

Avis d'expert No 41

Commission Assurance Qualité

Prof. Dr Daniel Surbek

La tocolyse dans les menaces d'accouchement prématuré

Auteurs: I. Hösli, C. Sperschneider, G. Drack, R. Zimmermann, D. Surbek, O. Irion

Introduction

Il existe des recommandations actuelles pour la pratique clinique « evidence based » concernant le choix et l'utilisation d'une tocolyse dans les menaces d'accouchement prématuré (MAP).

Niveau
d'évidence

Utilisation des tocolytiques

L'incidence des naissances prématurées (soit terme inf. à 37 SA) s'élève actuellement à environ 7.5%, dont 1 % avant 32 SA (1). La Suisse se trouve donc dans la moyenne européenne (5,5 à 11,4%). Les prématurés représentent environ 75 % de l'ensemble de la mortalité périnatale et environ 50 % de la morbidité à long terme (2).

Il est difficile d'identifier les patientes présentant un risque d'accouchement prématuré. 90% des patientes qui consultent pour des contractions n'accoucheront pas dans les 7 jours suivants et environ 75 % de ces patientes atteindront leur terme sans aucune thérapie (3).

De nombreuses patientes présentant des contractions avant terme sont sur-traitées. Il est donc important d'identifier les patientes à risque afin d'éviter une prise en charge inutile et coûteuse.

L'identification d'une MAP permet une prise en charge correcte, comprenant une tocolyse et le transfert dans un centre doté d'une unité de néonatalogie.

Un tiers de la prématurité est provoqué pour des indications médicales (pré-éclampsie, retard de croissance intra utérin etc.). Environ 40-45% des patientes qui accoucheront prématurément sont hospitalisées pour contractions précoces et 30% pour rupture prématurée de la poche des eaux avant 37 SA. Les recommandations présentes s'appliquent à ces 2 groupes de patientes.

La prise en charge d'un MAP consiste en:

- L'évaluation du risque
- L'instauration d'une tocolyse
- la maturation pulmonaire
- Eventuellement la mise en place d'une antibiothérapie
- Le transfert dans une maternité dotée d'un service de néonatalogie

Diagnostic

Les examens suivants sont utiles pour poser le diagnostic de menace d'accouchement prématuré:

1. l'anamnèse: identification des patientes à risque (grossesse multiple, malformation utérine, fibrome, antécédant d'accouchement prématuré, de fausse couche tardive, d'IVG chirurgicale, de curettages répétés, de conisation ou tout autre intervention sur le col utérin, complications lors de la grossesse), description de la symptomatologie actuelle (douleurs à type de spasme, lombalgies, écoulement vaginal) (5,6).

2. Cardiotocogramme: évaluation du bien être foetal et des contractions

3. Echographie foetale: présentation, poids et morphologie, localisation placentaire, index de liquide amniotique, doppler

4. examen gynécologique: recherche d'un saignement, perte de liquide amniotique, poche des eaux intra vaginale, prélèvements vaginaux +/- fibronectine et Amniotest

5. Echographie intravaginale: mesure de la longueur cervicale, recherche d'un placenta praevia et de vaisseaux praevia

6. Prélèvements sanguins: CRP, leucocytes (afin d'écarter une chorio-amnionite)

L'échographie trans-vaginale est plus fiable que le toucher vaginal pour évaluer le risque d'accouchement prématuré. (7-9). En cas de rupture de la poche des eaux, les examens intra vaginaux sont à limiter au maximum et à réaliser en conditions stériles (10,11).

Pour diagnostiquer une rupture de la poche des eaux, lorsque celle ci n'est pas certaine d'après l'anamnèse, l'examen gynécologique et l'échographie, les examens employant des méthodes d'immuno-chromographies sont recommandés (AmniSure®, Actim Promtest®) (12).

Indications de la tocolyse (24+0 – 33+6 SA)

L'utilisation d'une tocolyse avant 24 SA peut être indiquée dans certaines situations spécifiques (lors d'un cerclage par exemple). L'emploi d'une tocolyse lors des versions externes, lors des bradycardies au cours du travail, ou lors

de l'extraction du fœtus en césarienne ne sera pas abordé ici.

Au moins un de ces critères doit être présent pour débiter une tocolyse :

- Rupture de la poche des eaux avant 34 SA sans signe de chorioamniotite
- Contractions (tocogramme : > 4 contractions utérines en 20 min ou 6 en une heure) et un des points suivants
 - longueur cervicale fonctionnelle inférieure à 25 mm ou raccourcissement du col de plus de 5 mm en 2 heures (mesure transvaginale)
 - Fibronectine fœtale positive (facultatif)
 - placenta praevia ou bas inséré et saignement
 - col dilaté entre 2 et 5 cm

Dans les situations incertaines, la fibronectine fœtale peut être réalisée pour orienter la prise en charge. Le risque de prématurité est augmenté de 50% lorsque le terme de la grossesse est inférieur à 32 SA, la longueur du col inférieure à 15mm et la fibronectine fœtale positive. Lorsque la fibronectine fœtale est négative et la longueur cervicale supérieure à 15 mm, le risque d'accouchement dans les 7 jours est inférieur à 1% (13-15). A 24 SA, si la longueur cervicale est supérieure à 25 mm et la fibronectine fœtale négative, le risque d'accouchement prématuré est très faible : la valeur prédictive négative du test étant de 95%.

Les objectifs de la tocolyse.

Le principal objectif de la tocolyse est d'éviter un accouchement avant la fin de la 37^{ème} semaine d'aménorrhée. Ce but étant rarement réalisable, on se fixe généralement comme objectif de retarder l'accouchement de 48 h afin de réaliser la maturation pulmonaire. Celle-ci consiste en 2 injection IM de 12mg de Betamethason (celestone®) à 24h d'intervalle. La maturation pulmonaire permet de réduire la mortalité et la morbidité de 50% (17). L'objectif suivant est le transfert in utero dans une maternité possédant une unité de néonatalogie ce qui permet également une réduction significative de la morbi-mortalité. En cas de chorio-amniotite, une tocolyse est par contre formellement contre indiquée.

Contre-indications à une tocolyse (18)

Contre-indications maternelles	Contre-indications fœtales:
<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis - Pré-éclampsie sévère - Hémodynamique instable - Oedème pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> - RCF pathologique - Hématome rétroplacentaire (CI relative) - Chorioamniotite - Mort intra utérine ou fœtus non viable

Prise en charge

Tocolyse dans la phase critique

La tocolyse permet de retarder la naissance de 24 h à 7 jours. Les études randomisées avec contrôle placebo n'ont jamais pu démontrer que les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine, les béta-2 mimétiques et les antagonistes de la prostaglandine réduisaient le taux d'accouchement prématuré entre 32 et 37 SA, la morbidité périnatale (détresse respiratoire et hémorragie intra ventriculaire) ou la mortalité périnatale (19). Cependant l'absence de bénéfice peut être expliqué par des défauts de méthodologie des différentes études.(20) La tocolyse permet un transfert intra utérin et la maturation pulmonaire mais leur impact sur la morbi-mortalité périnatale n'est pas retrouvé dans les études. Les différents tocolytiques cités sont, d'après les connaissances actuelles, d'efficacité comparable et le choix doit donc être fait en fonction des contre-indications (toute fois relatives). Les inhibiteurs calciques montrent de meilleurs résultats néonataux que les béta-2 mimétiques mais le suivi à long terme manque encore(21). Les béta-2 mimétiques et les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine ont l'autorisation de mise sur le marché en tant que tocolytique, ce n'est pas le cas des inhibiteurs calciques. Avant leur utilisation, les patientes doivent en être informées. Le choix lors d'un changement de thérapie (pour échec de tocolyse par exemple) est fonction des habitudes du service et des critères économiques(22). Le manque de preuve de l'efficacité des tocolytiques entraîne une utilisation limitée. La combinaison de plusieurs tocolytiques doit être évitée, les effets secondaires pouvant alors se potentialiser (22,23).

Tocolytiques avec des bonnes données cliniques

Béta-2 mimétiques

L'administration intra veineuse de béta-2 mimétique (Hexoprenalin, Fenoterol) a une action tocolytique prouvée. Ils ont par contre, comparativement aux placebos ou aux antagonistes de l'ocytocine, plus d'effets secondaires maternels et ceci d'autant plus lors de l'association avec les corticoïdes (palpitations dans 48% des cas, tremblement dans 39% des cas, céphalées dans 23% des cas, douleurs thoraciques dans 10% des cas). Le risque d'œdème

pulmonaire est également augmenté du fait de l'administration d'un volume intra veineux important (1/425) (19,20). Les effets secondaires peuvent être réduits par l'administration d'un bolus et par une restriction hydrique (24). Les effets secondaires fœtaux sont une tachycardie et une hypoglycémie si les bêta-2 mimétiques ont été administrés dans les 2 jours précédant la naissance. Il est donc recommandé d'administrer la dose minimale nécessaire en contrôlant l'apport volumique (25). L'effet tocolytique n'est pas retrouvé lors de l'utilisation orale des bêta-2 mimétiques. la

Contre-indications particulières :

- Pathologie cardiaque y compris troubles du rythme
- Hyperthyroïdie
- Pré-éclampsie sévère
- Œdème pulmonaire
- Grossesse multiple (CI relative)
- Anémie sévère

Les antagonistes de l'ocytocine

Les antagonistes de l'ocytocine (Atosiban) ont une efficacité comparable aux bêta-2 mimétiques mais présentent nettement moins d'effets secondaires (26,27 et ont un rapport bénéfice/risque optimal. Les palpitations touchent 2% des patientes, la tachycardie 6%, les céphalées 10%. Aucun effet secondaire grave n'a été jusqu'à la décrit (22). C'est pourquoi ils sont recommandés, avec les inhibiteurs calciques, en première intention par de nombreuses sociétés scientifiques. Dans les situations à risque (risque d'œdème pulmonaire, grossesse gémellaire, hydramnios, pathologie pulmonaire ou cardiaque, diabète de type I, échec de tocolyse ou tachycardie sous Hexoprenalin) l'atosiban reste le tocolytique de première intention (27). L'atosiban est administré IV avec un bolus de 6,75 µg en 1 min suivi de 18 mg/ h pendant 3h puis une dose d'entretien de 6 mg/h pendant 45h. La durée d'administration ne devrait pas dépasser 48h. Une cure d'atosiban correspond donc à 330mg. Son prix est significativement plus élevé que celui des autres tocolytiques. la lb

Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques ont comparativement aux bêta-2 mimétiques un meilleur rapport bénéfice/risque soit la même efficacité mais moins d'effets secondaires. C'est pourquoi ils sont conseillés par plusieurs collègues internationaux avec les antagonistes de l'ocytocine comme tocolytique de première intention (20,29,30). Il s'agit du seul tocolytique administré per os. Le seul antagoniste calcique jusqu'à présent étudié est la nifédipine (31). En comparaison avec les bêta-2 mimétiques, la nifédipine améliore la morbidité périnatale (syndrome de détresse respiratoire, hémorragie intra ventriculaire, entérocolite nécrotique) et présente moins d'effet secondaire maternel (32). Des études sont tout de fois encore nécessaire afin de déterminer le dosage optimal et d'étudier les résultats à long terme. Les chutes de tension et les céphalées sont les principaux effets secondaires. Le risque d'œdème pulmonaire, en particulier dans les grossesses multiples doit être pris en compte. la

En pratique, 30 à 40 mg sont administrés per os en dose de charge (soit 10 mg toutes les 10 à 15 min), puis 60 mg par jour sous forme retard avec une dose maximum de 150 mg (Adalat CR®) (33). Il est aussi possible de débiter par une prise de 10 mg combinée avec 20 mg retard, puis une dose d'entretien de 60 retard (33) et 30 retard si besoin (34). Une dose d'entretien de 90 mg retard par jour (soit 30 plus 60 mg sur 24h) permet une bonne tolérance (35,36. La nifédipine peut être associée à l'administration de magnésium IV à haute dose (par ex. en cas de pré-éclampsie) (37).

Contre-indications particulières (38):

- Pathologie cardiaque y compris les troubles du rythme
- HTA
- OAP
- Grossesse multiple (CI relative)
- RCIU (< 5. Percentile)

Tocolytiques avec données cliniques restreintes et dont l'efficacité a été démontrée

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (en particulier l'indométacine) sont utilisés en tant que tocolytiques. Les études randomisées ont retrouvé un effet tocolytique significatif comparativement aux placebos et un effet au moins aussi important que les autres tocolytiques. Mais le nombre de cas étudiés est trop faible pour le recommander(39,40). Les effets secondaires retrouvés chez le fœtus sont une insuffisance rénale (avec pour conséquence oligoamnios) et la fermeture précoce du canal artériel. C'est pourquoi ils ne doivent pas être utilisés plus de 48h. Une dose de charge de 100mg est prescrite suivit de 50 mg 3 à 4 fois par jour. la

Contre- indications particulières;

- Terme inférieur à 32 SA
- Ulcère gastrique ou ATCD d'ulcère

- HTA
- Allergie aux AINS
- RCIU sévère
- oligoamnios

Dérivés nitrés

Bien que les dérivés nitrés aient montré dans un essai randomisé contrôlé une réduction significative de la morbidité néonatale en cas de naissance avant 28 SA, il n'y a pas de preuve suffisante pour utiliser ce tocolytique en dehors d'un essai clinique (41). Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont des céphalées

Ib

Tocolytiques sans effet démontré

Ia

Le Magnésium de sulfate

Les preuves de son efficacité en tant que tocolytique sont insuffisantes (42,43). C'est pourtant le tocolytique le plus utilisé aux USA. La dose initiale de 6 g administrée en 20 min est suivie d'une dose d'entretien de 3 à 4 g/h (4) soit une dose plus importante que dans la prévention de la crise d'éclampsie. En cas d'utilisation, son emploi doit être limité à 48 heures. Les données des études épidémiologiques en faveur d'une action neuroprotectrice sur le nouveau-né ont été retrouvées dans une étude randomisée récemment publiée (45). Actuellement l'emploi systématique du magnésium n'est pas recommandé pour la neuroprotection du fœtus en raison de certaines zones d'ombre. La principale utilisation du magnésium au cours de la grossesse reste la prévention des convulsions dans le cadre d'une pré-éclampsie.

Ib

Autorisation de mise sur le marché des différents tocolytiques

En Suisse, le bêta-2 mimétique Hexoprenalin (Gynipral®) et l'antagoniste de l'ocytocine Atosiban (Tractocile®) ont l'AMM pour la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré. Les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines et les dérivés nitrés n'ont pas l'AMM. En cas d'utilisation les patientes doivent être prévenues de l'utilisation „off-label use“ du médicament et être informées des alternatives (46).

Tocolyse de longue durée

Il n'existe jusqu'à présent aucune preuve d'un bénéfice d'une tocolyse de longue durée par bêta-2 mimétique, antagonistes des récepteurs de l'ocytocine ou inhibiteurs calciques (47-50). Une tocolyse prolongée n'est donc pas recommandée et ne doit être préconisée que dans certains cas spécifiques (par ex. placenta praevia symptomatique, terme précoce). En pratique, cette situation est fréquente afin de prolonger au maximum la grossesse. Le bénéfice attendu sur le nouveau-né n'est statistiquement pas prouvé, probablement du fait d'un nombre de cas trop faible.

Ia

IIa

Mesures complémentaires

Alitement

Une étude randomisée publiée en 1994 a démontré qu'un repos strict au lit n'avait pas d'influence sur le taux de prématurité (51). Par contre il augmente le risque de thrombose veineuse, la survenue d'une dépression, ou le sentiment d'isolement, c'est pourquoi il n'est en général plus indiqué (52,53). Du repos et un arrêt de travail sont justifiés.

Bryophyllum:

Les effets tocolytiques du Bryophyllum pinnatum ont été décrits jusqu'à présent in vitro et dans de nombreuses études observationnelles et rétrospectives. Les résultats de 2 essais randomisés contrôlés sont à venir mais d'autres études sont nécessaires afin de démontrer son utilité (54-56)

Ib

Antibiotiques

Il n'a pas de preuve que l'administration systématique d'antibiotique en cas de MAP mais sans rupture de la poche des eaux diminue le taux de prématurité (57). Le suivi à 7 ans montre dans ce groupe un taux plus élevé d'IMC. En cas de contractions prématurées et de prélèvement vaginal positif pour le streptocoque B, une antibiothérapie est indiquée (59). Lors d'une rupture de la poche des eaux avant 34 SA, l'administration d'antibiotique (Erythromycine, Amoxicilline, clindamycine) permet une réduction de la prématurité et de la morbi-mortalité périnatale (60)

Ia
Ib

Progesterone

D'après une méta-analyse récente, l'utilisation prophylactique de progesterone (100 à 200 mg par jour intra-vaginale) chez les patientes asymptomatiques dans les grossesses simples et avec une longueur cervicale inférieure à 25 mm, ainsi que chez les patientes ayant pour antécédent un accouchement prématuré, permet de réduire le taux d'accouchement prématuré de 50 % et la morbi-mortalité périnatale (moins de SDR et RCIU). Il n'existe pas de preuve basée sur l'évidence concernant l'emploi de la progesterone chez les patientes présentant des contractions. Dans les grossesses multiples, la progesterone n'est pas efficace (61-66).

Ia

Ia

Date: 31.07.2013

4

Littérature: chez les auteurs

Traduction française: Dr Ueli Stoll et Drsse Camille Farache

Niveau d'évidence	Degré de recommandation
Ia Preuve établie par Meta-Analyse d'essais comparatifs randomisés	A La recommandation est supportée par de bonnes données scientifiques composées des résultats d'études de conception robuste pour répondre à la question posée. (Niveau d'évidence Ia, Ib)
Ib Preuve établie par au moins un essai comparatif randomisé	
IIa Preuve établie par au moins un essai bien conçu, comparatif mais sans randomisation	B La recommandation est supportée par des études cliniques bien contrôlées mais pas d'investigations cliniques randomisées. (Niveau d'évidence IIa, IIb, III)
IIb Preuve établie par au moins une autre étude bien conçue quasi-expérimentale	
III Preuve établie par des études cas témoin ou des études de cohortes avec risque élevé de biais	C La recommandation est supportée uniquement par l'avis d'expert. (Niveau d'évidence IV)
IV Preuve établie par des opinions d'experts	<input checked="" type="checkbox"/> Point Good Practice Best Practice recommandée, qui s'appuie sur l'expérience clinique du groupe d'experts qui publie la lettre d'experts/Guideline.

Traduit de l'Anglais (Source: RCOG Guidelines 2006)

Déclaration de conflits d'intérêts:

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts

La commission qualité de gynécologie suisse / SGGO émet des guidelines et des avis d'experts avec le plus grand soin – toutefois la commission qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants sont à respecter dans tous les cas, notamment les indications concernant la posologie.

Du point de vue de la commission, les guidelines et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Des modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.