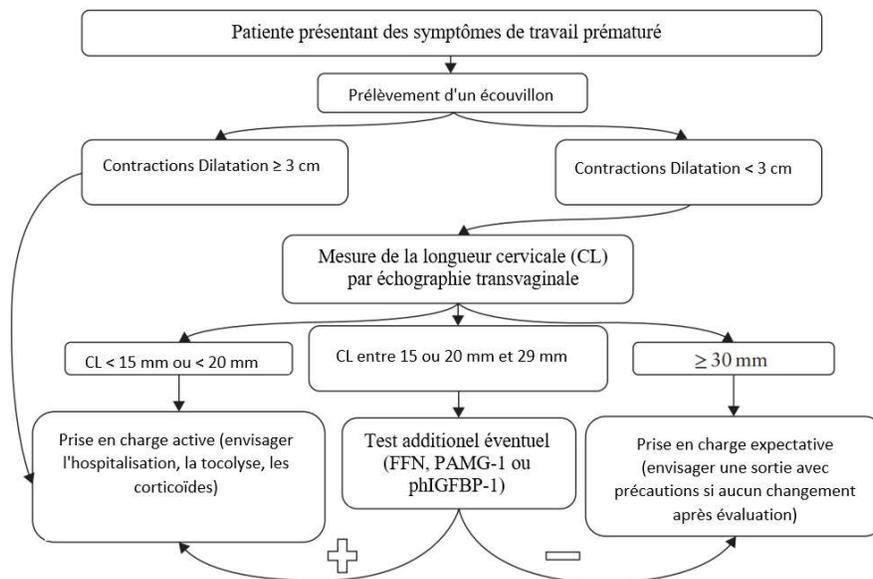
### Recommandations

- Chez les femmes ayant une grossesse unique et une menace d'AP entre 22+0 SA et 33+6 SA, la mesure de la longueur du col (CL) par échographie endovaginale est recommandée pour évaluer le risque d'AP (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : C**).
- Si la CL par voie endovaginale est  $\geq 30$  mm, la patiente peut généralement être renvoyée avec des précautions (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : C**).
- Si le CL par voie endovaginale est <15 mm ou <20 mm, l'admission, l'administration de corticostéroïdes pour la maturation fœtale et la tocolyse (si nécessaire) peuvent être envisagés, selon les protocoles locaux (**CONSENSUS D'EXPERT**).
- Si le CL par voie endovaginale est compris entre 15 ou 20 mm et 29 mm, un test biochimique peut être envisagé pour le triage, si disponible. La gestion du travail prématuré devrait se baser sur ces tests comme suit : si le résultat est positif, gérer comme pour une CL <15 mm ou <20 mm ; si le résultat est négatif, gérer comme pour une CL  $\geq 30$  mm (**POINT DE BONNE PRATIQUE**).

### ÉCHOGRAPHIE DANS LA GESTION DES GROSSESSES MULTIPLES

#### Dépistage de l'accouchement prématuré spontané dans le cas des grossesses multiples asymptomatiques

Le dépistage de l'AP dans les grossesses gémellaires a été abordé dans les directives pratiques de l'ISUOG de 2016 sur le rôle de l'échographie dans les grossesses gémellaires<sup>149</sup>, et ses recommandations sont toujours en vigueur. La grossesse multiple est un facteur de risque connu pour l'AP. La majorité des grossesses multiples accouchent prématurément, et plus le nombre de fœtus est élevé, plus le terme attendu à l'accouchement est précoce, ce qui entraîne une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale<sup>150</sup>. Les taux approximatifs d'accouchement prématuré (<34 SA) aux États-Unis en 2018 étaient de 2 % pour les grossesses uniques, de 20 % pour les jumeaux, de 63 % pour les triplés et de 83 % pour les quadruplés<sup>150</sup>. Ces taux dépendent également de la chorionicité ; le taux global d'accouchement <37 SA pour les grossesses gémellaires monochoriales monoamniotiques est de 100 %, celui des grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques est de 88,5 % et celui des grossesses gémellaires dichoriales biamniotiques est de 48,6 %, les taux correspondants pour le AP <32 SA étant respectivement de 26,8 %, 14,2 % et 7,4 %<sup>151</sup>.



**Figure 13** Organigramme décisionnel pour l'utilisation de l'échographie transvaginale dans la mesure de la longueur cervicale (CL) en combinaison avec un test biologique pour la prédiction de l'accouchement prématuré chez les patientes présentant des symptômes de travail prématuré. FFN : fibronectine foetale ; PAMG-1 : alpha-microglobuline placentaire-1 ; phIGFBP-1 : protéine-1 de liaison au facteur de croissance insulino-like.

### Rôle du dépistage par la longueur du col utérin dans les grossesses gémellaires asymptomatiques

Comme pour les grossesses uniques, la mesure de la longueur du col (CL) par échographie endovaginale a été étudiée comme un examen de dépistage pour l'AP dans les grossesses gémellaires. Depuis les premières études en population, il est connu que la distribution de la CL chez les jumeaux est décalée vers des longueurs cervicales plus courtes. Bien que la médiane de la CL soit de 38 mm, similaire à celle des grossesses uniques, 11 % des grossesses gémellaires ont une CL <25 mm et 4 % ont une CL <15 mm<sup>152</sup>. De plus, contrairement aux grossesses uniques, la CL n'est pas affectée par les caractéristiques démographiques maternelles, les antécédents ou la chorionicité<sup>152</sup>. Depuis les observations initiales, plusieurs études ont montré qu'un col court chez les femmes asymptomatiques avec une grossesse multiple est un facteur de risque d'AP<sup>152-157</sup>. Une méta-analyse de 2010 sur les grossesses gémellaires asymptomatiques a rapporté qu'une CL <25 mm à 20-24 SA était associée à un risque de 25 % d'AP <28 semaines, tandis qu'une CL <20 mm était associée à un risque de 42 % pour un AP <32 SA et de 62 % pour un AP <34 SA<sup>155</sup>.

En pratique, la plupart des publications tendent à utiliser le seuil empirique fixe de 25 mm entre 18 et 24 SA. Cependant, une méta-analyse sur données individuelles publiée en 2016 a souligné l'importance du moment du dépistage. Par exemple, si l'objectif est un AP <28 SA, le dépistage devrait commencer avant 18 SA, indépendamment du seuil de la longueur

cervicale retenue. Pour un AP entre 28 et 32 SA, plus le dépistage est précoce, plus le seuil de la longueur cervicale doit être bas pour assurer une meilleure prédiction. Dans la fenêtre gestationnelle commune de 20 à 22 semaines, le seuil optimal pour un AP entre 28 et 32 semaines est d'environ 15 mm, et celui pour un AP entre 32 et 36 semaines est d'environ 35 mm<sup>157</sup>.

### Recommandation

- La mesure de la longueur du col (CL) est la méthode de choix pour le dépistage du AP chez les jumeaux ; 25 mm est un seuil pragmatique entre 18 et 24 SA (**CONSENSUS D'EXPERT**).

### Prévention de l'AP spontané dans les grossesses multiples asymptomatiques

Une revue systématique de la base de données Cochrane de 2017 évaluant le repos strict ou partiel au lit à l'hôpital ou à domicile pour les grossesses multiples n'a signalé aucun bénéfice en ce qui concerne les risques de l'AP <37 ou <34 SA, de mortalité périnatale ou de faible poids à la naissance<sup>158</sup>. De même, une revue Cochrane abordant l'utilisation de bêta-mimétiques oraux prophylactiques par rapport à un placebo pour réduire le risque d'AP chez les femmes avec une grossesse gémellaire n'a pas réussi à démontrer des preuves soutenant son utilisation<sup>159</sup>.

### Rôle de la progestérone dans la prévention du AP spontané dans la grossesse gémellaire

Étant donné que la grossesse multiple est le facteur de risque le plus significatif pour l'AP, plusieurs études ont testé l'administration prophylactique de progestérone dans toutes les grossesses gémellaires. Il est rapidement devenu évident qu'une telle stratégie non seulement ne réduit pas le taux de prématurité, mais pourrait également augmenter le risque de certaines complications fœtales, y compris la mortalité périnatale (OR, 1,55 ; IC95% [1,01–2,37])<sup>160</sup>. Cependant, une méta-analyse sur données individuelles de 2015 a indiqué que la progestérone vaginale pourrait améliorer l'issue prénatale pour le sous-groupe de grossesses gémellaires avec un col court<sup>161</sup>, et cela a également été suggéré par une autre méta-analyse sur données individuelles publiée en 2017 (303 femmes, 606 fœtus), qui a rapporté une diminution des taux d'AP <30 à <35 SA ainsi que de la mortalité et de la morbidité néonatales<sup>162</sup>. Pourtant, une seule étude<sup>163</sup> représentait 74 % de l'échantillon total, et la réduction du risque d'AP <33 SA et de la mortalité néonatale est devenue non significative lorsqu'un tri sur la qualité des études a été effectuée. Une revue systématique de 2019 de la Cochrane a déplacé cette dernière étude dans la catégorie « en attente de classification » et a conclu que l'administration de progestérone intramusculaire ou vaginale en cas de grossesse multiple ne semble pas associée à une réduction du risque d'AP ou à une amélioration des issues néonatales<sup>164</sup>. Cette étude<sup>163</sup> a ensuite été retractée.

L'une des raisons évoquées pour l'échec de la progestérone à prévenir l'AP chez les jumeaux était que la dose habituelle de 200 mg/jour pourrait être inadéquate pour les grossesses multiples. Par conséquent, l'essai multicentrique " Early vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth in Twin " (EVENTS) a testé l'hypothèse selon laquelle une dose plus élevée de progestérone vaginale (600 mg par jour) commencée plus tôt (entre 11 et 14 SA) dans les grossesses multiples non sélectionnées réduirait l'incidence du risque d'AP <34 SA. Là encore, aucun changement significatif n'a été observé entre les groupes traités et de placebo<sup>165</sup>. Une analyse post-hoc a suggéré que la progestérone pourrait réduire le risque d'AP <32 SA pour les patientes avec une CL <30 mm, mais pourrait en fait augmenter le risque pour celles avec une CL ≥30 mm<sup>165</sup>.

Les résultats de la méta-analyse sur données individuelles EPPPIC n'ont montré aucune preuve soutenant l'utilisation de la progestérone vaginale ou du 17-OHPC dans les grossesses multiples non sélectionnées<sup>63</sup>. De plus, le 17-OHPC a augmenté le risque de rupture prématurée des membranes par rapport aux contrôles et l'échantillon n'était pas suffisamment dimensionné pour traiter la question de

l'efficacité de la progestérone dans la prévention du AP dans le sous-groupe avec col court.

En 2022, une méta-analyse sur données individuelles, qui excluait les données de l'étude susmentionnée retirée<sup>163</sup> et incluait les données de l'essai EVENTS, a montré que la progestérone vaginale réduisait significativement le risque d'AP <33 SA dans les grossesses gémellaires avec une CL au deuxième trimestre ≤25 mm (RR, 0,60 ; IC95 % [0,38–0,95]), mais la taille de l'échantillon était limitée à 95 femmes. La morbidité et la mortalité néonatales composites ont également été significativement réduites<sup>166</sup>. Ces résultats devraient être confirmés par des ERC suffisamment dimensionnés.

### Recommandations

- L'utilisation prophylactique de la progestérone n'est pas recommandée pour la prévention de l'AP dans les grossesses gémellaires non sélectionnées (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : A**).
- L'utilisation prophylactique de la progestérone vaginale peut être envisagée dans les grossesses gémellaires avec une CL ≤25 mm (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : C**).

### Rôle du cerclage cervical dans les grossesses multiples

Bien que l'utilisation du cerclage puisse être bénéfique dans les procédures électives ou indiquées par échographie dans les grossesses uniques, il n'existe aucune preuve adéquate pour soutenir l'indication de cette procédure chirurgicale pour réduire le taux d'AP chez les jumeaux. Bien que des études avec de petites tailles d'échantillon aient montré que le cerclage indiqué par échographie<sup>167</sup>, par antécédents<sup>168</sup> ou en urgence<sup>169</sup> pourrait potentiellement réduire le taux d'AP ou augmenter la latence, deux méta-analyses sur données individuelles ont rapporté le contraire<sup>170,171</sup>. La première, évaluant l'utilisation du cerclage dans les grossesses gémellaires non sélectionnées, a montré un risque accru d'AP (RR 2,15 ; IC95% [1,15–4,01]) et une augmentation non significative de la mortalité périnatale<sup>170</sup>, tandis que la deuxième a évalué le cerclage chez des patientes ayant une CL <25 mm avant 24 SA et a rapporté aucune réduction des taux d'AP de <37SA à <28 SA et aucune amélioration des issues secondaires<sup>171</sup>. Sur la base de ces données de niveau I, le cerclage n'est pas recommandé dans les grossesses gémellaires en général. Il convient de noter qu'un ERC récent évaluant l'efficacité d'une combinaison de cerclage indiqué par examen physique (Figure 10), d'indométacine et d'antibiotiques, dans un groupe de grossesses gémellaires asymptomatiques avec une dilatation cervicale entre 1 et 4 cm avant 24 SA, a été interrompu prématurément en raison de la

diminution significative du taux d'AP à tous les âges gestationnels, avec une réduction de 50 % du taux d'AP <28 SA et une réduction de 78 % de la mortalité périnatale<sup>172</sup>.

#### Recommandations

- Le cerclage indiqué par antécédents n'est pas recommandé dans les grossesses gémellaires non sélectionnées (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : C**).
- Une stratégie combinée de cerclage indiqué par examen physique, d'antibiotiques et de tocolytiques peut être envisagée dans les grossesses gémellaires asymptomatiques avec un col dilaté avant 24 semaines (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : C**).

#### Rôle du pessaire cervical dans les grossesses multiples

Le statut actuel du pessaire cervical pour la prévention de l'AP dans les grossesses multiples est similaire à celui des grossesses uniques. Les deux plus grands essais testant l'utilisation de pessaire chez des jumeaux non sélectionnés, incluant 1180 patientes<sup>173</sup> et 808 patientes<sup>174</sup>, n'ont montré aucune réduction du taux d'AP <34SA ou <32 SA associée au pessaire par rapport à une expectative. Les preuves sont contradictoires pour les grossesses multiples avec un col court. Deux essais ont montré un bénéfice de l'utilisation de pessaires pour une CL<38 mm<sup>174</sup> et une CL<25 mm<sup>175</sup>, tandis que d'autres n'ont pas rapporté de différences dans les taux d'AP pour une CL <25 mm<sup>173</sup>, une CL <30 mm<sup>176</sup> et une CL≤35 mm<sup>177</sup>. Une méta-analyse de 2020 évaluant l'effet du pessaire cervical sur les taux d'AP<34 SA et l'amélioration des issues néonatales chez les femmes asymptomatiques a conclu que les preuves actuelles ne soutiennent pas son utilisation ni dans les grossesses gémellaires non sélectionnées, ni dans les grossesses uniques ou gémellaires avec col court (soit <38 mm ou ≤25 mm)<sup>72</sup>. De même, une méta-analyse incluant des données de l'ECR " Study for the Prevention of Preterm labour In Twins 2" (STOPPIT-2) n'a pas réussi à montrer la réduction cible de 40 % du taux d'AP <34 SA pour les grossesses gémellaires avec une CL≤35 mm et traitées par pessaire cervical Arabin<sup>177</sup>.

#### Recommandations

- L'utilisation prophylactique du pessaire cervical n'est pas recommandée dans les grossesses gémellaires non sélectionnées (**NIVEAU DE RECOMMANDATION : B**).
- Il existe des données contradictoires sur l'efficacité du pessaire cervical dans les grossesses multiples avec un col court ; par conséquent, son utilisation clinique dans ces

grossesses n'est pas encouragée (**POINT DE BONNE PRATIQUE**).

#### Grossesse multiple symptomatique pour travail prématuré

Le rôle de l'échographie et des tests biochimiques dans la prédiction de l'AP dans les grossesses gémellaires chez les femmes symptomatiques pour une menace d'accouchement prématuré (PTL) est moins clair. Une étude d'observation portant sur 218 grossesses gémellaires présentant une menace d'accouchement prématuré<sup>178</sup> a montré que la performance de la mesure de la longueur du col pour prédire le risque d'AP était similaire à celle observée dans les grossesses uniques. Les auteurs ont toutefois conclu que le seuil optimal pour une prise en charge active chez les jumeaux serait plus élevé que celui des grossesses uniques, déclarant qu'un seuil de 28 à 30 mm devrait être utilisé afin d'atteindre une valeur prédictive négative VPN de 95 % ; cela augmenterait le nombre de patientes nécessitant une intervention supplémentaire<sup>178</sup>. La revue systématique provenant de la Cochrane en 2019, qui a étudié la connaissance par rapport à l'absence de connaissance de la CL mesurée par voie endovaginale chez les patientes avec un travail prématuré, n'a inclus aucun essai portant sur les grossesses gémellaires<sup>129</sup>.

#### Recommandation

- Il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir le bénéfice de la mesure de la CL chez les femmes symptomatiques avec une grossesse gémellaire et un travail prématuré, ni pour suggérer des seuils optimaux pour guider la prise en charge clinique en cas de col court; par conséquent, son utilisation clinique dans ces grossesses n'est pas encouragée (**POINT DE BONNE PRATIQUE**).

#### AVANCÉES RÉCENTES ET NOUVELLES PERSPECTIVES

À une époque d'avancées technologiques et de disponibilité généralisée des connaissances sur Internet et les applications mobiles, des algorithmes ont été développés et validés pour garantir des soins et un traitement personnalisé. Des calculateurs pour la prédiction de l'AP basés sur les facteurs de risque maternels et la mesure de la longueur du col CL entre 20+0 et 24+6 SA peuvent être trouvés sur le site de la Fetal Medicine Foundation<sup>179</sup>. Pour un taux de dépistage positif de 10 %, ce modèle avait des sensibilités de 80,6 % pour prédire un AP spontané <28 SA, 58,5 % pour un AP entre 28 et 30 SA, 53,0 % pour un PA entre 31 et 33 SA et 28,6 % pour un AP entre 34 et 36 semaines<sup>180</sup>. Les algorithmes élaborés par

l'application QUIPP™ v.2 pour les femmes asymptomatiques à haut risque fournissent un risque personnalisé d'AP basé sur la CL, la FFN quantitative ou la combinaison des deux tests, tout en tenant compte des facteurs de risque maternels<sup>181</sup>. Une étude de développement et de validation prospective a démontré une grande précision pour prédire l'AP <30, <34 et <37 SA et dans les 1, 2 et 4 semaines suivant le test (les aires sous la courbe (AUC) variaient de 0,68 à 0,90)<sup>182</sup>. De même, les algorithmes de l'application QUIPP v.2 développés et validés pour la prédiction de l'AP chez les femmes présentant des symptômes de menace d'accouchement prématuré ont démontré une bonne précision, avec des AUC de 0,96 pour un AP <30 SA, 0,85 pour un AP <34 SA, 0,77 pour un AP <37 SA, 0,91 pour un AP <1 SA après le test et 0,92 pour un AP <2 semaines après le test<sup>183</sup>. Il convient de noter qu'il y a eu une discussion sur les seuils de risque pour l'AP spontané à utiliser pour l'évaluation du risque individualisé et la prise de décision partagée chez les femmes ayant un antécédent d'AP et l'applicabilité de l'application QUIPP pour de petits échantillons provenant de centres tertiaires<sup>184-186</sup>, ce qui devrait stimuler d'autres études visant à évaluer la performance de cet outil.

L'essai contrôlé randomisé en cluster multicentrique 'Évaluation de l'application QUIPP pour le triage et le transfert' (EQUIPTT, 'Evaluation of the QUIPP app for Triage and Transfer') a étudié l'utilisation de l'application QUIPP pour trier les femmes présentant des symptômes de menace d'accouchement prématuré par rapport à la gestion habituelle de la maternité<sup>187</sup>. Pour un seuil de risque d'un accouchement >5 % dans les 7 jours, bien que l'AUC ait été de 0,9 (IC95% [0,85-0,95]) et qu'il n'y ait eu aucun problème de sécurité, il n'y a pas eu de bénéfice dans la réduction des admissions et transferts inutiles ; cela pourrait être lié à la non-conformité des professionnels de santé aux recommandations nationales pour la gestion du travail prématuré et à l'utilisation de l'application<sup>187</sup>. Gudicha et al.<sup>188</sup> ont développé un standard de la CL personnalisé avec un calculateur de percentiles pour une évaluation personnalisée de la CL qui s'ajustait à l'âge gestationnel et à la parité maternelle, au poids et à la taille. Cela a permis de mieux reconnaître les femmes asymptomatiques à risque d'un AP spontané et a amélioré l'identification des patientes qui finiraient par avoir un AP parmi celles montrant des signes de travail prématuré.

Un autre développement récemment exploré dans la prévention de l'AP est l'utilisation d'antibiotiques pour éradiquer l'infection intra-amniotique documentée et l'inflammation<sup>10</sup>. Des preuves cliniques récentes indiquent que l'administration combinée de céftriaxone, de clarithromycine et de métronidazole chez les sujettes enceintes présentant un processus inflammatoire intra-amniotique confirmé en laboratoire peut résoudre 75 % des cas et prévenir jusqu'à 40 % des accouchements <34 semaines de

gestation<sup>189</sup>. Des ERC sont nécessaires pour confirmer ces résultats. L'échographie a un rôle important à jouer dans ces cas, aidant à identifier les patientes à risque d'infection intra-amniotique, telles que celles présentant un sludge ou des débris de liquide amniotique<sup>190</sup> ou celles avec une insuffisance cervicale suspectée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 247-253.
2. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991; 77: 343-347.
3. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 10: 1020-1037.
4. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakankhachai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gulmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal* 2019; 7: e37-46.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10: S2.
6. Campbell S. Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action! *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 151-158.
7. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm birth: causes, consequences, and prevention, Behrman RE, Butler AS (eds). National Academies Press (US): Washington (DC), 2007.
8. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, Levy A. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr* 2014; 14: 93.
9. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* 2014; 345: 760-765.
10. Romero R. Spontaneous preterm labor can be predicted and prevented. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57: 19-21.
11. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-573.
12. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J ObstetGynecol* 2018; 218: 161-180.
13. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: A cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 32-37.
14. Werner EF, Hamel MS, Orzechowski K, Berghella V, Thung SF. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: An update. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 554.e1-6.
15. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides 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* 2017; 49: 322-329.
16. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a

- short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 10–25.
17. Newnham JP, White SW, Meharry S, Lee HS, Pedretti MK, Arrese CA, Keelan JA, Kemp MW, Dickinson JE, Doherty DA. Reducing preterm birth by a statewide multifaceted program: an implementation study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 434–442.
  18. Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 365.e1–5.
  19. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm](mailto:pubs@smfm), McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: B2–B7.
  20. Di Renzo GC, Gratacos E, Kurtser M, Malone F, Nambiar S, Sierra N, Yang H, Fuchtner C, Berghella V, Castelazo Morales E, Hanson M, Hod M, Ville Y, Visser G, Simpson JL, Adra A, Bataeva R, Chmait RH, Cheng Y, Hyett J, Giardina I, Morrison J, Nazareth A, Poon CYL, Quintero R, Sepulveda W, Tosto V. Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 144: 340–346.
  21. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1591–1596.
  22. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 643–650.
  23. Honest H, Bachmann LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth - A systematic review. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2004; 24: 343–359.
  24. Alexander S, Boulvain M, Ceyssens G, Haelterman E, Zhang WH. Repeat digital cervical assessment in pregnancy for identifying women at risk of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD005940.
  25. Baxter JK, Adair CD, Paidas MJ, Hoffman MK, Kivel FJ, Cebrik D, Ross MG. Assessment of a cervicometer compared to transvaginal ultrasound in identifying women with a short cervical length: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 229.e1–7.
  26. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859–867.
  27. Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 853–858.
  28. The Fetal Medicine Foundation. Education. Cervical assessment. Internet based course. <https://www.fetalmedicine.org/education/cervical-assessment>.
  29. Perinatal Quality Foundation. CLEAR. Cervical Length Education and Review. <https://clear.perinatalquality.org>.
  30. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 358–362.
  31. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Neonatal Med* 2012; 25: 1682–1689.
  32. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: Ten reasons why it should be implemented. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 603.e1–5.
  33. Friedman AM, Srinivas SK, Parry S, Elovitz MA, Wang E, Schwartz N. Can transabdominal ultrasound be used as a screening test for short cervical length? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 190.e1–7.
  34. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964–973.
  35. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol* 2017; 41: 445–451.
  36. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 217–219.
  37. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 459–464.
  38. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 304–311.
  39. Bortoletto TG, Silva TV, Borovac-Pinheiro A, Pereira CM, Silva AD, Franc MS, Hatanaka AR, Argenton JP, Passini R, Mol BW, Cecatti JG, Pacagnella RC. Cervical length varies considering different populations and gestational outcomes: Results from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*; 2021; 16:e0245746.
  40. Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 191–195.
  41. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement
  42. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 140–144.
  43. Ludmir J. Sonographic detection of cervical incompetence. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 101–109.
  44. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q* 2010; 26: 241–248.
  45. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340–1348.
  46. Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 863–869.
  47. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Goncalves LF, Nien JK, Soto E, Khalek N, Camacho N, Hendler I, Mittal P, Friel LA, Gotsch F, Erez O, Than NG, Mazaki-Tovi S, Schoen ML, Hassan SS. Clinical significance of the presence of amniotic fluid ‘sludge’ in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 706–714.
  48. Bujold E, Pasquier JC, Simoneau J, Arpin MH, Duperron L, Morency AM, Audibert F. Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Canada* 2006; 28: 198–202.
  49. Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP, Gorur A, Gotsch F, Webster P, Nhan-Chang CL, Erez O, Kim CJ, Espinoza J, Goncalves LF, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Hassan SS, Costerton JW. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 135.e1–5.
  50. Yost NP, Owen J, Berghella V, MacPherson C, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B. Second-trimester cervical sonography: Features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 457–462.
  51. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1089–1092.
  52. Convertino VA, Bloomfield SA, Greenleaf JE. An overview of the issues: Physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 187–190.
  53. Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, Spong CY, Saade G, Mercer BM, Tita ATN, Rouse DJ, Sorokin Y, Leveno KJ, Tolosa JE, Thorp JM, Caritis SN, Van Dorsten JP. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1181–1186.
  54. Saccone G, Berghella V, Venturella R, D’Alessandro P, Arduino B, Raffone A, Giudicepietro A, Visentin S, Vitagliano A, Martinelli P, Zullo F. Effects of exercise during pregnancy in women with short cervix: Secondary analysis from the Italian Pessary Trial in singletons. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 229: 132–136.

55. Kumar D, Springel E, Moore RM, Mercer BM, Philipson E, Mansour JM, Mesiano S, Schatz F, Lockwood CJ, Moore JJ. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 520.e1–9.
56. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Mesiano S, Schatz F, Lockwood CJ, Moore JJ. In an in-vitro model using human fetal membranes, 17- $\alpha$  hydroxyprogesterone caproate is not an optimal progestogen for inhibition of fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 695.e1–14.
57. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379–2385.
58. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419–424.
59. Blackwell SC, Chauhan SP, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR, Hughes BL, Louis JM, Manuck TA, Miller HS, Das AF, Saade GR, Nielsen P, Baker J, Yuzko OM, Reznichenko GI, Reznichenko NY, Pekarev O, Tatarova N, Gudeman J, Duncan M, Williams L, Krop J, Birch R, Jozwiakowski MJ. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol* 2020; 37: 127–136.
60. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–469.
61. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–19.
62. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2106–2116.
63. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Llewellyn A, Sharif S, Walker RA, Beresford L, Wright K, Aboufghar MM, Alfirevic Z, Azarogoo A, Bagga R, Bahrami E, Blackwell SC, Caritis SN, Combs CA, Croswell JM, Crowther CA, Das AF, Dickersin K, DietKC, Elimian A, Grobman WA, Hodkinson A, Maurel KA, McKenna DS, Mol BW, Moley K, Mueller J, Nassar A, Norman JE, Norrie J, O'Brien JM, Porcher R, Rajaram S, Rode L, Rouse DJ, Sakala C, Schuit E, Senat MV, Simpson JL, Smith K, Tabor A, Thom EA, van Os MA, Whitlock EP, Wood S, Walley T. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm Birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021; 397: 1183–1194.
64. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2022; 376: e064547.
65. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, Nicolaides KH, Roman A, Saccone G. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 569–577.
66. Enakpene CA, DiGiovanni L, Jones TN, Marshalla M, Mastrogianis D, Della Torre M. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 397.e1–10.
67. Makrydimas G, Barmpalia Z, Sotiriadis A. Cervical cerclage for women with shortening cervix while on progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 209–210.
68. Daskalakis G, Goya M, Pergialiotis V, Cabero L, Kyvermitakis I, Antsaklis A, Arabin B. Prevention of spontaneous preterm birth. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 1261–1273.
69. Cannic MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, Schoonjans F, Divano L, Jani JC. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: A magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 426–433.
70. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodo' C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodriguez A, Mun'oz B, Santacruz B, Bello-Mun'oz JC, Llubra E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800–1806.
71. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon CL, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Calvo JR. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 2016; 374: 1044–1052.
72. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 42–65.e2.
73. Pacagnella RC, Silva TV, Cecatti JG, Passini R, Fanton TF, Borovac-Pinheiro A, Pereira CM, Fernandes KG, Franc a MS, Li W, Mol BW. Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth in Women With Short Cervixes: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2022; 139: 41–51.
74. Bloom SL, Leveno KJ. Unproven technologies in maternal-fetal medicine and the high cost of US health care. *JAMA* 2017; 317: 1025–1026.
75. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 548.e1–8.
76. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 100.e1–7.
77. Crosby DA, Miletin J, Semberova J, Daly S. Is routine transvaginal cervical length measurement cost-effective in a population where the risk of spontaneous preterm birth is low? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 1391–1395.
78. Pizzi LT, Seligman NS, Baxter JK, Jutkowitz E, Berghella V. Cost and cost effectiveness of vaginal progesterone gel in reducing preterm birth: An economic analysis of the PREGNANT trial. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 467–478.
79. Wikström T, Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Lindgren P, Svensson M, Wennerholm UB, Valentin L. Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 778–792.
80. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 61–66.
81. Navathe R, Saccone G, Villani M, Knapp J, Cruz Y, Boelig R, Roman A, Berghella V. Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening. *J Matern Neonatal Med* 2019; 32: 1853–1858.
82. Newnham JP, Kemp MW, White SW, Arrese CA, Hart RJ, Keelan JA. Applying precision public health to prevent preterm birth. *Front Public Health* 2017; 5: 66.
83. Newnham JP, White SW, Lee HS, Arrese CA, Watts JC, Pedretti MK, Dickinson JE, Doherty DA. The elements of success in a comprehensive statewide program to safely reduce the rate of preterm birth. *PLoS One* 2020; 15: e0234033.
84. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, Hernandez-Andrade E, Malinger G, Munoz H, Paladini D, Prefumo F, Sotiriadis A, Toi A, Lee W. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 840–856.
85. Smill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 11: CD000490.
86. Soneji S, Beltr'an-S'anchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e192514.
87. Almaro CV, Seligman NS, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 326.e1–6.

88. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, D'Alton M, Castelazo E, Howson CP, Sengpiel V, Bottai M, Mayo JA, Shaw GM, Verdenik I, Tul N, Velebil P, Cairns-Smith S, Rushwan H, Arulkumaran S, Howse JL, Simpson JL. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One* 2016; 11: e0162506.
89. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, Okuno K, Fukui O, Mimura K, Tachibana Y, Ishii K, Mitsuda N, Kimura T. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 1708–1714.
90. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004947.
91. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD004947.
92. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2021; 138: e65–90.
93. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 376–386.
94. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth overview. November 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.
95. Jain V, McDonald SD, Mundle WR, Farine D. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Canada* 2020; 42: 806–812.
96. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov A, Papaniouni N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Neonatal Med* 2017; 30: 2011–2030.
97. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA, Norman J, Grobman W, Bianchi A, Munjanja S, Gonz'alez CMV. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2021; 155: 16–18.
98. Boelig RC, Schoen CN, Frey H, Gimovsky AC, Springel E, Backley S, Berghella V. Vaginal progesterone vs intramuscular 17-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: 722.e1–12.
99. Boelig RC, Locci M, Saccone G, Rn EG, Berghella V. Vaginal progesterone compared to intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022; 4: 100658.
100. Phung J, Williams KP, McAulliffe L, Martin WN, Flint C, Andrew B, Hyett J, Park F, Pennell CE. Vaginal progesterone for prevention of preterm birth in asymptomatic high-risk women with a normal cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* 2021; 1–9.
101. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; S0002-9378(22)00302–7.
102. Ning A, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, Goodnight WH, Manuck TA. Gestational age at initiation of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate and recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 371.e1–7.
103. Drassinower D, Obi'can SG, Siddiq Z, Heller D, Gyamfi-Bannerman C, Friedman AM. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 686.e1–7.
104. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216–1221.
105. Macnaughton MC, Chalmers IG, Dubowitz V, Dunn PM, Grant AM, McPherson K, Pearson JF, Peto R, Turnbull AC. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomised Trial of Cervical Cerclage. *BJOG* 1993; 100: 516–523.
106. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD008991.
107. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: A meta analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 663–671.
108. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 10–25.
109. Guzman E. Longitudinal Assessment of Endocervical Canal Length Between 15 and 24 Weeks' Gestation in Women at Risk for Pregnancy Loss or Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 31–37.
110. Berghella V, Mackeen AD. Cervical Length Screening With Ultrasound-Indicated Cerclage Compared With History-Indicated Cerclage for Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 148–155.
111. Noscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzaro R, Fischer-Tamaro L, Stampalija T, Natale R, Maso G, Mandruzzato G. Does cervical length at 13–15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 128–134.
112. Sim S, Da Silva Costa F, Araujo Ju'nior E, Sheehan PM. Factors associated with spontaneous preterm birth risk assessed by transvaginal ultrasound following cervical cerclage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55: 344–349.
113. Battarbee AN, Ellis JS, Manuck TA. Beyond Cervical Length: Association between Postcerclage Transvaginal Ultrasound Parameters and Preterm Birth. *Am J Perinatol* 2019; 36: 1317–1324. 114. Contag SA, Woo J, Schwartz DB, Arrabal PP, O'Reilly G, Harper M. Reinforcing cerclage for a short cervix at follow-up after the primary cerclage procedure *J Matern Neonatal Med* 2016; 29: 2423–2427.
115. Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy Outcomes Following Cervical Conization or Loop Electrosurgical Excision Procedures. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72: 494–499.
116. Miller ES, Grobman WA. The association between cervical excisional procedures, midtrimester cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 242.e1–4.
117. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop Electrosurgical Excision Procedure and Risk of Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 752–761.
118. Miyakoshi K, Itakura A, Abe T, Kondoh E, Terao Y, Tabata T, Hamada H, Tanaka K, Tanaka M, Kanayama N, Takeda S. Risk of preterm birth after the excisional surgery for cervical lesions: a propensity-score matching study in Japan. *J Matern Neonatal Med* 2021; 34: 845–851.
119. Fischer RL, Sveinbjornsson G, Hansen C. Cervical sonography in pregnant women with a prior cone biopsy or loop electrosurgical excision procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 613–617.
120. Hughes KM, Kane SC, Haines TP, Sheehan PM. Cervical length surveillance for predicting spontaneous preterm birth in women with uterine anomalies: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1519–1526.
121. Ridout AE, Ibeto LA, Ross GN, Cook JR, Sykes L, David AL, Seed PT, Tribe RM, Bennett PR, Terzidou V, Shennan AH, Chandiramani M, Brown RG, Chatfield S, Sadeh D. Cervical length and quantitative fetal fibronectin in the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with congenital uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 341.e1–9.
122. Perez-Roncero GR, Lopez-Baena MT, Omat L, Cuerva MJ, Garcia-Casarrubios P, Chedraui P, Perez-Lopez FR. Uterine fibroids and preterm birth risk: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46: 1711–1727.
123. Watson HA, Carter J, David AL, Seed PT, Shennan AH. Full dilation cesarean section: a risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 1100–1105.

124. Hickland MM, Story L, Glazewska-Hallin A, Suff N, Cauldwell M, Watson HA, Carter J, Duhig KE, Shennan AH. Efficacy of transvaginal cervical cerclage in women at risk of preterm birth following previous emergency cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1486–1491.
125. Carlisle N, Glazewska-Hallin A, Story L, Carter J, Seed PT, Suff N, Giblin L, Hutter J, Napolitano R, Rutherford M, Alexander DC, Simpson N, Banerjee A, David AL, Shennan AH. CRAFT (Cerclage after full dilatation caesarean section): protocol of a mixed methods study investigating the role of previous in-labour caesarean section in preterm birth risk. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20: 698.
126. Whitworth M, Quenby S, Cockerill RO, Dowswell T. Specialised antenatal clinics for women with a pregnancy at high risk of preterm birth (excluding multiple pregnancy) to improve maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD006760.
127. Malouf R, Redshaw M. Specialist antenatal clinics for women at high risk of preterm birth: A systematic review of qualitative and quantitative research. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 51.
128. Dawes L, Groom K, Jordan V, Waugh J. The use of specialised preterm birth clinics for women at high risk of spontaneous preterm birth: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20: 58.
129. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD007235.
130. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield CG, Hauth JC. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. *Acta Diabetol Lat* 1997; 176: 2–6.
131. Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers C V. Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 775–779.
132. Ho N, Liu C, Nguyen A, Lehner C, Amoako A, Sekar R. Prediction of time of delivery using cervical length measurement in women with threatened preterm labor. *J Matern Neonatal Med* 2021; 34: 2649–2654.
133. Hirsch L, Melamed N, Aviram A, Bardin R, Yogev Y, Ashwal E. Role of cervical length measurement for preterm delivery prediction in women with threatened preterm labor and cervical dilatation. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 2631–2640.
134. Melamed N, Hirsch L, Domniz N, Maresky A, Bardin R, Yogev Y. Predictive value of cervical length in women with threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1279–1287.
135. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 426.e1–7.
136. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 47–50.
137. Palacio M, Caradeux J, Sa' nchez M, Cobo T, Figueras F, Coll O, Gratacos E, Cararach V. Uterine Cervical Length Measurement to Reduce Length of Stay in Patients Admitted for Threatened Preterm Labor: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43: 184–190.
138. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 54–64.
139. Hirsch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: Is it a valid predictor at any gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 532.e1–9.
140. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal Fibronectin in Cervical and Vaginal Secretions as a Predictor of Preterm Delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669–674.
141. Wax JR, Cartin A, Pinette MG. Biophysical and Biochemical Screening for the Risk of Preterm Labor: An Update. *Clin Lab Med* 2016; 36: 369–383.
142. Bruijn MMC, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HCJ, Spaanderman MEA, Bloemenkamp KWM, Haak MC, Bolte AC, Vandenbussche FPHA, Woiski MD, Bax CJ, Cornette JMJ, Duvekot JJ, Nij Bijvanck, BWA, van Eyck J, Franssen MTM, Sollie KM, van der Post JAM, Bossuyt PMM, Opmeer BC, Kok M, Mol BWJ, van Baaren GJ. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG* 2016; 123: 1965–1971.
143. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens JL, Kleijnen J, Westwood ME. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1–138.
144. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 431–438.
145. Chuck AW, Thanh NX, Chari RS, Wilson RD, Janes-Kelley S, Wesenberg JC. Post-Policy Implementation Review of Rapid Fetal Fibronectin (fFN) Testing for Preterm Labour in Alberta. *J Obstet Gynaecol Canada* 2016; 38: 659–666.e6.
146. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 610.e1–9.
147. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 442–451.
148. Chioffi G, Saade GR, Sibai B, Berghella V. Using cervical length measurement for lower spontaneous preterm birth rates among women with threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 102–106.
149. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 247–263.
150. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. *Natl Vital Stat Reports* 2019; 68: 1–47.
151. Litwinka E, Syngelaki A, Cimpoca B, Frei L, Nicolaides KH. Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 32–38.
152. Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 450–454.
153. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 7–10.
154. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1360–1365.
155. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 128.e1–12.
156. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 583–595.
157. Kindinger LM, Poon CL, Cacciatore S, MacIntyre DA, Fox NS, Schuit E, Mol BW, Liem S, Lim AC, Serra V, Perales A, Hermans F, Darzi A, Bennett P, Nicolaides KH, Teoh TG. The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: An individual patient level meta-analysis. *BJOG* 2016; 123: 877–884.
158. da Silva Lopes K, Takemoto Y, Ota E, Tanigaki S, Mori R. Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD012031.
159. Yamasmit W, Chaitongwongwathana S, Tolosa JE, Limpongpanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD004733.

160. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 257–266.
161. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar AH, Serra V, Combs CA, Vayssiere C, Aboulghar MM, Wood S, C, etingoz z E, Briery CM, Fonseca EB, Worda K, Tabor A, Thom EA, Caritis SN, Awwad J, Usta IM, Perales A, Mesequer J, Maurel K, Garite T, Aboulghar MA, Amin YM, Ross S, Cam C, Karateke A, Morrison JC, Magann EF, Nicolaides KH, Zuithoff NPA, Groenwold RHH, Moons KGM, Kwee A, Mol BWJ. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: An individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2015; 122: 27–37.
162. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhazef MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 303–314.
163. El-Refaie W, Abdelhazef MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 61–67. [Retracted: 27 July 2021]
164. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 11: CD012024.
165. Rehal A, Benko Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, Singh M, Chaveeva P, Burgos J, Molina FS, Savvidou M, De La Calle M, Persico N, Quezada Rojas MS, Sau A, Greco E, O'Gorman N, Plasencia W, Pereira S, Jani JC, Valino N, del Mar Gil M, Maclagan K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 1: 86.e1–19.
166. Romero R, Conde-Agudelo A, Rehal A, Da Fonseca E, Brizot ML, Rode L, Serra V, Cetingoz E, Syngelaki A, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations with a short cervix: an updated individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 263–266.
167. Fichera A, Prefumo F, Mazzoni G, Molinaris V, Zanardini C, Fratelli N, Frusca T, Sartori E. The use of ultrasound-indicated cerclage or cervical pessary in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix at midgestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 487–493.
168. Rottenstreich A, Levin G, Kleinstern G, Zigron R, Rottenstreich M, Elchalal U, Yagel S. History-indicated cervical cerclage in management of twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 517–523.
169. Barbosa M, Bek Helmig R, Hvidman L. Twin pregnancies treated with emergency or ultrasound-indicated cerclage to prevent preterm births. *J Matern Neonatal Med* 2020; 33: 3227–3232.
170. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: Meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181–189.
171. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 352–358.
172. Roman A, Zork N, Haeri S, Schoen CN, Saccone G, Colihan S, Zelig C, Gimovsky AC, Seligman NS, Zullo F, Berghella V. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 6: 902.e1–11.
173. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon CL, De Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, Picciarelli G, Tul N, Celik E, Lau TK, Conturso R. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 3.e1–9.
174. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, De Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, De Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, Van Wijngaarden W, Woiski M, Van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1341–1349.
175. Goya M, De La Calle M, Pratorcora L, Merced C, Rodo C, Mun oz B, Juan M, Serrano A, Llurba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 145–152.
176. Berghella V, Dugoff L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:567–572.
177. Norman JE, Norrie J, MacLennan G, Cooper D, Whyte S, Chowdhry S, Cunningham-Burley S, Mei XW, Smith JBE, Shennan A, Robson SC, Thornton S, Kilby MD, Marlow N, Stock SJ, Bennett PR, Denton J. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS Med* 2021; 18: e1003506.
178. Melamed N, Hirsch L, Gabbay-Benziv R, Bardin R, Meizner I, Wiznitzer A, Yogev Y. Predictive value of cervical length in women with twin pregnancy presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 73–81.
179. The Fetal Medicine Foundation. Risk assessment. Risk for spontaneous birth at <28, <31, <34 or <37 weeks. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preterm/cervix>.
180. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: Development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 549–554.
181. QUIPP app website. <https://quipp.org/>.
182. Watson HA, Seed PT, Carter J, Hezelgrave NL, Kuhrt K, Tribe RM, Shennan AH. Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: tool for predicting preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 348–356.
183. Carter J, Seed PT, Watson HA, David AL, Sandall J, Shennan AH, Tribe RM. Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: tool for predicting preterm birth in women with symptoms of threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 357–367.
184. Goodfellow L, Care A, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, Roberts D, Alfirevic Z. Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study. *BJOG* 2019; 126: 1569–1575.
185. Watson HA, Carter J, Seed PT, Shennan AH. Re: Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study. *BJOG* 2019; 126: 1642.
186. Goodfellow L, Alfirevic Z. Authors' reply re: Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study. *BJOG* 2019; 126: 1643.
187. Watson HA, Carlisle N, Seed PT, Carter J, Kuhrt K, Tribe RM, Shennan AH. Evaluating the use of the QUIPP app and its impact on the management of threatened preterm labour: A cluster randomised trial. *PLoS Med* 2021; 18: e1003689.
188. Gudicha DW, Romero R, Kabiri D, Hernandez-Andrade E, Pacora P, Erez O, Kusanovic JP, Jung E, Paredes C, Berry SM, Yeo L, Hassan SS, Hsu CD, Tarca AL. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 288.e1–17.
189. Oh KJ, Dmetsci RR, Park JY, Lee J, Mph AC, Hong J, Yoon BH. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 140.e1–18.
190. Espinoza J, Gonc alves LF, Romero R, Nien JK, Stites S, Kim YM, Hassan S, Gomez R, Yoon BH, Chaiworapongsa T, Lee W, Mazor M. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 346–352.
191. Hughes K, Kane SC, Araujo Jr E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Cervical length as a predictor for spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancy: current knowledge. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 7–15.