

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27/01/2012  
Par Mlle Louise Cardinael**

---

**Titre**

Menace d'accouchement prématuré et traitements tocolytiques

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr Claude Brunet, Professeur de Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseur(s) :** Mr Nicolas Kambia, Maître de Conférences en Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme Claude Bouton, Pharmacien Titulaire d'Officine, Pharmacie Bouton, Armentières.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

**Liste des Professeurs des Universités :**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiologie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis la concrétisation de cette thèse.

Je tiens plus particulièrement à adresser mes remerciements les plus sincères :

Aux membres de mon Jury :

Au Professeur Claude Brunet, en tant que Président de Jury, en tant que relecteur attentif, et en tant que conseiller pour la rédaction de ma thèse, mais également en tant que Professeur, pour la qualité de son enseignement.

A Monsieur Nicolas Kambia, pour la gentillesse d'avoir accepté de faire parti de mon jury.

A Madame Claude Bouton, qui m'a donné de multiples conseils précieux, en tant que Pharmacien, et qui me fait l'honneur d'assister à ma soutenance.

A Monsieur et Mme Dantoing, ainsi que mes collègues de la pharmacie Dantoing, et de la pharmacie Nolf, pour leur gentillesse, leur disponibilité, auprès de qui j'ai appris énormément sur mon métier de pharmacien.

A Clément, mon copain, et à ma famille, pour leurs encouragements et leur écoute et tout particulièrement à mon frère Thomas, pour m'avoir aidé précieusement sur la mise en page, qui, sans lui, m'aurait fait perdre beaucoup de temps et de patience !

# MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE ET TRAITEMENTS TOCOLYTIQUES

## Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I) Principale caractéristique de la menace d'accouchement prématuré.....	2
A- Présentation.....	3
1) Définition.....	3
2) Fréquence.....	4
3) Mortalité.....	5
4) Morbidité.....	5
B- Risque de la prématurité.....	7
1) Définition.....	7
2) Mortalité et morbidité.....	7
3) Aspect clinique.....	11
4) Pathologies liées à la prématurité.....	11
5) Séquelles.....	15
C- Facteurs de risques et étiologies de la MAP.....	17
D- Signes d'alerte, diagnostic et pronostic de la MAP.....	24
1) Signes d'alerte.....	25
2) Diagnostic : examen clinique.....	26
3) Diagnostic : examens paracliniques.....	28
E- Conduite à tenir et transferts in utero.....	32
1) Interrogatoire.....	32
2) Dépistage.....	32
3) Transferts in utero.....	35
4) Contre-indication du TIU.....	36
II) Tocolyse et traitements tocolytiques.....	37
A- Indication et contre-indication.....	38
1) Indication.....	39

2) Contre-indication .....	39
B- Tocolytique idéal et arbre décisionnel.....	40
C- Les anciens tocolytiques .....	44
1) Les $\beta$ -mimétiques.....	44
2) La progestérone .....	48
3) Le sulfate de magnésium .....	50
D- Les nouveaux tocolytiques.....	53
1) Les AINS : Inhibiteurs de la Cyclo-oxygénase.....	53
2) Les Dérivés nitrés .....	55
3) Les inhibiteurs calciques .....	57
4) Antagoniste du récepteur à l'ocytocine : L'Atosiban.....	61
E- Positionnement des tocolytiques et efficacité .....	65
F- Associations des tocolytiques et perspectives d'avenir.....	67
G- La tocolyse d'entretien .....	70
III) Corticoïdes dans la maturation pulmonaire .....	71
A. Les corticoïdes.....	72
B. Mode d'administration .....	72
C. Délai d'efficacité des cures et schéma de prise en charge .....	72
IV) MAP dans les grossesses multiples .....	73
V) Prise en charge de la MAP à domicile .....	75
CONCLUSION.....	77

# INTRODUCTION

Avec 828 000 naissances en France, durant l'année 2010, environ 5800 bébés sont né prématurés.

La menace d'accouchement prématuré (MAP) survient entre 22 et 36 semaines d'aménorrhée et peut conduire à la naissance d'un enfant prématuré <sup>(1)</sup>.

La menace d'accouchement prématuré est l'une des premières complications de la grossesse et quantitativement, la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse. Elle se complique d'un accouchement prématuré dans près de la moitié des cas.

Les facteurs de risques de travail prématuré sont nombreux et souvent associés entre eux. Les antécédents obstétricaux pathologiques, les facteurs socio-économiques, les infections intra-utérines sont fréquemment présentes lors de travail prématuré. Cependant, aucune étiologie n'est clairement identifiée.

La menace d'accouchement prématuré est l'une des situations obstétricales les plus fréquentes et les plus anciennement reconnues, mais aussi l'une des plus mal connues. La prise en charge repose donc sur les critères diagnostics et sur les traitements tocolytiques.

Quels sont les risques de la prématurité ? Comment établit-on le diagnostic ? Quelle est la conduite à opter ? Quel(s) tocolytique(s) faut-il utiliser ? Que faire pour l'immaturité respiratoire ? Et pour les grossesses multiples ? Peut-on proposer une prise en charge à domicile ?

Afin de cerner tous les aspects de ces problèmes, il est important de présenter les *Principales caractéristiques de la menace d'accouchement prématuré (1<sup>er</sup> partie)*, c'est-à-dire, de cerner le nombre et le risque d'accouchement prématuré, pour comprendre ce phénomène. Il convient alors de dresser un tableau des principales étiologies et des critères diagnostics, avant d'établir la conduite à tenir lors d'une survenue de menace d'accouchement prématuré. Une fois les caractéristiques dressées, l'analyse de la *Tocolyse et des traitements tocolytiques (2<sup>ème</sup> partie)* permettra d'évaluer les principales classes de tocolytiques et d'en déterminer les meilleurs. Après avoir présenté les profils des tocolytiques, il est important de s'intéresser à l'intérêt des *Corticoïdes dans la maturation pulmonaire (3<sup>ème</sup> partie)*. Se pose ensuite le problème des *MAP dans les grossesses multiples (4<sup>ème</sup> partie)*. Et enfin la possibilité d'une *Prise en charge de la MAP à domicile (5<sup>ème</sup> partie)*.

**I) Principale caractéristique de la menace  
d'accouchement prématuré**

# A-Présentation

La menace d'accouchement prématuré se définit comme étant la situation clinique qui conduirait à l'accouchement prématuré en l'absence de traitement adapté. La menace d'accouchement prématuré (MAP) survient entre 22 et 36 semaines d'aménorrhée (SA) révolues (36+6j). Elle associe modifications du col et contractions utérines régulières et douloureuses. La gravité tient évidemment à la précocité et à l'importance de ces manifestations <sup>(1)</sup>.

La durée normale d'une grossesse est de 41 SA.

## 1) Définition

La menace d'accouchement prématuré est caractérisée par la survenue de contractions utérines douloureuses, régulières et spontanées, et à une fréquence d'une au moins toutes les dix minutes et durant plus de 35 secondes. Ces contractions s'associent le plus souvent à une modification du col, qui s'ouvre ou se raccourcit. Les contractions peuvent évoluer vers la formation du segment inférieur, conséquence de l'engagement de la présentation et signe supplémentaire de gravité. Cette formation du segment inférieur pourrait conduire spontanément à un accouchement en l'absence de traitement <sup>(2)</sup>.

La prématurité est grande lorsque l'âge gestationnel est inférieur à 33 SA. Le pronostic vital du prématuré est donc engagé <sup>(3)</sup>.

Un accouchement survenant après 22 SA et avant 37 SA est ainsi défini comme un accouchement prématuré <sup>(4)</sup>.

## 2) Fréquence

- Concernant la MAP :

C'est l'évènement pathologique le plus fréquent de la grossesse. Elle est la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse, soit 15 à 20% des grossesses.

La MAP est responsable d'un accouchement prématuré dans près de 50% des cas <sup>(5)</sup>.

38% des femmes hospitalisées pendant la grossesse l'ont été à cause d'une MAP <sup>(2)</sup>.

En 2003 :

- 44% des MAP étaient hospitalisées

- 26,2% recevaient un traitement médicamenteux sans hospitalisation

La MAP est donc un véritable problème de santé publique.

- Concernant la prématurité :

L'accouchement prématuré concerne 5 à 10% des grossesses. Il représente la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité et morbidité périnatale <sup>(2)</sup>.

Les accouchements prématurés représentaient 7% des naissances en France <sup>(6)</sup>.

On remarque qu'en France, la prématurité a augmenté.

Elle passe de 5,9% en 1995 à 6,8% en 1998 puis 7,1% en 2003 pour les grossesses uniques comme pour les grossesses gémellaires <sup>(7)</sup>.

### 3) Mortalité

Le pronostic néonatal repose sur les taux de mortalité, de morbidité et de séquelles.

La mortalité et la morbidité néonatales sont étroitement liées à l'âge du bébé à la naissance. Plus la naissance intervient tôt dans la grossesse, plus les chances de survie sont minces <sup>(8)</sup>.

On constate que la prématurité entraîne plus de 50% des morts néonatales.

Les chances de survie des prématurés avant 33 SA dépendent tout d'abord du terme de naissance.

Les causes principales de la mortalité sont : l'immatunité respiratoire, les hémorragies cérébrales et les infections <sup>(8)</sup>.

Dans 20 à 50 % des cas, des séquelles sont constatées pour les nouveaux nés lorsque l'accouchement a lieu avant 27 SA <sup>(4)</sup>.

Les chances de survie dépendent avant tout de la durée de la grossesse mais également du poids de naissance <sup>(3)</sup>.

### 4) Morbidité

La morbidité a pour cause l'immatunité fœtale.

Les trois grandes pathologies qui représentent la morbidité des prématurés sont : les détresses respiratoires, la souffrance cérébrale et les infections. Le plus souvent ces pathologies sont associées <sup>(8)</sup>.

- Détresses respiratoires :

On différencie les complications respiratoires immédiates des complications à type de dysplasie bronchopulmonaire <sup>(5)</sup>.

- Souffrances cérébrales :

La prématurité est génératrice de séquelles. Les séquelles graves sont : troubles moteurs, troubles sensoriels, troubles des acquisitions (retard du langage, retard scolaire, retard à l'acquisition de la propreté diurne et de la marche), trouble du caractère (manque d'appétit, insomnie, agitation).

Le déficit neurosensoriel :

- dans 1/3 des naissances, a lieu avant la 31 SA
- dans 1/5 des naissances, a lieu entre la 31 et la 34 SA
- dans 1/10 des naissances, a lieu après la 35<sup>ème</sup> SA (<sup>4</sup>).

Les prématurés avant 32 SA représentent 1,7% des grossesses (<sup>7</sup>). 70% de ces enfants sont victimes de décès néonataux, et 50% de séquelles neurologiques, comme les hémorragies intraventriculaires cérébrales, la leucomalacie périventriculaire, les convulsions ou autres anomalies cliniques (<sup>3</sup>).

Les lésions hémorragiques cérébrales sont d'autant plus fréquentes et graves que le prématuré est de petit poids et que l'âge gestationnel est inférieur à 32 SA.

- L'infection maternofoetale :

L'infection maternofoetale est précoce (moins de 7 jours de vie) ou tardive (entre le 8<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> jour de vie).

La fréquence des ces infections est de 24 à 43%. L'incidence est d'autant plus grande que l'enfant est prématuré.

Les infections lors d'accouchements prématurés sont responsables de 12 à 28% des morts néonatales (<sup>8</sup>).

Les formes d'infections les plus graves sont : les chocs septiques et les hypoxémies réfractaires, responsables de 25% de mortalité <sup>(8)</sup>.

Les principales séquelles sont les formes méningées observées dans 20 à 25% des cas <sup>(8)</sup>.

La prise en charge des facteurs de risque et le traitement des menaces d'accouchement prématuré sont donc essentiels.

## **B- Risque de la prématurité**

### **1) Définition**

La prématurité est définie comme toute naissance survenant avant 37 SA (mais après 22 SA et avec un poids de naissance supérieur à 500 grammes) On distingue 5 types de prématurité :

- la faible prématurité : 35 à 36 SA +6j
- la prématurité moyenne : 33 à 34 SA +6j
- la grande prématurité : 28 à 32 SA +6j
- la très grande prématurité : 26 à 27SA +6j
- la prématurité extrême : 22 à 25SA +6j

Les risques liés à l'immaturation des grandes fonctions sont majorées avant 32 semaines <sup>(7)</sup>.

Il faut distinguer les accouchements prématurés spontanés (70%) des accouchements prématurés induits par décisions médicales (30%) <sup>(9)</sup>.

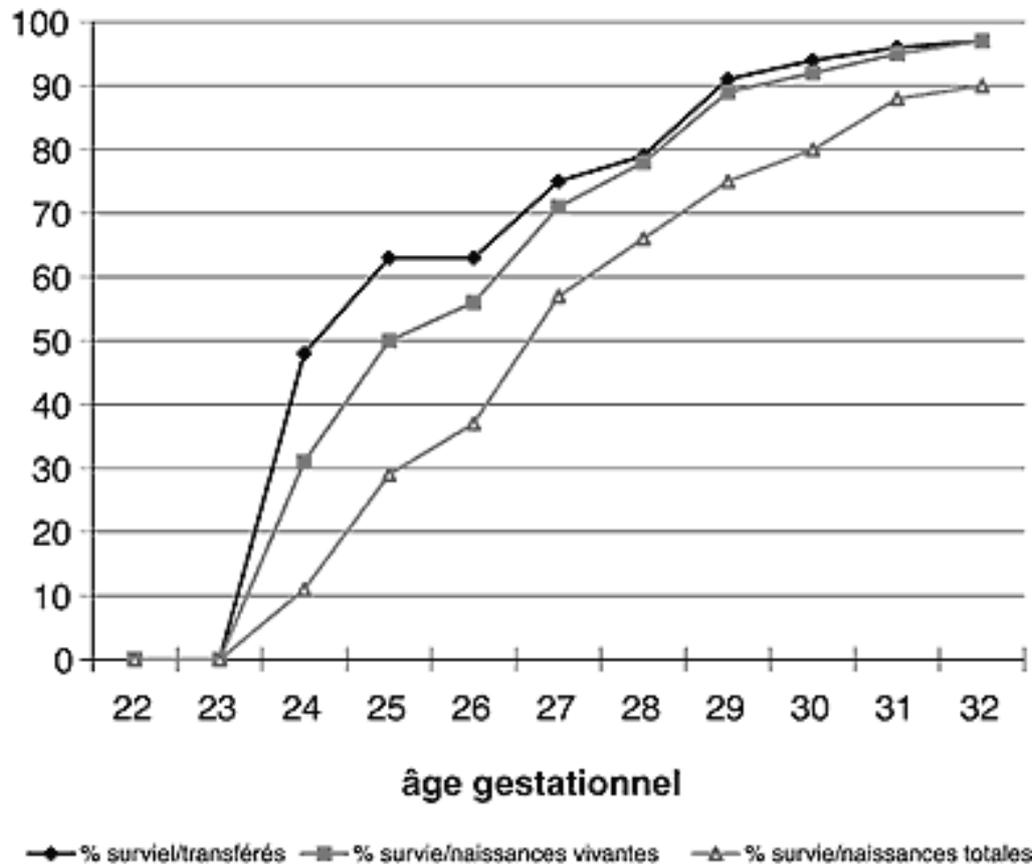
### **2) Mortalité et morbidité**

La mortalité et le risque de séquelles varient beaucoup avec l'âge gestationnel.

On remarque que la prématurité est responsable de la moitié de la mortalité périnatale et de la moitié des infirmités motrices cérébrales :

- 24-25 SA : environ 50% de survie sans séquelles (mortalité : 20-40%)
- 26-32 SA : environ 70-85% de survie sans séquelles (mortalité : 10-15%)
- 32-37 SA : environ 95% de survie sans séquelles (mortalité : 2-4%) <sup>(10)</sup>.

**Figure 1 : Survie par âge gestationnel**



Source : Larroque B., Samain H., Étude Épipage : mortalité des enfants grands prématurés et état d'avancement du suivi, Figure 1 Survie par âge gestationnel dans la cohorte Épipage, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 30, numéro suppl. 6, octobre 2001, page 241.

Plus l'âge gestationnel est faible plus le risque de décès en maternité est élevé.

Les pourcentages de survie sont montrés avec différents dénominateurs : les enfants transférés en réanimation néonatale, les naissances vivantes et les naissances totales. La limite de 80 % de survie est atteinte à 29 semaines pour les enfants transférés ou nés vivants et à 30 semaines pour les naissances totales.

**Tableau 1 : Les causes de l'accouchement prématuré**

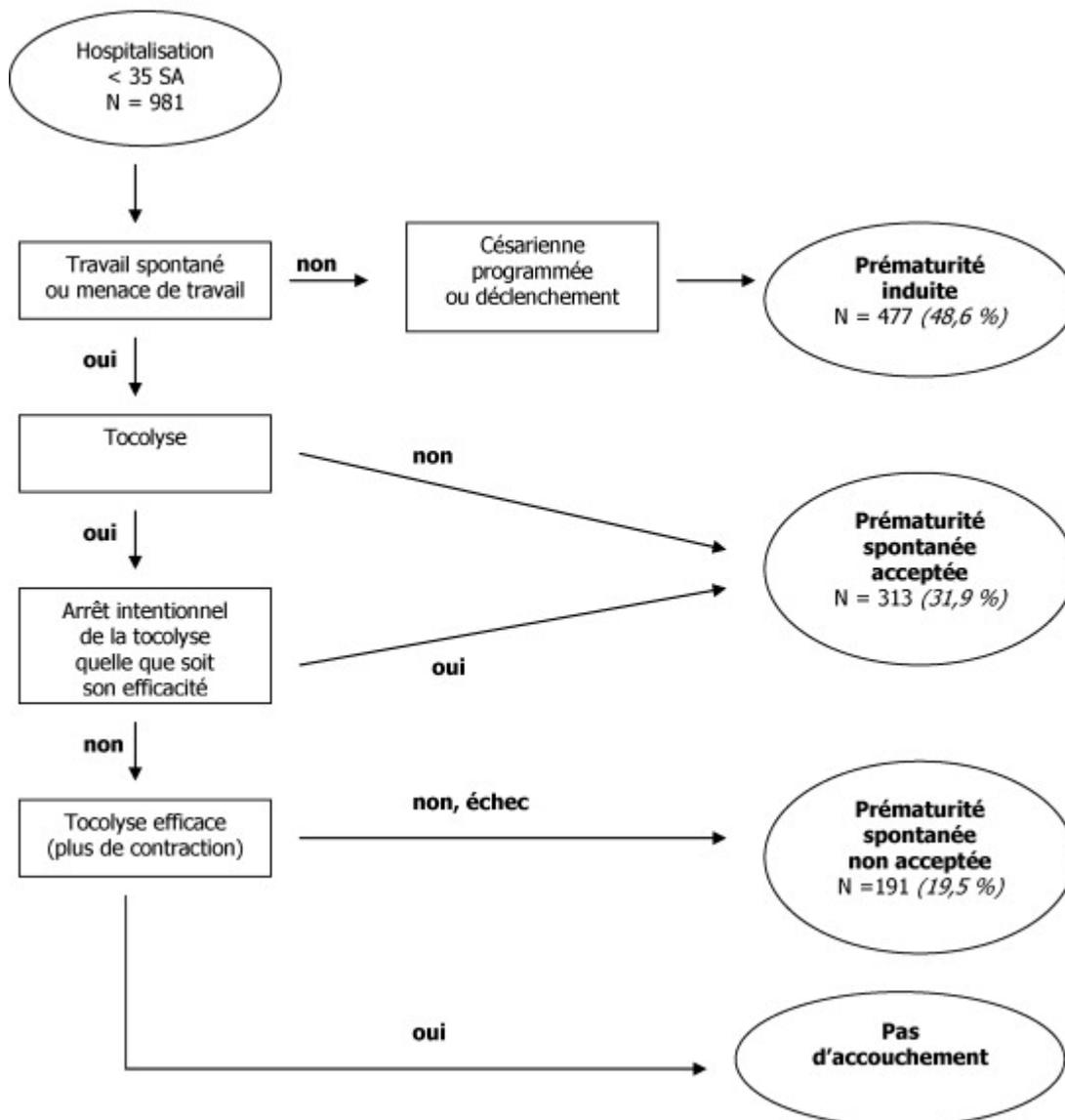
La décision médicale	L'accouchement prématuré spontané	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Retard de croissance</li> <li>- Allo-immunisation</li> <li>- Diabète</li> <li>- Placenta praevia hémorragique</li> <li>- Hématome rétro-placentaire</li> <li>- Souffrance foetale</li> </ul>	Causes maternelles	Causes ovulaires
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⌘ Générales :</li> <li>- Infections : grippe, rubéole, cytomégalovirus, toxoplasmose, listériose, salmonellose</li> <li>- Infections urinaires</li> <li>- Ictère</li> <li>- Anémie</li> <li>- Diabète</li> <li>⌘ Loco-régionales :</li> <li>- Malformations</li> <li>- Fibromes</li> <li>- Béances</li> <li>- Infections cervicales</li> <li>⌘ Facteurs favorisants :</li> <li>- Age &lt; 18ans, &gt;35ans</li> <li>- Tabagisme</li> <li>- Conditions socio-économiques défavorisées</li> <li>- Multiparité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⌘ Foétales :</li> <li>- Grossesses multiples (10 à 20% des MAP)</li> <li>- Malformations</li> <li>- Retard de croissance</li> <li>⌘ Annexielles :</li> <li>- Placenta praevia (10% des MAP)</li> <li>- Insuffisance placentaire</li> <li>- Hydramnios</li> </ul>

Source : Marret H., Lansac J. et al, *Pratique de l'accouchement, tableau IV-Les causes de l'accouchement prématuré, Masson, Paris, 2006, 4<sup>ème</sup> édition*

La prématurité entraîne donc chez l'enfant un taux élevé de mortalité et un risque important de morbidité.

Elle devrait pouvoir diminuer grâce à la prévention et au traitement précoce des MAP. La lutte contre la prématurité est un des objectifs prioritaires de l'obstétrique et des pouvoirs publics.

**Figure 2 : Les trois groupes de prématurité**



Source : Delorme V., Bal G., Equy V., David-Tchouda S., Arnould P., Abraham L., Cans C., Debillon T., Étude des circonstances de naissance prématurée avant 35SA dans le sillon alpin : étude PREMALP, Figure 1-Algorithmme « Groupes de prématurité », Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, septembre 2010, Volume 39, numéro 5, pages 387-394

### 3) Aspect clinique

Un enfant prématuré est caractérisé par :

- Une petite taille mais bien proportionnée
- Un visage menu et gracieux
- Une peau fine, douce, gélatineuse et rougeâtre
- Petite taille des mamelons
- Mollesse du pavillon de l'oreille <sup>(11)</sup>.
- 

### 4) Pathologies liées à la prématurité

Le prématuré est vulnérable sur le plan biologique et l'interaction entre facteurs biologiques et socio-environnementaux joue sur la morbidité.

- Pathologies des premiers jours :

#### *Hypothermie et immaturité respiratoire*

Elle s'explique par le déséquilibre entre une thermogénèse limitée et une thermolyse intense.

L'hypothermie peut être grave quand la température est inférieure à 35°C car elle entraîne des risques d'hypoglycémie, d'hypertension artérielle pulmonaire, des pathologies du surfactant et des hémorragies ventriculaires.

Le nouveau-né doit donc être placé dès sa naissance dans un incubateur (couveuse) dont la température, de l'ordre de 34° à 35° C., est réglée plusieurs fois par jour.

L'immaturité pulmonaire se traduit par l'absence de surfactant.

Les problèmes respiratoires retrouvés sont dus à la maladie des membranes hyalines par déficit en surfactant responsable d'un collapsus alvéolaire expiratoire, ou aux apnées.

### *Hémodynamique*

Chez le prématuré, on retrouve fréquemment une persistance du canal artériel ou une hypoxémie réfractaire due à un retour en circulation fœtale.

### *Neurologique*

La leucomalacie périventriculaire touche 15 à 25% des prématurés pesant moins de 1500 grammes. Par ailleurs les hémorragies péri et intra-ventriculaires sont retrouvées dans 15 à 50% chez les prématurés pesant également moins de 1500 grammes (<sup>6</sup>).

### *Métabolique*

L'hypoglycémie (glucose < 0,30 g/l) existe chez 6 à 10% des prématurés. Elle est due à un excès de dépenses et à de trop faibles réserves, ainsi qu'à l'immaturation de la néoglucogénèse.

On retrouve également parfois une hyponatrémie (Na < 130 mmol/l), qui est due aux fuites urinaires sodées, conséquences de l'immaturation tubulaire.

L'hypocalcémie est modérée si Ca < 2 mmol/l ou sévère si Ca < 1,75 mmol/l. Elle touche plus de 50% des prématurés dans sa forme modérée. La carence en vitamine D maternelle, la privation de calcium maternel et l'action de la calcitonine en sont responsables (<sup>12</sup>).

### *Susceptibilité aux infections*

La gravité des infections materno-fœtales est dû à l'immunodépression du prématuré.

La prévention des infections nosocomiales est donc indispensable puisque ces infections touchent près de 30% des prématurés (<sup>6</sup>).

### *Hépatologique*

L'hypovitaminose K1 et les ictères sont les pathologies hépatiques les plus fréquentes. Plus de 80% des prématurés présentent un ictère (<sup>13</sup>).

La prévention de l'hypovitaminose K1 est systématique, et se fait par l'injection de 3 à 5mg de vitamine K1 dans la première heure de vie.

### *Hématologique*

L'anémie précoce est due à un défaut de synthèse de l'érythropoïétine. Il faut donc alors réaliser des transfusions sanguines <sup>(6)</sup>.

### *Appareil digestif*

L'entérocolite ulcéro-nécrosante, le syndrome du bouchon méconial et le syndrome de stase duodéno-pylorique sont les pathologies digestives les plus couramment rencontrées <sup>(6)</sup>.

#### - Pathologies tardives :

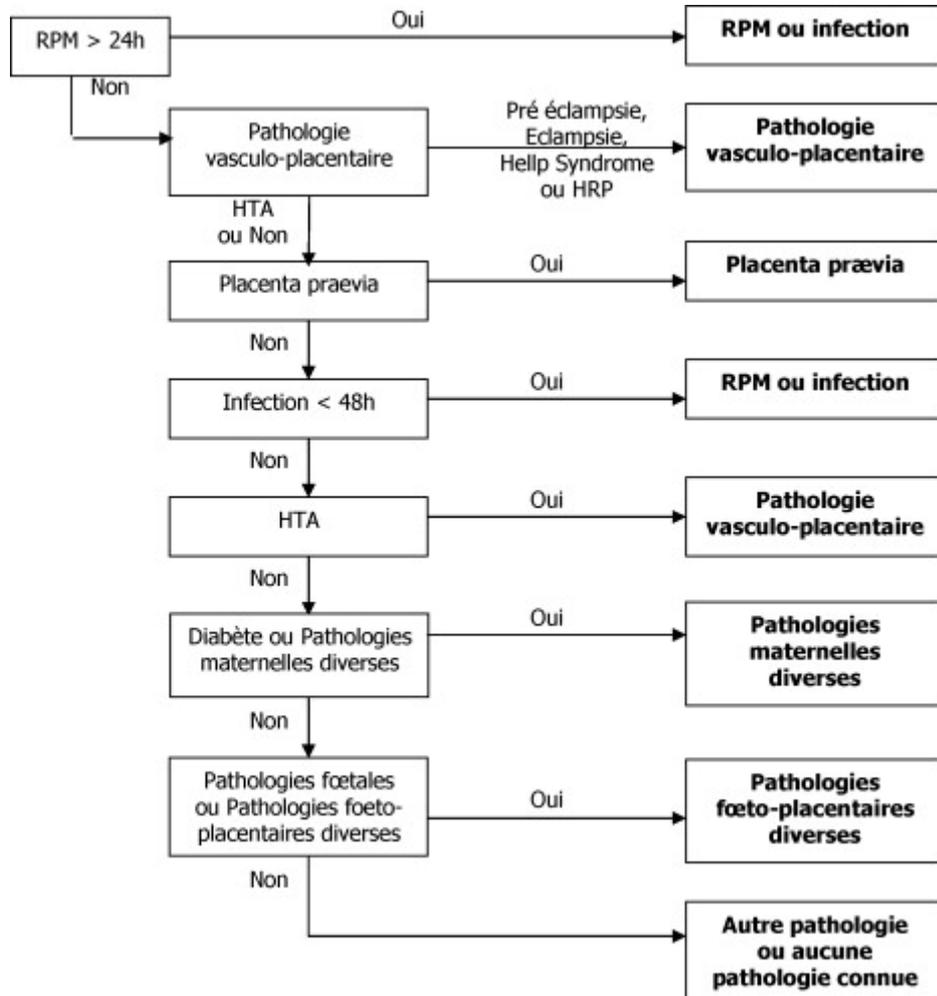
### *L'Anémie*

Elle résulte de la carence en fer et en folates. La prescription systématique de fer et de folates permet la prévention de cette anémie <sup>(12)</sup>.

### *Rachitisme*

L'hypocalcémie, l'hypophosphorémie et la carence en vitamine D sont responsables du rachitisme. Il faut donc administrer systématiquement 1500 UI/j de vitamine D au nouveau-né <sup>(11)</sup>.

**Figure 3 : Pathologies obstétricales**



\*RPM= Rupture Préaturée des Membranes

Source : Delorme V., Bal G., Equy V., David-Tchouda S., Arnould P., Abraham L., Cans C., Debillon T., Étude des circonstances de naissance prématurée avant 35SA dans le sillon alpin : étude PREMALP, Figure 2-Algorithm « Pathologies obstétricales », Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, septembre 2010, Volume 39, numéro 5, pages 387-394

## 5) Séquelles

Séquelles chez les enfants nés après 32 semaines d'aménorrhée : concerne peu de prématurés, taux global de séquelles < 5%.

Séquelles chez les enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée : le risque de séquelles majeures est d'autant plus important que la naissance est précoce.

Pour les très grands prématurés (nés avant 26 SA), le taux de séquelles s'élève à 50-60% environ, avec un pourcentage de séquelles majeures égale à 15-20%. La grande prématurité est à l'origine de la moitié des infirmités motrices cérébrales. Et enfin pour les prématurés nés après 30 SA, la survie est de l'ordre de 90% et le risque de séquelles majeures est minime <sup>(14)</sup>.

**Tableau 2: Données générales chez les < 32 SA et/ou < 1500 g**

Type de séquelles	TOTAL	Séquelles majeures	Séquelles mineures
Psychomotrices	45%	17%	28%
Visuelles	28%	2%	26%
Auditives	6%	2%	4%
Langage	40%	20%	20%
Respiratoires	27%	1%	26%

Source : Castaigne V., Picone O., Frydman R., *Accouchement du prématuré*. EMC (Elsevier Masson SAS), *Obstétrique*, 2005, 5-035-A-30

**Tableau 3: Critères morphologiques de maturation**

Age gestationnel	Avant 36 semaines	37-38 semaines	39-40 semaines	41-42 semaines
Aspect cutané	peau transparente avec nombreuses veinules sur l'abdomen	rose, veines moins apparentes et plus grosses	rose pâle, et réseau veineux non visible	
Consistance de la peau	fine	douce, de plus en plus épaisse		desquamation
Striation plantaire	1 ou 2 plis au 1/3 antérieur	plis plus nombreux sur les 2/3 antérieurs	nombreux plis sur toute la plante	
Cheveux	laineux, cornes frontales non dégagées	intermédiaires	soyeux, cornes frontales dégagées	
Pavillon de l'oreille	pliable, cartilage absent	pliable, cartilage présent	raide, cartilage bien palpable	
Diamètre mamelonnaire	2mm	4mm	7mm	
Organes génitaux externes	grandes lèvres, très distantes	grandes lèvres, recouvrant presque les petites lèvres	petites lèvres et clitoris recouvert	
- Filles				
- Garçons	testicules en position haute à la sortie du canal inguinal, scrotum peu plissé	intermédiaires	testicules au fond des bourses, scrotum plissé	

Source : Farr V., *Prématuré et retard de croissance intra-utérin : Facteurs de risque et prévention*, 01/2007,

<http://www.chusa.upmc.fr/pedagogie/dcem3/pediatrie/Prematurite.pdf>, consulté le 13/11/2010

## **C- Facteurs de risques et étiologies de la MAP**

Deux grands processus conduisent à une naissance prématurée en dehors de la prématurité décidée médicalement : le travail prématuré spontané et la rupture prématurée des membranes.

On retrouve comme facteurs de risque classique du travail prématuré : les antécédents obstétricaux pathologiques, le jeune âge maternel et les facteurs socio-économiques, psychologiques et environnementaux (6).

Mais les étiologies du travail prématuré sont nombreuses et souvent associées entre elles (grossesses multiples, incompetence cervico-isthmique, infection ovulaire, anomalies placentaires). Cependant, il n'existe pas d'étiologie unique, et chacune peut avoir un rôle.

Concernant le mécanisme, les anomalies cervico-utérines, le placenta prævia, l'hématome rétro-placentaire et les infections intra-utérines augmentent le risque d'accouchement prématuré.

**Tableau 4: Facteur de risque d'accouchement prématuré et niveau de risque**

Facteurs de risque individuels, socioéconomiques et comportementaux	Relation avec l'AP*	Niveau de risque**
Race noire	Oui	1-2
Célibat	Oui	1-2
Très bas niveau socioéconomique	Oui	1-2
Tabac	Oui	1-2
Mauvais suivi prénatal	Probable	1-2
Drogues	Probable	1-2
Age>35ans	Discuté	
Prise de poids maternelle	Non	
Alcool	Non	
Caféine	Non	
Emploi avec activité physique	Discuté	
Faible poids maternel avant la grossesse	Discuté	
Petite taille	Discuté	
Stress	Probable	1-2
<b>Antécédents</b>		

AP *	Oui	2-4
Fausse couche tardive	Oui	2-6
Malformation utérine et cervicale	Oui	2-4
Intervalle court entre deux dernières grossesses	Non	
FIV***	Oui	1-2
Parité	Non	
Antécédents familiaux	Discuté	

Facteurs de la grossesse en cours	Relation avec l'AP	Niveau de risque
FIV	oui	1-2
Anomalies placentaires (placenta praevia)	oui	4-6
Métrorragies	oui	3-4
Grossesse multiple	oui	4-10
Infections urogénitales	oui	1-3
Rapports sexuels en cours de grossesse	non	

\* : *Accouchement prématuré*

\*\* : *Niveau de risque mesuré sur une échelle de 1 à 10*

\*\*\* : *Fécondation in vitro*

Source : Kayem G., Goffinet F., Haddad B., Cabrol D., *Menace d'accouchement prématuré*. EMC (Elsevier Masson SAS), *Obstétrique*, 5-076-A-10, 2006

Selon l'étude Epipage <sup>(15)</sup>:

- accouchement d'un enfant unique grand prématuré après un début de travail prématuré à membranes intactes : 29%
- accouchement d'un enfant unique grand prématuré après une rupture prématurée des membranes : 36%.

La rupture prématurée des membranes est un élément de gravité qui surajoute un risque d'infection. Favorisée en cas de grossesse multiple, de placenta praevia, d'hydramnios, d'infection cervico -vaginale, elle est responsable de 30% des accouchements prématurés <sup>(2)</sup>.

Par ailleurs, sur le plan physiopathologique, les cytokines, la Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) et l'axe hypothalamo-hypophysaire du fœtus pourraient avoir un rôle dans le déclenchement du travail en favorisant la synthèse des prostaglandines <sup>(8)</sup>.

Les prostaglandines sont une réponse locale à une infection ou à une inflammation. Cette inflammation ou infection est une traduction clinique des contractions utérines associées à des modifications cervicales. Leur production serait aussi stimulée par la production fœtale de CRH (Corticotropin Releasing Hormone) secondaire au « stress » constitué par l'inflammation (ou l'infection).

Ces prostaglandines entraînent une maturation cervicale et des contractions utérines responsables de la menace d'accouchement prématuré <sup>(6)</sup>.

- Pathologies associées au travail prématuré

Dans l'étude EPIPAGE <sup>(15)</sup>, chez les femmes ayant débuté spontanément leur travail à membranes intactes :

- 2% étaient hypertendues
- 4% présentaient un placenta praevia
- 7% avaient un hématome rétroplacentaire

- 16% présentaient une autre pathologie hémorragique.

Les principales complications associées au travail prématuré sont les hématomes rétroplacentaires, le placenta praevia, ainsi que les infections intra-utérines et les facteurs immunologiques.

D'autres pathologies moins fréquentes sont : l'incompétence cervicale, les anomalies utérines, les pathologies maternelles, les traumatismes, la chirurgie lourde et les anomalies fœtales.

#### *Causes ovulaires :*

Distension utérine :

- L'hydramnios (excès anormal du liquide amniotique) est une cause plus rare de prématurité qui est due à la sur-distension utérine.
- grossesse multiple (25% des jumeaux naissent prématurés).

#### *Anomalies fœtales:*

Malformations chromosomiques, infection fœtale, malformations congénitales, macrosomie, hydramnios.

#### *Infection dans le travail prématuré*

Les infections sont au premier rang des risques de menace d'accouchement prématuré. Elles favorisent la survenue de contractions utérines et le déclenchement du travail.

L'infection intra-utérine, liée au travail prématuré, est à l'origine d'un excès d'infections néonatales, de lésions cérébrales et d'handicaps neuromoteurs chez l'enfant.

L'hyperthermie, à elle seule, peut être responsable d'une augmentation de la contractibilité utérine <sup>(16)</sup>.

La plupart des maladies bactériennes, virales ou parasitaires peuvent être en cause. Parmi celles-ci :

- l'infection urinaire, qu'elle soit haute (pyélonéphrite) ou basse, doit être systématiquement recherchée de par sa fréquence et par son rôle déclenchant en particulier lors de récurrences
- l'infection cervico-vaginale également doit être recherchée surtout en cas de rupture de la poche des eaux
- de plus, devant toute fièvre durant la grossesse, on recherchera une listériose.

Egalement, le lien entre chorioamniotites et prématurité est clairement établi <sup>(2)</sup>.

Cependant, l'efficacité des traitements antibiotiques dans la réduction de la prématurité lors d'une menace d'accouchement prématuré n'est pas démontrée <sup>(17)</sup>. Selon les études, seul le traitement d'une bactériurie asymptomatique réduirait le risque d'accouchement prématuré <sup>(18)</sup>.

On peut expliquer l'absence d'efficacité des traitements antibiotiques dans la MAP par le fait que l'origine de la MAP est multifactorielle, l'infection n'est pas la seule cause. Ensuite, il est possible également que l'antibiothérapie intervienne trop tard.

#### *Facteurs hormonaux*

Les prostaglandines et l'ocytocine ont un rôle de déclenchement de l'accouchement. Les études s'intéressent à leur synthèse. Lorsque le fœtus stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien, on aboutit à la production de deux composants stéroïdiens : le DHEA-S (sulfate de déhydroépiandrostérone) et le cortisol.

- Le DHEA-S est transformé en oestriol, qui pourrait favoriser la synthèse de prostaglandine et l'activation de récepteurs à l'ocytocine au niveau du myomètre <sup>(19)</sup>. La production d'oestriol augmente significativement 3 à 6 semaines avant l'accouchement, cette augmentation est en relation avec l'activité utérine et le risque de prématurité <sup>(20)</sup>.
- Le cortisol inhibe les prostaglandines déshydrogénases, responsables de l'inactivation des prostaglandines <sup>(21)</sup>.

### *Rôle du stress*

Le rôle du stress constitue une piste nouvelle de l'étiologie de la prématurité. Il pourrait y avoir un lien direct entre des facteurs psychologiques et la prématurité.

Mais ces études sont limitées par la mesure complexe et peu standardisée du stress.

### *Prédisposition génétique à la prématurité*

La certitude du lien entre prédisposition génétique et prématurité n'est pas établie, mais les antécédents de prématurité constituent l'un des principaux facteurs de risque connus de prématurité.

Selon différentes études, on constate qu'une deuxième grossesse a de forte probabilité de se terminer au même âge gestationnel que la première, car les issues de grossesse ont tendance à se répéter. De plus, les femmes nées prématurément ont un risque plus élevé de donner naissance à un enfant prématuré.

Cependant, ces études ne permettent pas de comprendre comment les facteurs génétiques interviennent (<sup>22</sup>).

- Autres facteurs de risque

Tout d'abord, les antécédents obstétricaux pathologiques sont des facteurs de risque importants de prématurité. Le mécanisme classique impliqué dans les accouchements prématurés est l'anomalie cervico-utérine (malformation, béance).

#### *Anomalies utérines :*

- Les malformations utérines congénitales (utérus bicorne, unicorne, hypoplasique ou cloisonné) ou acquises (synéchies, fibromes, utérus cicatriciel...) peuvent induire une MAP du fait d'une mauvaise adaptabilité à la grossesse.
- La béance cervico-isthmique, congénitale (isolée ou associée à une autre malformation utérine) ou acquise (secondaire à des dilatations instrumentales du col ou à la suite de traumatismes obstétricaux), est responsable d'avortements tardifs ou de prématurité dans près de 100% des cas si elle n'est pas traitée.

D'autres facteurs de risque évoqués dans la menace d'accouchement prématuré sont les situations sociales défavorisées, le jeune âge maternel et plus particulièrement les femmes immatures sur le plan gynécologique.

On retrouve également comme autres facteurs de risque : l'altération de l'état général quelle que soit son étiologie, l'anémie, les cardiopathies, une taille inférieure à 1m50, un poids pré-gravidique inférieur à 45kg, le diabète, le tabagisme, l'alcoolisme et la toxicomanie <sup>(6)</sup>.

Cependant, dans d'autres études et parfois pour une proportion importante des femmes en travail prématuré, aucune anomalie n'est rapportée <sup>(16)</sup>.

## **D-Signes d'alerte, diagnostic et pronostic de la MAP**

Le diagnostic du travail prématuré repose sur des arguments cliniques. L'imprécision de ses arguments justifie la recherche de méthodes paracliniques, plus précises, qui permettent une action plus précoce pour stopper le processus du travail prématuré.

Le but du diagnostic précoce est d'éviter la naissance prématurée lorsque c'est possible. Il est essentiel, de peser le rapport bénéfice/risque de la prolongation de la grossesse.

Une fois le diagnostic posé, il est essentiel de porter un pronostic pour l'enfant. Celui-ci est conditionné par l'âge gestationnel <sup>(23)</sup>.

Dans le Nord-Pas de Calais, l'étude PREMEVA s'est déroulée dans les laboratoires d'analyses médicales et les maternités entre 2006 et 2011.



**PREMEVA** : Essai randomisé multicentrique, pour la prévention de l'accouchement prématuré par le dépistage et le traitement de la vaginose bactérienne au premier trimestre de grossesse.

Durant la période d'étude, toutes les femmes enceintes qui consulteront dans l'un des laboratoires d'analyse médicale de la région Nord Pas De Calais avant 13 SA seront susceptibles d'être dépistées par auto-écouvillonnage pour l'existence ou non d'une vaginose bactérienne.

De nombreux arguments font penser que les infections survenant au premier trimestre de grossesse sont à l'origine de la prématurité spontanée.

L'étude PREMEVA tentera donc de répondre à la question : une prescription d'antibiotique aux patientes porteuses d'une infection vaginale au premier trimestre de grossesse réduit-elle le risque de prématurité ?

8000 patientes ont donc ainsi été dépistées entre 2006 et 2011. Deux groupes ont été établis : les patientes à bas risque (sans antécédent d'accouchement prématuré) et les patientes à haut risque (avec un antécédent d'accouchement prématuré).

En fonction des groupes, après tirage au sort, le traitement administré en double aveugle, était différent : cure unique de quatre jours de clindamycine, trois cures de quatre jours de clindamycine ou prise d'un placebo <sup>(24)</sup>.

Le résultat attendu est une diminution de moitié du taux d'avortements tardifs (>16 SA) et d'accouchements prématurés (<32 SA).

## **1) Signes d'alerte**

Certains signes doivent alerter et justifient une consultation médicale :

- une pression ou douleur continue ou rythmique dans le bas du ventre, du dos ou dans le pelvis
- des douleurs ressemblant à des crampes menstruelles accompagnées ou non de diarrhée
- des saignements ou une perte de liquide clair par le vagin
- des pertes vaginales de teinte ou d'odeur inhabituelles
- des maux de tête, vertiges, palpitations ...
- de la fièvre
- une sensation très gênante ou douloureuse liée à l'impression que le bébé pousse sur le col de l'utérus
- une prise de poids avec gonflement des chevilles et des doigts.

La sévérité, est jugée sur :

- l'intensité de l'activité contractile de l'utérus
- l'ampleur des modifications cervico-segmentaires
- la réponse au traitement tocolytique, lorsque celui-ci est indiqué.

La rupture prématurée des membranes avant terme est la forme clinique la plus sévère de la menace d'accouchement prématuré <sup>(25)</sup>.

## **2) Diagnostic : examen clinique**

L'examen clinique ne permet pas d'identifier précisément les patientes qui vont accoucher prématurément.

Les contractions utérines doivent être régulières et douloureuses, mais le rythme de ces contractions n'est pas défini avec précision. Les chiffres habituellement donnés sont une contraction toutes les 15 minutes, ou 4 contractions pendant 20 minutes ou 8 contractions dans l'heure.

Le toucher vaginal a une valeur prédictive plutôt médiocre, et l'évaluation des contractions utérines par la patiente a également une valeur diagnostique médiocre.

Pour faire un examen clinique, on utilise comme critères : la dilatation de l'orifice du col, l'effacement du col et sa consistance.

Ainsi, ce sont les modifications du col chez une patiente présentant des contractions utérines qui sont prises en compte. Cependant l'appréciation de ces modifications est subjective et a par ailleurs l'inconvénient d'obliger à répéter les touchers vaginaux <sup>(26)</sup>.

Le score de Bishop permet de systématiser les différents critères de l'examen clinique du col.

**Tableau 5: Score de Bishop**

### **Evaluation de la maturation du col utérin selon le score de BISHOP**

<b>Paramètres</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Dilatation du col utérin</b>	fermé	1 - 2 cm	3 - 4 cm	≥ 5 cm
<b>Effacement du col utérin</b>	0 - 30%	40 - 50%	60 - 70%	≥ 80 %
<b>Consistance du col utérin</b>	ferme	moyenne	molle	
<b>Position du col utérin</b>	postérieure	centrale	antérieure	
<b>Positionnement de la présentation foetale par rapport aux épines sciatiques</b>	mobile (3 cm au dessus)	amorcée (2 cm au dessus)	fixée (≤ 1 cm au dessus)	engagé (1 - 2 cm au dessous)

Légende : Valeurs du score: De 0 à 13. Si score > 9 = pronostic favorable (travail de moins de 4h chez les multipares)

Source : E. Menthonnex. Menace d'accouchement prématuré. EMC (Elsevier Masson SAS), Médecine d'urgence, 25-070-B-10, 2007

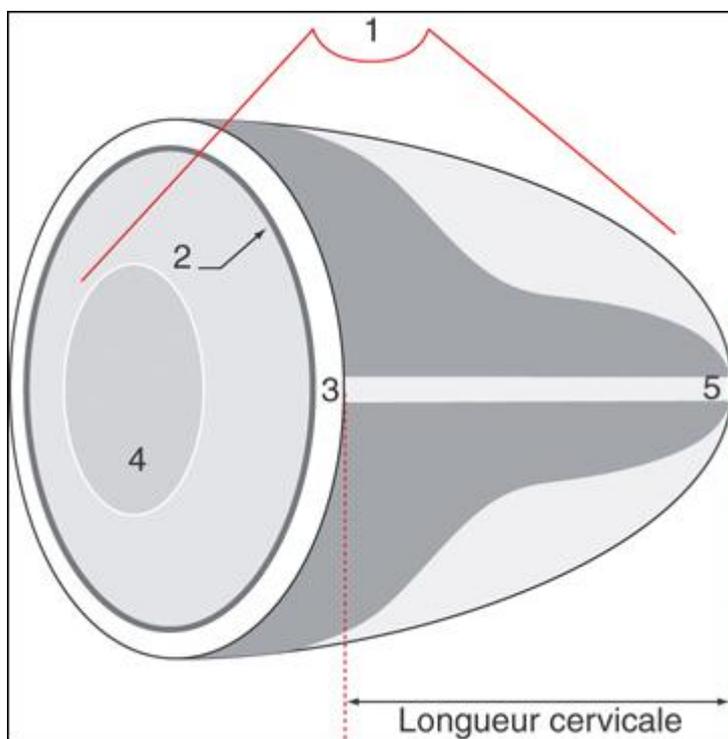
En conclusion, le toucher vaginal présente une bonne valeur prédictive positive sur un accouchement prématuré seulement si les critères sont sévères.

### 3) Diagnostic : examens paracliniques

On peut évaluer les contractions utérines par tocométrie. Cependant l'enregistrement systématique des contractions utérines est limité car la tocométrie externe ne permet pas d'améliorer le pronostic de la MAP même si elle permet de repérer les contractions utérines.

#### Echographie du col utérin

**Figure 4 : Mesure de la longueur du col utérin par échographie transvaginale. Longueur du col normale.**



Légende : 1. Sonde d'échographie ; 2. membranes ; 3. orifice interne du col ; 4. tête foetale ; 5. orifice externe du col.

*Source : E. Menthonnex. Menace d'accouchement prématuré. EMC (Elsevier Masson SAS), Médecine d'urgence, 25-070-B-10, 2007*

L'échographie du col utérin doit être réalisée par voie transvaginale. C'est une méthode plus précise et plus reproductible que le toucher vaginal pour évaluer la longueur cervicale. Plus le col se raccourcit, plus le risque d'accouchement prématuré est augmenté <sup>(27)</sup>.

Lorsque la longueur du col est supérieure à la valeur seuil (entre 20 et 30 mm) chez les patientes symptomatiques, le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA ou dans les 7 jours est très faible. La MAP sévère est définie par un col inférieur ou égal à 10mm <sup>(1)</sup>.

L'échographie du col est donc recommandée par rapport au toucher vaginal dans l'identification des patientes à risque d'accoucher prématurément. Cette méthode pourrait permettre de diminuer le nombre d'hospitalisations ainsi que les traitements inutiles.

### **Marqueurs biochimiques**

Hors infection, la détection de marqueurs indiquant la survenue d'une MAP pourrait s'avérer être une technique très intéressante.

- L'intérêt s'est porté vers la fibronectine foetale. C'est une glycoprotéine synthétisée par le trophoblaste au niveau du placenta. Elle diffuse à travers les membranes vers le liquide amniotique. La fibronectine est impliquée dans l'adhérence des tissus foetaux dans l'utérus maternel.

Lorsqu'il y a mauvaise implantation, infection, tabagisme, ruptures de membrane, la séparation des tissus foetaux entraîne une libération de fibronectine foetale. On retrouve donc des concentrations élevées dans le liquide amniotique, le col et le vagin. La fibronectine est normalement absente entre la 21<sup>ème</sup> et la 31<sup>ème</sup> SA dans les sécrétions cervicovaginales. Sa présence avant terme peut être également liée à une RPM.

La valeur prédictive négative de la fibronectine pour exclure un risque d'accouchement avant 34 semaines ou dans un délai de 7 jours est bonne. Par contre, la valeur prédictive positive est plus difficile à interpréter.

Toutefois, chez les patientes ayant accouché dans les 7 jours ou avant 34 semaines, la sensibilité de la fibronectine est bonne, car dans la grande majorité des cas le taux de fibronectine de ces patientes est supérieur à la valeur seuil (<sup>28</sup>).

- L'association du dosage de la fibronectine fœtale et de l'échographie du col permet d'avoir un meilleur diagnostic. Lorsque les deux tests sont positifs, le risque d'accoucher dans les 7 jours s'élève à 25% et à 45% dans les 14 jours suivants (<sup>29</sup>).
- D'autres marqueurs ont été décrits : l'oestriol plasmatique et salivaire, la CRH, la ferritine sérique... mais ces marqueurs sont moins pertinents que la fibronectine vaginale et peu d'études ont évalué leurs avantages et inconvénients.

En résumé, la valeur diagnostique de la fibronectine semble supérieure à celle de l'examen clinique et sa valeur prédictive négative est excellente. On remarque donc que la valeur diagnostique de l'examen clinique est bonne dans les cas extrêmes, mais dans les situations intermédiaires, les plus nombreuses, la prédiction de l'examen prématuré par l'examen clinique est peu satisfaisante.

- Le diagnostic est en général évident lorsque le col est effacé et que la dilatation du col est supérieure ou égale à 3 cm.
- Le diagnostic est très probable lorsque, à des contractions utérines régulières et douloureuses et à une ouverture de l'orifice interne du col, s'ajoutent des facteurs de risque tels qu'une grossesse gémellaire, un antécédent d'accouchement prématuré, ou bien une rupture prématurée des membranes et des saignements.
- Par contre, l'existence de contractions utérines douloureuses associées à un col dilaté à moins de 2 cm, non effacé, et en l'absence de facteurs de risque complique le diagnostic de travail prématuré. C'est alors que le dosage de la fibronectine fœtale dans les sécrétions vaginales et/ou l'échographie vaginale permettent avec une grande fiabilité d'infirmier le

diagnostic. En revanche, si ces deux tests sont positifs, le diagnostic de travail prématuré doit être considéré comme probable et la patiente doit être hospitalisée pour une prise en charge adaptée en fonction de son terme <sup>(29)</sup>.

On peut donc conclure que le dosage de la fibronectine fœtale dans les sécrétions vaginales associé ou non à l'échographie du col utérin permettent d'infirmer le diagnostic, de décider du maintien ou non de l'hospitalisation et de la nécessité d'un transfert in utero, ainsi que d'éviter la mise en route de traitements inutiles et pouvant avoir des effets secondaires.

#### **Cas particulier de la rupture prématurée des membranes (RPM) :**

RPM= cause de prématurité, RPM dans 5 à 10% des grossesses.

La probabilité d'accouchement dans la semaine qui suit la RPM <sup>(26)</sup>:

- 60% avant 29 SA
- 80% de 29 à 32 SA
- 90% de 33 à 36 SA

Le risque d'infection amniotique et d'hématome rétroplacentaire est augmenté dans les RPM avant terme <sup>(30)</sup>. La prescription systématique d'antibiotiques (érythromicine ou ampicilline) en cas de RPM avant 34 SA, permet de réduire la morbidité infectieuse maternelle et néonatale <sup>(2)</sup>.

**MAP et infections :** L'infection intra-utérine asymptomatique est liée à la MAP et à la survenue d'un accouchement prématuré. Cependant il n'existe pas de données concernant une conduite à tenir efficace lorsqu'il y a présence d'une infection. L'administration systématique d'antibiotiques en cas de MAP à membranes intactes n'est pas recommandée <sup>(1)</sup>.

## **E- Conduite à tenir et transferts in utero**

Lors d'une suspicion de MAP, on procède tout d'abord à un interrogatoire puis à un examen médical.

### **1) Interrogatoire**

- âge gestationnel
- caractères des contractions utérines : ancienneté, fréquence, régularité, mode évolutif ?
- recherche d'un facteur déclenchant : fièvre, signes fonctionnels urinaires, surmenage récent
- manifestations associées : rupture des membranes, hémorragies
- facteurs de risque : antécédent d'accouchement prématuré, malformation utérine, béance cervicale, toutes les grandes maladies chroniques (HTA, diabète, pathologies thyroïdiennes, anémie sévère, hydramnios, grossesse multiple, infections urinaires...). <sup>(32)</sup>

### **2) Dépistage**

Rarement réalisé mais fondamental pour le bon déroulement de la grossesse, la consultation du premier trimestre a pour but de dépister les patientes à risque de pathologie obstétricale nécessitant une surveillance spécifique.

25 à 50 % des prématurités spontanées sont identifiables au premier trimestre de grossesse (<sup>31</sup>).

### A l'examen

- température, tension artérielle, pouls
- examen au spéculum (rupture des membranes, hémorragies)
- hauteur utérine
- toucher vaginal : longueur et dilatation du col
- activité cardiaque
- bandelette urinaire (nitrites)
- palpation de la thyroïde et auscultation cardiaque à la recherche d'une cardiopathie pouvant contre-indiquer certains médicaments utilisés dans la tocolyse, comme les  $\beta$ -mimétiques.

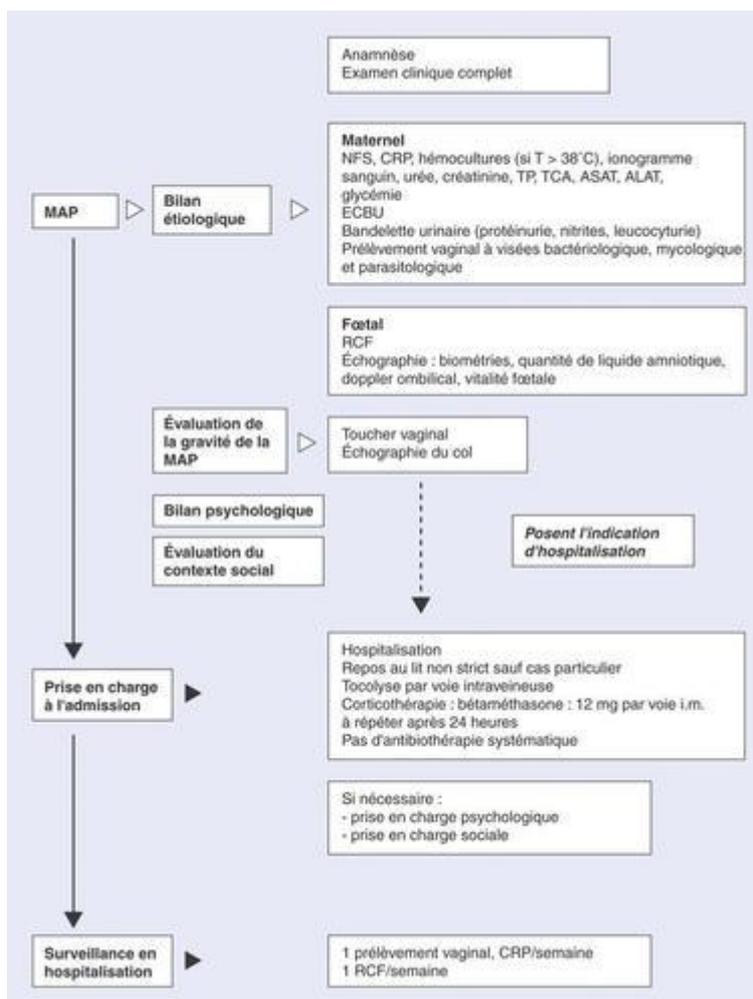
Cet examen est complété par :

- un enregistrement cardio-tocographique qui vérifie le bien être fœtal et quantifie avec précision les contractions
- une échographie pour apprécier des modifications cervicales (<sup>32</sup>).

Après avoir affirmé la menace d'accouchement prématurée, la patiente est hospitalisée vers un centre de réanimation néonatale de niveau adapté au terme de la grossesse. La surveillance est effectuée par l'examen du col (toucher vaginal et échographie endo-vaginale), le cardiotocographe externe (qui enregistre l'activité utérine et le rythme cardiaque fœtal), l'échographie fœtale (évaluation du bien être fœtal).

Lors d'une MAP, le premier traitement conseillé est le repos, avant d'instaurer un traitement médicamenteux.

Figure 5 : Arbre décisionnel. Conduite à tenir en cas de MAP



Légende : NFS : numération-formule sanguine ; CRP : *C reactive protein* ; T : température ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; RCF : rythme cardiaque fœtal ; i.m: intramusculaire.

*Source : Kayem G., Goffinet F., Haddad B., Cabrol D., Menace d'accouchement prématuré. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique, 5-076-A-10, 2006*

### **3) Transferts in utero**

En France, depuis 1985, on préconise le transfert de toute femme à haut risque d'accouchement avant 33 SA vers un centre de réanimation néonatale adapté.

En 1994, l'application du plan périnatalité a défini trois niveaux pour les maternités, en fonction des soins à apporter aux nouveau-nés et à leur mère :

- Maternités de niveau 1 : Elles ne disposent pas de structure de néonatalogie. Elles permettent le suivi des grossesses qui sont normales et accouchements de nouveau-nés ne présentant pas de risque particulier.
- Maternités de niveau 2 : Elles disposent d'une unité d'obstétrique et une unité de néonatalogie. Cette structure permet d'assurer la surveillance et les soins spécialisés des nouveau-nés 24h sur 24. Les maternités de niveau 2 peuvent prendre en charge des prématurés de plus de 32 SA, sans pathologie respiratoire.
- Maternités de niveau 3 : Elles disposent en plus d'une unité d'obstétrique et de néonatalogie, d'une unité de réanimation néonatale <sup>(26)</sup>.

Ces maternités prennent en charge les nouveau-nés présentant des détresses respiratoires ou des risques vitaux, 24h sur 24. Les prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 SA et/ou de poids inférieur à 1500g peuvent être dirigés vers ces structures.

Les Transferts in utero (TIU) permettent de réduire la mortalité et morbidité des enfants à risque ainsi que celles de leur mère. On transfère donc toute femme à haut risque d'accouchement avant 33 SA vers un centre disposant d'une réanimation néonatale.

Une enquête nationale réalisée en France en 1996, montre une augmentation nette des transferts in utero médicalisés dans la quasi-totalité des SAMU-SMUR ; les MAP représentent 66% des indications de TIU <sup>(26)</sup>.

Cependant il faut éviter le transfert inutile et transférer uniquement les MAP véritables dans les maternités de niveau 2 ou 3 en fonction des critères cliniques et paracliniques.

#### **4) Contre-indication du TIU**

- Contre-indications maternelles :

Instabilité cardio-vasculaire, grosses pertes sanguines, imminence de l'accouchement, risque d'accouchement pendant le transport, état maternel incompatible avec un transfert.

- Contre-indications fœtales :

Indication d'une extraction fœtale en urgence par césarienne : hématome rétro-placentaire, souffrance fœtale aiguë, placenta praevia hémorragique avec rupture des membranes et/ou MAP sévère <sup>(33)</sup>.

Sont également contre-indiqués les MAP < 23 SA + 5j ou > 36 SA.

## **II) Tocolyse et traitements tocolytiques**

## A-Indication et contre-indication

Tocolyse = Au sens étymologique du mot, tocolyse vient du grec tokos «accouchement» et lysis «dissolution». Traitement destiné à inhiber les contractions utérines, utilisé chez les femmes enceintes pour arrêter le travail prématuré.

L'objectif du traitement tocolytique est idéalement d'arrêter le travail prématuré lors d'une MAP, c'est-à-dire de stopper les contractions utérines et de permettre la prolongation de la grossesse jusqu'à terme.

La tocolyse permet également de retarder suffisamment l'accouchement prématuré de façon à permettre l'administration d'une cure de corticoïdes pour améliorer la maturation pulmonaire fœtale et par ailleurs, d'organiser le transfert de la patiente dans une unité disposant d'une structure adaptée à l'accueil de l'enfant prématuré.

Avant la réalisation de ces deux interventions, il faut vérifier que le traitement répond aux critères suivants:

- pas de contre-indications générales ou obstétricales,
- efficacité permettant de retarder l'accouchement de 48 heures minimum,
- peu d'effets secondaires,
- action rapide (<sup>34</sup>).

## 1) Indication

La tocolyse provoque une inhibition des contractions utérines. Elle est utilisée même à un stade avancé de la grossesse en cas d'infection maternelle sans chorioamniotite ou en cas d'hémorragie génitale modérée. La durée du traitement est limitée à 48h. L'instauration d'une tocolyse est possible avant 34 ou 36 SA, en fonction des risques et effets secondaires maternels des traitements utilisés (<sup>34</sup>).

## 2) Contre-indication

- La chorioamniotite
- les métrorragies abondantes et d'origine indéterminée
- les infections intra-amniotiques
- les pathologies maternelles contre indiquant la poursuite de la grossesse : pré-éclampsie, éclampsie, HELLP syndrome, cholestase gravidique, hypertension artérielle non contrôlée, thyrotoxicose, cardiopathie maternelle sévère
- les pathologies fœtales évolutives : risque d'hypoxie ou acidose ou risque de mort fœtale in utero.

Cependant, les contre-indications de la tocolyse répondent plus souvent à une logique au cas par cas, qu'à une pratique basée sur des preuves. Une tocolyse peut parfois être envisagée en cas d'infection maternelle sans chorioamniotite, d'hémorragie génitale modérée liée à un placenta prævia ou de dilatation avancée (<sup>2</sup>).

En résumé, lors d'une MAP, l'utilisation de tocolytiques prolonge la grossesse en diminuant le pourcentage d'accouchement à 24 heures, 48 heures et au 7<sup>ème</sup> jour. Mais ces traitements n'ont pas d'effet prouvé sur le pronostic néonatal (<sup>1</sup>).

## B-Tocolytique idéal et arbre décisionnel

Depuis les années 60, les tocolytiques sont utilisés pour essayer de stopper l'activité utérine prématurée. L'éthanol puis le sulfate de magnésium et enfin les  $\beta$ -mimétiques ont initié la marche. Puis se sont rajoutés, les inhibiteurs calciques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés nitrés et l'antagoniste du récepteur à l'ocytocine.

Depuis 2006, l'éthanol et le sulfate de magnésium ne sont plus utilisés en France, mais ils sont encore prescrits aux Etats-Unis.

Actuellement, en France, les produits utilisés en première intention sont :

- les inhibiteurs calciques
- les  $\beta$ -mimétiques
- l'antagoniste du récepteur à l'ocytocine (<sup>35</sup>).

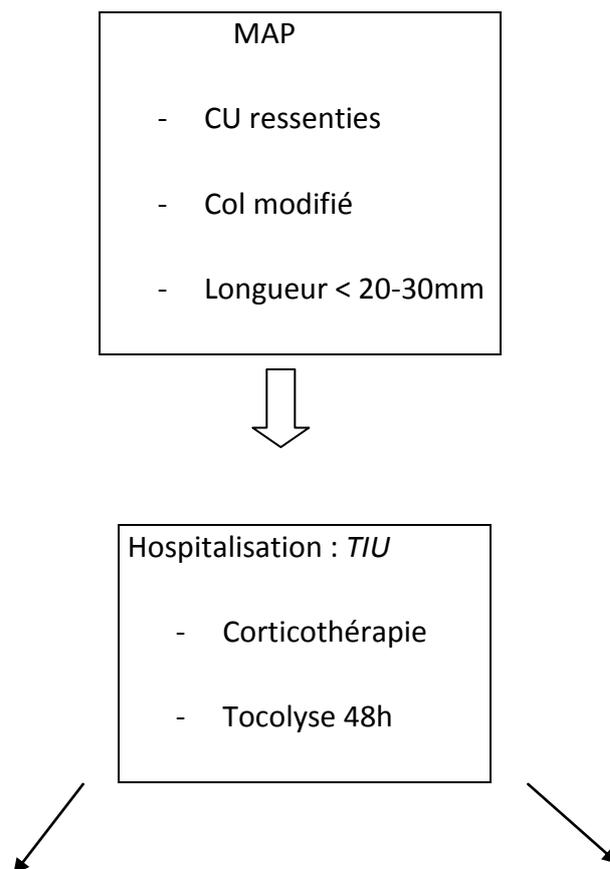
Les tocolytiques ont deux principaux modes d'action :

- stimuler la production d'AMPc, caractéristique des  $\beta$ -mimétiques
- inhiber l'entrée du calcium dans la cellule, empêchant ainsi la contraction musculaire : mécanisme caractérisant les inhibiteurs calciques, le sulfate de magnésium, l'inhibiteur ocytocique, les anti-inflammatoire non stéroïdiens (<sup>36</sup>).

Tocolytique idéal :

- efficacité supérieure ou égale au  $\beta$ -mimétiques
- bonne tolérance maternelle
- pas d'effets indésirables graves
- bonne tolérance fœtale.

Prise en charge <sup>(6)</sup> :



Après 48h :

- Pas de CU
- Col non modifié

= Arrêt tocolyse

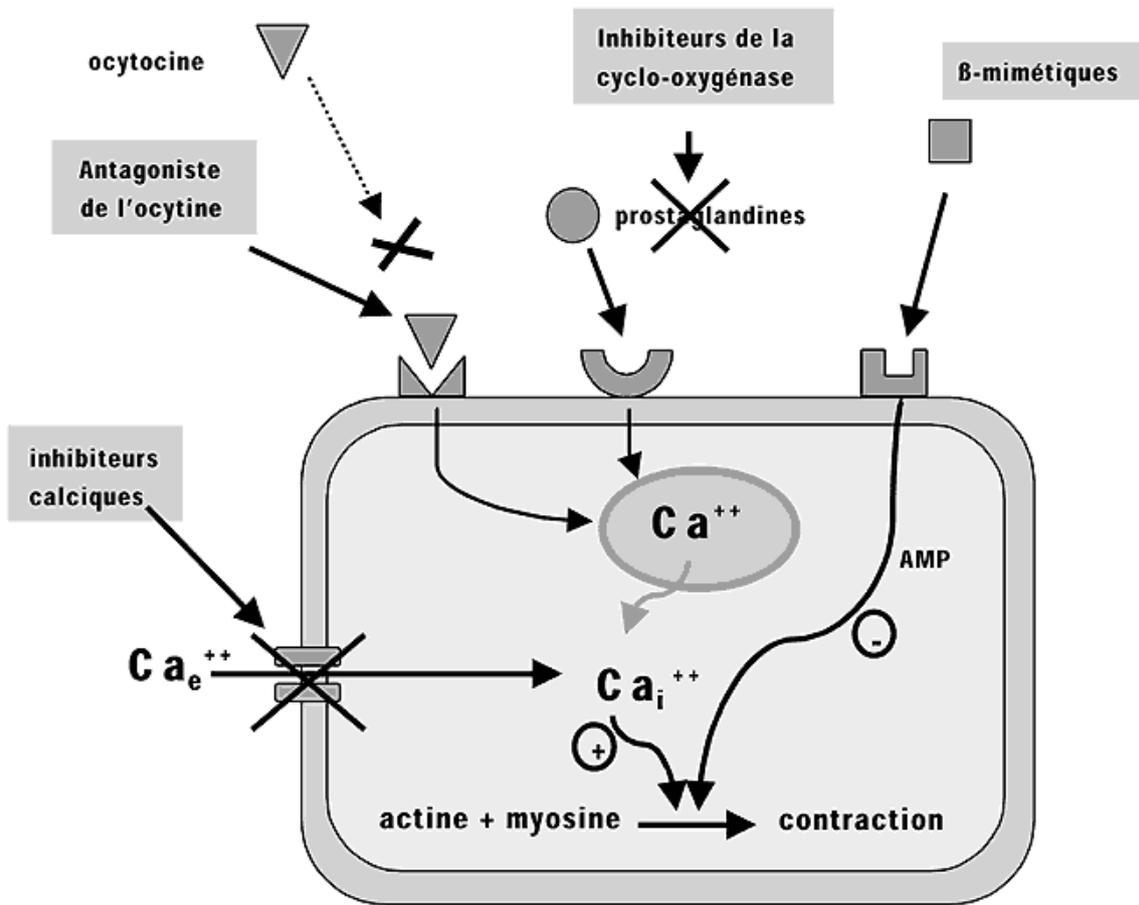
Persistante de CU

Col modifié, terme  
précoce et FdR

= Accouchement ?

Légende : TIU : transfert in utéro ; CU : contraction utérine ; FdR : facteurs de risques

**Figure 6 : Mode d'action des principaux tocolytiques**



Source : Carbonne B., Tsatsaris V., Menace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utiliser ?  
*Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 31, N° SUP 7, novembre 2002, pages 94-104.

Les protéines contractiles du myomètre sont contrôlées par deux types de seconds messagers intracellulaires :

- le calcium
- les nucléotides cycliques comme l'AMP cyclique

Le calcium déclenche la contraction utérine. Il provient du milieu extracellulaire ou du réticulum sarcoplasmique.

L'AMPc a un effet inhibiteur sur la contraction utérine, il est synthétisé par une adénylcyclase membranaire.

D'autre part, l'ocytocine stimule la contraction utérine en favorisant l'entrée du calcium extracellulaire et la mobilisation du calcium intracellulaire.

La prostaglandine PGF2a stimule également la contraction utérine en ouvrant les canaux calciques.

Au contraire, les récepteurs  $\beta_2$ , la PGE2 et la prostacycline PGI2 augmentent le taux d'AMPc et inhibent la contraction.

En résumé :

- Les  $\beta$ -mimétiques contrôlent la production d'AMPc.
- L'antagoniste du récepteur à l'ocytocine contrôle la production de calcium.
- Les inhibiteurs calciques inhibent directement le fonctionnement des canaux calciques.
- Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines (<sup>37</sup>).

## **C- Les anciens tocolytiques**

### **1) Les $\beta$ -mimétiques**

Les  $\beta$ -mimétiques sont considérés comme le traitement tocolytique de référence dans la plupart des pays. Les deux  $\beta$ -mimétiques possédant l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la MAP sont : la ritodrine (Pré-Par<sup>®</sup>) et le salbutamol (Salbumol<sup>®</sup>). Mais la ritodrine n'est plus commercialisée en France (<sup>38</sup>).

### **Mécanisme d'action**

Le mode d'action des  $\beta$ -mimétiques est basé sur la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques utérins. Cette stimulation entraîne la production d'AMP cyclique, qui empêche les modifications de la myosine. Cette augmentation du taux d'AMP cyclique par la stimulation  $\beta$ -mimétique empêche donc la contraction du muscle utérin (<sup>38</sup>).

Cependant les  $\beta$ -mimétiques ont une action qui n'est pas strictement sélective des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques. Cette absence de spécificité tissulaire explique leurs effets secondaires nombreux (<sup>37</sup>).

### **Schéma de prise en charge**

Le Salbumol est le plus couramment utilisé. Son administration peut être :

Salbumol<sup>®</sup> IV (salbutamol : ampoules à 0,5 mg) : diluer 5 ampoules dans 500 ml de Ringer lactate au débit initial de 25 ml/h (soit 2 microgrammes par minute)

Salbumol<sup>®</sup> IV (salbutamol : ampoules à 0,5 mg) : diluer 5 ampoules dans un volume total de 50 ml à perfuser à la seringue électrique au débit de 2,5 ml/h (soit 2 microgrammes par minute).

Certains pays utilisent encore le Pre-par<sup>®</sup> (ritodrine : ampoules à 50 mg) : diluer 2 ampoules dans 500 ml de Ringer lactate au débit initial de 45 ml/h (ou 150 microgrammes par minute) (<sup>37</sup>).

## Effacité

De nombreuses études démontrent l'efficacité des  $\beta$ -mimétiques dans la tocolyse. En effet, il existe une différence avec le placebo concernant le risque d'accouchement dans les 48 heures et le risque d'accouchement avant 37 SA.

Cependant, le bénéfice néonatal dans ces études est absent. La mortalité et la morbidité néonatales ne sont pas différentes des patientes ayant eu le placebo.

Une étude canadienne réalisée en 1992 <sup>(37)</sup>, a comparé la ritodrine et le placebo sur 706 femmes. Les résultats montrent que les patientes sous ritodrine, ont beaucoup moins de risque d'accoucher dans les 48h ou 7 jours après l'administration de ritodrine que les patientes ayant eu le placebo. Mais on remarque que le taux d'accouchement avant 37 SA et la mortalité néonatale sont similaires dans les deux groupes.

**Tableau 6: Résultats du traitement par perfusion intraveineuse de ritodrine**

	Ritodrine n = 352	Placebo n = 356
Naissance dans les 48 heures	75 (21,4 %)	126 (35,4 %)
Naissance dans les 7 jours	134 (38,2 %)	168 (47,2 %)
Naissance < 32 SA	104 (48,8 %)	123 (58,0 %)
Naissance < 37 SA	240 (68,2 %)	245 (68,8 %)
Mortalité néonatale	6,1 %	6,4 %

Source: *The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. N Engl J Med 1992, 327: 308-12.*

## Complications et précautions d'emploi

La stimulation des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques n'étant pas sélective, les effets indésirables sont donc multiples. La majorité des effets secondaires sont dus à la stimulation d'un autre récepteur adrénergique, le récepteur  $\beta_1$ .

Chez le fœtus, les  $\beta$ -mimétiques peuvent entraîner une tachycardie modérée.

Chez la mère, les effets secondaires sont plus nombreux. La tachycardie, palpitations, tremblements, troubles digestifs, céphalées, dyspnée, douleurs thoraciques, hyperglycémie et hypokaliémie sont fréquents. D'autres effets secondaires plus graves, comme la tachycardie supra-ventriculaire, l'œdème pulmonaire ou encore l'ischémie myocardique, compliquent le traitement.

Les risques d'œdème pulmonaire sont majorés en cas de grossesses multiples (<sup>38</sup>).

Les effets secondaires maternels des  $\beta$ -mimétiques représentent donc le principal frein à leur utilisation.

Des précautions d'utilisation permettent de limiter ces risques:

- arrêt du traitement en cas d'effets secondaires marqués (tachycardie supérieure à 120 battements par minute, dyspnée, malaise...)
- vérification des contre-indications notamment cardiovasculaires avant utilisation
- utilisation de faibles volumes de perfusion
- surveillance de la diurèse chez les patientes perfusées
- surveillance renforcée en cas d'utilisation associée à une cure de corticoïdes
- extrême prudence, voire contre-indication en cas de grossesses multiples (risque plus important d'œdème pulmonaire).

Ces précautions limitent l'utilisation des  $\beta$ -mimétiques car la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique est souvent impossible dans des conditions d'urgence ou de transfert in-utéro (<sup>37</sup>).

#### **Tableau 7: Effets secondaires du traitement par perfusion intra-veineuse de ritodrine**

	Ritodrine n = 352	Placebo n = 356
Palpitations	53,4 %	5,3 %
Nausées, vomissements	32,4 %	19,1 %
Tremblements	39,2 %	3,7 %
Céphalées	23,0 %	5,6 %
Dyspnée	15,1 %	1,1 %
Douleurs thoraciques	7,7 %	0,8 %
Hyperglycémie	30,1 %	10,4 %
Hypokaliémie	39,2 %	6,5 %

*Source: The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. N Engl J Med 1992, 327: 308-12.*

Contre-indications : cardiopathie sévère (maladie coronarienne, troubles du rythme, syndrome de Wolf Parkinson-White, cardiomyopathie, rétrécissement mitral ou aortique), thyrotoxicose, hypertension artérielle sévère, pré-éclampsie, éclampsie, hypokaliémie non corrigée et grossesse multiple.

### **Conclusion**

Les  $\beta$ -mimétiques restent le traitement tocolytique de référence grâce à leur efficacité documentée et par conséquent le traitement le plus utilisé dans de nombreux pays.

Mais leur utilisation pratique est délicate, de par leurs nombreuses contre-indications et à cause des effets secondaires qu'ils entraînent. Il faut donc prendre d'importantes précautions pour éviter les accidents, certes rares mais souvent très graves (<sup>37</sup>).

Les  $\beta$ -mimétiques ne devraient donc plus être utilisés en première intention en cas de grossesse multiple. Ils sont actuellement utilisés en deuxième intention après les inhibiteurs calciques.

## **2) La progestérone**

Largement utilisée dans les années 80, la progestérone a ensuite été abandonnée, car peu de bénéfices ont été retrouvés dans le traitement de la MAP.

### **Mécanisme d'action**

La progestérone qui est active sous la forme de 17 alpha-hydroxy-progestérone, inhibe les contractions utérines en inhibant la formation de jonctions gap mais également en s'opposant aux effets de l'ocytocine et des prostaglandines. Son action s'exerce également sur le col utérin.

### **Schéma de prise en charge**

Sous forme micronisée, administration de 400 mg de progestérone *per os*.

Cependant la voie d'administration et la dose administrée varient en fonction des études <sup>(39)</sup>.

### **Efficacité**

Aucune étude n'a permis de montrer que la progestérone est supérieure au placebo ou aux  $\beta$ -mimétiques.

Les conditions pour lesquelles la progestérone a un bénéfice dans le traitement d'une MAP sont l'existence d'un antécédent d'accouchement prématuré. Son utilisation est alors préventive, avant l'apparition de la MAP. Le traitement doit être débuté très tôt au cours de la grossesse : entre 16 et 20 SA et poursuivi toutes les semaines jusqu'à 36 SA.

### **Complications et précautions d'emploi**

Hépatites médicamenteuses et cholestase gravidique à fortes doses : augmentation du taux d'acides biliaires et de transaminases <sup>(37)</sup>.

## **Conclusion**

La progestérone peut être utilisée en prévention des récives de la prématurité, en cas de grossesse à haut risque de prématurité.

Elle permet la réduction de la prématurité et du poids de naissance mais en aucun cas elle n'est efficace sur l'amélioration de la morbidité néonatale.

Cependant il n'existe aucun argument pour utiliser la progestérone en cas de MAP installée. La prescription préventive de progestérone devrait rester une situation peu fréquente car la majorité des accouchements prématurés surviennent chez des femmes sans antécédents <sup>(39)</sup>.

## **3) Le sulfate de magnésium**

Rarement utilisé en Europe, le sulfate de magnésium est l'un des tocolytiques les plus employés aux Etats-Unis.

### **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action du sulfate de magnésium ou MgSO<sub>4</sub> est mal connu.

Il agit sur les cellules musculaires lisses en s'opposant à l'entrée du calcium dans la cellule. Selon l'étude d'*Ababanel*, le MgSO<sub>4</sub> pourrait inhiber l'effet contracturant de différents ocytociques sur l'utérus.

Le MgSO<sub>4</sub> diminue la fréquence et l'intensité des contractions des cellules musculaires lisses pour une concentration égale à 7-9mg/dl et il inhibe les contractions à partir de 13-29mg/dl <sup>(40)</sup>.

### **Schéma de prise en charge**

IM ou IV

L'effet tocolytique est obtenu pour des taux sériques entre 4 et 9mg/dl

Protocole : 4 à 6 g en bolus par IV pendant 20-30min puis perfusion continue de 2 à 6 g/h <sup>(40)</sup>.

## **Efficacité**

Une étude a comparé l'efficacité du sulfate de magnésium comme agent tocolytique avec un placebo chez 588 patientes. Il n'existait pas de différence dans le risque de prématurité mais le risque d'hospitalisation était diminué avec le sulfate de magnésium.

D'autres études ont comparé le sulfate de magnésium aux  $\beta$ -mimétiques, et aucun avantage n'a été noté (<sup>41</sup>).

Ces essais sont donc insuffisants pour démontrer une différence en termes de morbidité périnatale ou de prolongation de la grossesse (<sup>42</sup>).

## **Complications et précautions d'emploi**

*Effets secondaires maternels* : ce sont généralement des effets mineurs comme les céphalées, nausées, sécheresse buccale, ou flushs. D'autres effets indésirables plus rares sont les troubles visuels, une hypothermie, un nystagmus, une constipation, des rétentions urinaires aiguës, ou encore une toxicité musculaire pouvant entraîner une dépression respiratoire puis un arrêt cardio-respiratoire lors d'un surdosage (<sup>38</sup>).

Précaution d'emploi : ne pas associer le sulfate de magnésium aux inhibiteurs calciques car il a un risque d'arrêt cardiovasculaire.

*Effets secondaires fœtaux* : ils sont assez rares, une hypotonie ou un retard à l'émission du méconium peuvent être décrits. Selon une étude australienne, le sulfate de magnésium à faible dose aurait un effet neuroprotecteur. Mais à forte dose, le sulfate de magnésium est à l'origine d'un excès de mortalité néo-natale (<sup>40</sup>).

## Conclusion

Son utilisation à visée tocolytique en France n'est pas recommandée, puisqu'il n'a pas fait preuve de supériorité par rapport au placebo. De plus, les risques maternels et néonataux, même faibles, dissuadent son utilisation.

Par ailleurs, il a été démontré que le sulfate de magnésium a une efficacité dans le traitement de la prévention de récurrence de crise d'éclampsie. Cependant, l'absence de bénéfice maternel explique son utilisation uniquement pour les femmes présentant une pré-éclampsie sévère faisant craindre l'imminence d'une crise d'éclampsie <sup>(43)</sup>.

## D-Les nouveaux tocolytiques

### 1) Les AINS : Inhibiteurs de la Cyclo-oxygénase

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens en tant qu'agents tocolytiques a été étudiée dans les années 1970. Seul l'indométacine (Indocid®) a été réellement évalué.

Cependant les AINS ont une efficacité tocolytique remarquable, que ce soit pour les inhibiteurs non sélectifs que pour les inhibiteurs plus sélectifs de la cyclo-oxygénase de type II.

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines. Or, les prostaglandines ont une action dans la maturation du col utérin et les contractions utérines.

Les cyclo-oxygénases sont présentes dans les membranes fœtales et seule la COX-2 contribue à la synthèse de prostaglandines (<sup>44</sup>).

L'indométacine inhibe la COX-1 et la COX-2, de manière non spécifique.

Les études se portent vers la recherche d'un inhibiteur spécifique de la COX-2, qui pourrait donc avoir un effet tocolytique en réduisant les effets secondaires. Le Celecoxib (Celebrex®) a été évalué en tant qu'inhibiteur spécifique de la COX-2 (<sup>37</sup>).

#### Schéma de prise en charge

Les schémas actuels recommandent une posologie d'Indométacine (Indocid®) de 150 à 200 mg/24 heures, soit 2 gélules (à 25 mg) 3 fois par jour, ou 1 suppositoire (à 100 mg) 2 fois par jour, pendant 2 à 3 jours (<sup>37</sup>).

#### Efficacité

Un essai a comparé l'indométacine, avec un placebo et deux tocolytiques. Durant un traitement de 48 heures, l'étude de Panter conclue que l'indométacine a une efficacité similaire à celle de la ritodrine et au sulfate de magnésium, et une efficacité supérieure au placebo.

**Tableau 12 : Résultats des essais contrôlés sur l'efficacité d'une tocolyse de 48 heures par l'indométacine (intervalle entre l'admission et l'accouchement)**

Auteurs	Comparaison	n	Intervalle	Indométhacine	Autre
Morales 1989 [28]	vs Ritodrine	106	> 48 heures > 7 jours	94 % 75 %	83 % 70 %
Morales 1993 [29]	vs MgSO4	100	> 48 heures moyenne	90 % 22,9 jours	85 % 22,7 jours
Panter 1999 [30]	vs Placebo	34	> 48 heures > 7 jours	81 % 50 %	56 % 33 %

Source : Gabriel R., Treisser A., *Traitement du travail prématuré, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Volume 30, numéro 7, novembre 2011, page 319.*

Un autre essai a comparé l'indométacine aux  $\beta$ -mimétiques. L'efficacité de l'indométacine semble supérieure à celle des  $\beta$ -mimétiques, car le nombre d'accouchement dans les 10 jours après le début du traitement est moins élevé avec l'indométacine ainsi que le nombre d'accouchement prématuré. Cependant la différence n'est pas assez significative (<sup>45</sup>).

Pour les antagonistes spécifiques de la cyclo-oxygénase, certaines études ont mis en évidence l'existence d'effets foetaux chez l'animal (<sup>46</sup>).

### **Complications et précautions d'emploi**

L'utilisation des AINS comme tocolytique a été presque totalement interrompue après l'observation d'effets secondaires foetaux et néonataux graves (<sup>57</sup>): fermetures prématurées du canal artériel

- Inhibition de l'agrégation plaquettaire et allongement du temps de saignement chez le nouveau-né comme chez la mère
- diminution de la diurèse foetale pouvant conduire jusqu'à une insuffisance rénale
- chez la mère, les effets secondaires retrouvés sont communs aux AINS: ulcération gastro-duodénale, hémorragie digestive, thrombopénie et réaction allergique (<sup>46</sup>).

Les contre-indications maternelles sont : ulcère, hypersensibilité

Les contre-indications fœtales sont : rupture prématurée des membranes, oligoamnios, anamnios<sup>(37)</sup>.

### **Conclusion**

Les études réalisées sur l'efficacité des AINS sont insuffisantes. Le traitement n'est jamais donné en première intention et doit être de courte durée. Ils ne doivent pas être prescrits après 34 SA en raison des effets secondaires néonataux.

L'utilisation de l'indométacine comme traitement tocolytique est donc controversée.

## **2) Les Dérivés nitrés**

Les dérivés nitrés sont utilisés plus couramment en urgence lors de syndromes coronariens aigus ou lors de poussées d'insuffisance cardiaque. En traitement chronique, ils sont utilisés en prévention des crises angineuses ou de dyspnée.

Les dérivés nitrés, principalement la trinitrine sont donc utilisés en premier lieu dans des situations de tocolyse d'urgence, d'hypertonie utérine ou de rétraction du col. Mais leur rôle dans la relaxation utérine permet de les utiliser dans la préparation des versions par manœuvre externe, lors d'extractions utérines difficiles<sup>(37)</sup>.

### **Mécanisme d'action**

Les dérivés nitrés sont des donneurs d'oxyde nitrique (NO), et sont vasodilatateurs de l'endothélium. L'oxyde nitrique active la guanylate cyclase, qui augmente le phénomène de vasodilatation au niveau de la circulation veineuse<sup>(47)</sup>.

## **Schéma de prise en charge**

L'utilisation de la trinitrine par voie transdermique est mieux tolérée que par voie intraveineuse, qui génère des hypotensions rebelles, conduisant à une efficacité moindre des dérivés nitrés.

## **Efficacité**

Une étude a comparé l'efficacité de la trinitrine en patch transdermique par rapport à celle du  $\beta$ -mimétique ritodrine. Sur 250 patientes présentant une MAP, on remarque une efficacité similaire pour prolonger la grossesse à 24 heures, 7 jours ou 14 jours <sup>(48)</sup>.

## **Complications et précautions d'emploi**

Les effets indésirables principaux sont les céphalées, tachycardie maternelle et hypotension.

Cependant, dans l'essai comparant les dérivés nitrés avec les  $\beta$ -mimétiques, le taux d'interruption du traitement par trinitrine est inférieur à celui de la ritodrine <sup>(49)</sup>.

## **Conclusion**

Les dérivés nitrés ont prouvé leur efficacité, mais leurs effets secondaires, bien que moins fréquents que ceux des  $\beta$ -mimétiques, restent importants par rapport aux autres tocolytiques.

Cependant la documentation et l'expérience clinique sur les dérivés nitrés est encore insuffisante.

### **3) Les inhibiteurs calciques**

Les premiers cas cliniques rapportés sur les inhibiteurs calciques datent du début des années 80, montrant une efficacité sur la prolongation de la gestation chez les femmes ayant une menace d'accouchement prématuré (<sup>50</sup>).

Or, les inhibiteurs calciques sont habituellement utilisés en Europe dans le traitement de l'hypertension.

Les deux molécules les plus utilisées dans la tocolyse, comme dans l'hypertension sont la nifédipine (Adalate®) et la nicardipine (Loxen®). Ils sont donc utilisés comme tocolytiques en dehors de toute AMM (<sup>36</sup>).

#### **Mécanisme d'action**

Les inhibiteurs calciques empêchent l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants et s'opposent donc à l'entrée du calcium dans le compartiment intracellulaire, ce qui empêche la contraction de la fibre musculaire (<sup>36</sup>).

La nifédipine et la nicardipine font partie de la famille des dihydropyridines et sont des inhibiteurs calciques de type L. Elles ont une action relaxante sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, de l'utérus et de la vessie, mais peu d'effets sur la conduction cardiaque, contrairement aux autres inhibiteurs calciques. Elles diminuent donc la fréquence et l'amplitude des contractions (<sup>37</sup>).

#### **Schéma de prise en charge**

En pratique, la nifédipine est l'inhibiteur calcique dont l'efficacité a été clairement démontrée dans le traitement de la MAP. Elle est commercialisée sous forme de capsules de 10 mg, de comprimés retard de 20mg ou de comprimés à 30mg.

Posologie= 60 à 160mg/j en 3 ou 4 prises per os (<sup>42</sup>).

Schéma :

- nifédipine (Adalate®) : 1 gélule à 10 mg par voie orale, renouvelable tous les ¼ d'heure pendant la première heure, jusqu'à 4 gélules en 1 heure en cas d'inefficacité ou d'efficacité insuffisante. Le traitement pendant les heures suivantes repose sur l'Adalate LP20 (comprimés à 20 mg) 1 comprimé 3 fois par jour, ou le Chronadalate® (comprimés à 30 mg) : 1 comprimé 2 à 3 fois par jour.
- nicardipine (Loxen®) : utilisée en intraveineux dans certaines équipes ; 2 à 4mg/h, dilué dans du sérum glucosé à 5% <sup>(36)</sup>.

*Pharmacocinétique de la nifédipine* : efficacité obtenue entre 10 et 30 minutes après une prise orale. Sa durée d'action est de 4 heures. Chez les patients normo-tendus, la nifédipine n'entraîne pas d'hypotension maternelle ni fœtale.

### **Efficacité**

La nifédipine n'a pas été évaluée dans un essai contre placebo, mais son efficacité a été comparé aux  $\beta$ -mimétiques (ritodrine). L'efficacité de la nifédipine par rapport à la ritrodine semble comparable, mais la tolérance de l'inhibiteur calcique l'emporte sur le  $\beta$ -mimétique. Les effets indésirables sont plus nombreux avec la ritrodine <sup>(42)</sup>.

Méta-analyse de Oei et *col*. Incluant 10 essais contrôlés sur 680 femmes :

**Tableau 8: Comparaison entre la nifédipine et la ritodrine dans le travail prématuré**

	OR	IC 95 %
Naissance dans les 48 heures	0,85	0,69-1,00
Naissance avant 36 SA	0,72	0,55-0,91
Mortalité périnatale	1,2	0,69-2,10
Syndrome de détresse respiratoire	0,72	0,54-0,96
Admission en unité de soins intensifs	0,6	0,42-0,86

Source : Oei SG, Mol BWJ, de Kleine MJK, Brölmann HAM. *Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor, a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 1999, 78: 783-8.*

L'admission en unité de réanimation néonatale, le syndrome de détresse respiratoire et l'accouchement avant 36 SA ont été nettement moins fréquents avec la nifédipine. Cependant la mortalité néonatale a été similaire pour les  $\beta$ -mimétiques et pour la nifédipine.

L'efficacité tocolytique des inhibiteurs calciques est comparable à celle des  $\beta$ -mimétiques mais la tolérance des inhibiteurs calciques est nettement supérieure. Les études concluent donc que la nifédipine doit remplacer les  $\beta$ -mimétiques en tant que traitement tocolytique de première intention.

D'autres essais ont comparé la nifédipine au sulfate de magnésium. L'efficacité est également similaire dans les deux groupes, mais moins d'effets secondaires sont retrouvés lors de l'utilisation de la nifédipine (<sup>51</sup>).

Par ailleurs, la nicardipine a fait l'objet de beaucoup moins d'études que la nifédipine. La principale raison est due à son utilisation par voie intraveineuse. Cependant une étude compare la nicardipine orale au sulfate de magnésium. On remarque que les patientes sous nicardipine avaient une disparition plus rapide des contractions et un moindre risque de récurrence de MAP que les patients sous sulfate de magnésium. De plus, les patientes sous sulfate de magnésium ont eu plus d'effets indésirables que celles sous nicardipine (<sup>52</sup>).

Une autre étude compare la nicardipine intra-veineuse au salbutamol intra-veineux, et on retrouve une supériorité de la nicardipine en ce qui concerne le terme de naissance et le pourcentage d'accouchement après 37 SA. La tolérance de la nicardipine est également meilleure (<sup>47</sup>).

Les essais concluent à la supériorité des inhibiteurs calciques sur les autres tocolytiques, essentiellement par rapport aux  $\beta$ -mimétiques; même s'il n'y a eu aucun essai comparant les inhibiteurs calciques au placebo. Par ailleurs les inhibiteurs calciques sont moins fréquemment arrêtés pour mauvaise tolérance. Ils semblent améliorer l'incidence de la détresse respiratoire du nouveau-né, l'entérocolite nécrosante et les hémorragies intraventriculaires. Les auteurs concluent sans ambiguïté en faveur des inhibiteurs calciques dans le choix de première ligne de tocolyse (<sup>37</sup>).

## **Complications et précautions d'emploi**

Les effets secondaires sont dose-dépendants et liés à la vasodilatation périphérique. Dans l'étude de Tsatsaris et *col*, on ne signale aucune interruption de traitement pour intolérance (<sup>52</sup>).

Les hypotensions artérielles chez la femme enceinte normo-tendue, sont exceptionnelles aux doses thérapeutiques utilisées. On peut constater parfois une diminution de pression artérielle chez la mère traitée, mais aucun retentissement sur la perfusion utérine ou sur le fœtus n'est à noter.

Les effets secondaires les plus souvent rapportés avec la nifédipine sont : céphalées et flush (<sup>42</sup>). Avec la nicardipine, on retrouve des veinites dues à son administration par voie intraveineuse.

Cependant, la nicardipine est responsable de complications plus sérieuses, notamment, d'œdème aigu du poumon. Plusieurs études (<sup>53</sup>) rapportent l'apparition d'œdème pulmonaire aigu lors d'une tocolyse par nicardipine. Les premiers signes sont une dyspnée aiguë apparaissant 48h après le début du traitement (<sup>54</sup>). Les symptômes sont rapidement améliorés sous traitement diurétique et modification du traitement tocolytique (<sup>55</sup>).

## **Conclusion**

Les inhibiteurs calciques sont très largement utilisés et conseillés en première intention en dehors de toute AMM. Leur efficacité, la rareté de leurs effets secondaires et leur effet favorable sur l'état néonatal, montrent leur supériorité par rapport aux autres tocolytiques.

Cependant, l'expérience clinique de ces produits reste limitée. La simplicité d'utilisation ne doit pas pousser à banaliser leur utilisation lors de situation à très faible risque d'accouchement prématuré.

#### 4) Antagoniste du récepteur à l'ocytocine : L'Atosiban

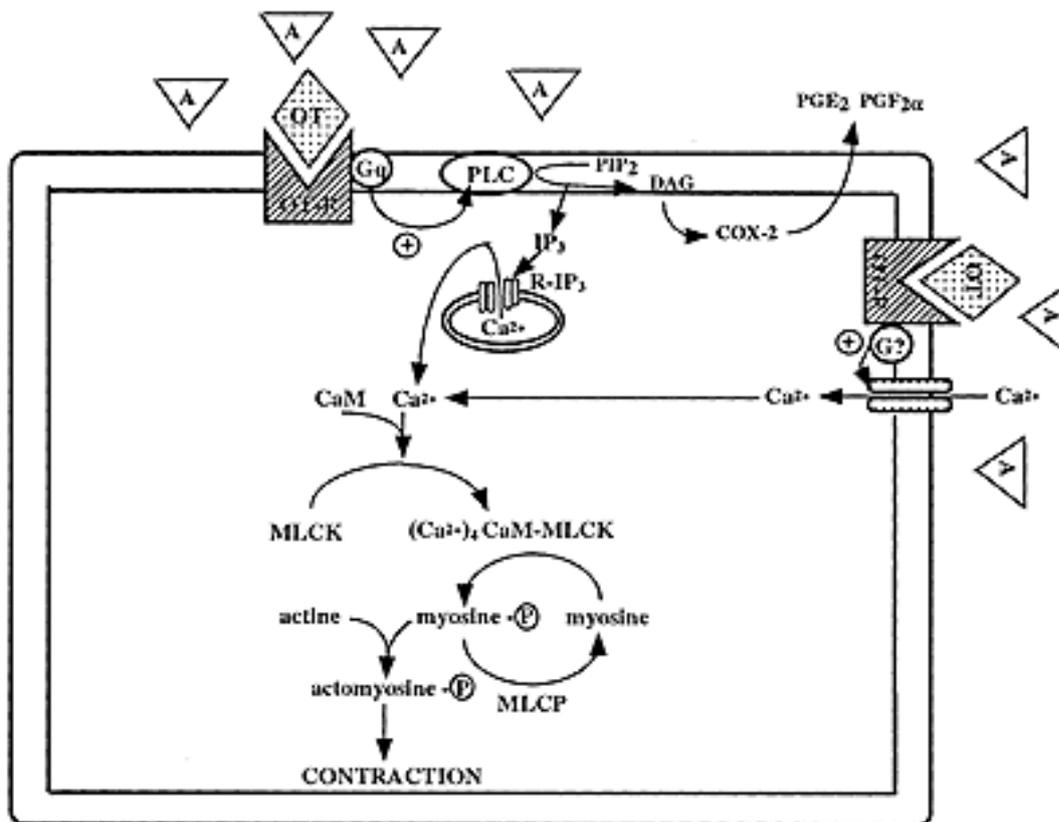
La réalisation de l'Atosiban a été uniquement conçue pour l'indication du traitement de la MAP. C'est donc un médicament ayant l'AMM pour l'indication de la MAP.

L'Atosiban (Tractocile®) est l'unique représentant actuellement de cette nouvelle classe de tocolytiques (42).

##### Mécanisme d'action

L'Atosiban est antagoniste du récepteur à l'ocytocine. L'ocytocine est un puissant stimulant de la contractilité myométriale.

Figure 7 : Mode d'action de l'ocytocine et de l'atosiban sur la cellule myométriale



Légende : A : atosiban, OT : ocytocine, PLC : phospholipase C, PIP<sub>2</sub> : phosphoinositol biphosphate, DAG : diacylglycérol, COX-2 : cyclooxygénase-2, PGE<sub>2</sub> : prostaglandine E<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> : prostaglandine F<sub>2α</sub>, IP<sub>3</sub> : inositol triphosphate, R-IP<sub>3</sub> : récepteur à l'IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup> : calcium, CaM : calmoduline, MLCK : kinase des chaînes légères de myosine, MLCP : phosphatase des chaînes légères de myosine.

*Source: Schmitz T., Cabrol D, La tocolyse- Un nouvel agent tocolytique : l'atosiban, antagoniste des récepteurs de l'ocytocine, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Volume 30, N° 3 - juin 2001, page 238*

L'Atosiban est un nanopeptide ayant la même structure que l'ocytocine, mais il se comporte comme un antagoniste compétitif au niveau des récepteurs utérins. Il agit par compétition en empêchant la fixation de l'ocytocine et de la vasopressine sur leurs récepteurs <sup>(37)</sup>.

Il ferme les canaux calciques et inhibent les contractions utérines

Les récepteurs de l'ocytocine n'existent que dans l'utérus et le sein. Les antagonistes du récepteur à l'ocytocine ont donc une excellente tolérance grâce à leur spécificité tissulaire.

*Pharmacocinétique :*

Demi-vie très brève : 10-15 min

Administration par voie intra veineuse, en perfusion, provoquant une élévation linéaire de sa concentration plasmatique, atteignant un plateau en 1 à 2 heures <sup>(56)</sup>.

### **Schéma de prise en charge**

Atosiban (Tractocile®) :

administration d'un bolus de 6,75 mg par voie intraveineuse, dans 0,9 ml de sérum physiologique, en 1 min.

consolidation par 300 µg/min dans du sérum glucosé à 5 % pendant 3 heures ;

puis 100 µg/min pendant 15 à 45 heures.

On peut recommencer le traitement en cas de récurrence de contractions utérines <sup>(37)</sup>.

### **Efficacité**

Lors d'une étude contre placebo <sup>(57)</sup>, sur 500 patientes, on remarque que l'Atosiban est plus efficace que le placebo pour réduire les accouchements prématurés dans les 48 heures ou dans les

7 jours après la MAP. Cependant l'Atosiban n'avait pas plus d'effets secondaires que le placebo et aucun intérêt du traitement d'entretien après 48 heures a été confirmé dans cet essai.

**Tableau 10: Essai contrôlé Atosiban versus placebo. Intervalle entre l'inclusion et l'échec thérapeutique (accouchement ou nécessité d'un autre traitement)**

	Atosiban n = 246	Placebo n = 255
Intervalle > 48 heures	165 (67 %)	142 (56 %)
Intervalle > 7 jours	153 (62 %)	125 (49 %)
Moyenne (jours)	25,6	21,0

Source : Romero R, Sibai BM, Sanchez Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182: 1173-83.

Une autre étude comparant l'Atosiban aux  $\beta$ -mimétiques chez plus de 700 patientes entre 24 et 34 SA, montre que les deux molécules ont une efficacité similaire pour prolonger la grossesse dans les 48 heures et dans les 7 jours (<sup>58</sup>).

**Tableau 11: Essai contrôlé Atosiban versus  $\beta$ -mimétiques**

	Atosiban n = 361	Bétamimétiques n = 372
Non accouchée à 48 heures	317 (87,8 %)	330 (88,7 %)
Non accouchée à 7 jours	287 (79,5 %)	288 (77,4 %)
Nécessité d'un traitement alternatif	134 (37,1 %)	173 (46,5 %)
Effets secondaires cardio-vasculaires dont :	30 (8,3 %)	302 (81,2 %)
- œdème pulmonaire	1	2
- ischémie myocardique	0	1
- douleurs thoraciques	4 (1,1 %)	18 (4,8 %)
- dyspnée	1 (0,3 %)	27 (7,3 %)

Source: The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001 }, 108: 133-42.

En revanche, les effets secondaires comme la tachycardie, palpitations, dyspnée et tremblements étaient beaucoup plus fréquents avec les  $\beta$ -mimétiques, ce qui a conduit à de plus nombreuses interruptions de traitement. De plus l'Atosiban n'a pas non plus, dans cet essai, d'effets secondaires sur le fœtus, en particulier sur le rythme cardiaque fœtal comparé aux  $\beta$ -mimétiques (<sup>37</sup>).

### **Complications et précautions d'emploi**

Actuellement, aucun effet secondaire maternel ou fœtal n'a été observé. Les effets indésirables rapportés dans les différentes études sont comparables à ceux du placebo (<sup>38</sup>).

Cependant, la spécificité de liaison de l'Atosiban à ses récepteurs à l'ocytocine n'est pas absolue, il pourrait donc en théorie se lier aux récepteurs de la vasopressine. Mais aucun effet cardiovasculaire ou rénal n'a été observé (<sup>59</sup>).

### **Conclusion**

L'Atosiban a une efficacité similaire aux  $\beta$ -mimétiques, et aux inhibiteurs calciques, avec des effets secondaires non mesurables.

L'antagoniste du récepteur à l'ocytocine a prouvé sa capacité à inhiber les contractions utérines lors d'une MAP. De plus, son efficacité est similaire aux autres tocolytiques et dépourvue de tout effet secondaire mesurable.

L'Atosiban est donc la seule molécule, conçue spécifiquement pour la tocolyse, ayant l'AMM. C'est un traitement de choix, surtout chez les patientes présentant des risques de complications cardiovasculaires ou des grossesses multiples.

Cependant, le prix relativement élevé de cette molécule limite son utilisation en première intention, par rapport aux inhibiteurs calciques.

## E- Positionnement des tocolytiques et efficacité

Le but des études comparant les tocolytiques, était de trouver le tocolytique le plus puissant pour prolonger la grossesse et améliorer le pronostic néonatal. Trois classes thérapeutiques présentent une efficacité comparable : les  $\beta$ -mimétiques, les inhibiteurs calciques et l'antagoniste du récepteur à l'ocytocine.

Cependant le problème d'effet secondaire devient déterminant lors du choix du tocolytique. C'est pourquoi les **inhibiteurs calciques** sont devenus les tocolytiques de première intention, la nifédipine a une tolérance maternelle imparfaite mais nettement supérieure à celle des  $\beta$ -mimétiques. L'absence d'AMM n'est pas un obstacle.

**L'antagoniste du récepteur à l'ocytocine**, est aussi à placer en traitement de première intention, avec sa spécificité tissulaire, il est dépourvu de tout effet secondaire. L'Atosiban est particulièrement adapté au transfert in utero, aux grossesses multiples et aux femmes présentant une pathologie cardio-vasculaire <sup>(42)</sup>.

Cependant, l'expérience clinique de ces deux classes thérapeutiques est nettement inférieure à celle des  **$\beta$ -mimétiques**.

Les **AINS** et **inhibiteurs de la COX-2** sont efficaces pour prolonger la grossesse, mais leurs effets secondaires fœtaux et néonataux peuvent être graves. Ils sont réservés à des situations exceptionnelles, lors de l'inefficacité d'autres thérapeutiques <sup>(37)</sup>.

Les **dérivés nitrés** ont été peu évalués.

L'efficacité tocolytique de la **progestérone** et du **sulfate de magnésium** n'ont pas réellement été démontré.

### Les Limites du traitement tocolytique

La tocolyse a montré son efficacité lors de nombreuses études, mais certaines limites ont également été remarquées.

Le nombre de femmes sous traitement tocolytique, n'ayant pas accouché dans les 7 jours, est parfois peu supérieur par rapport au placebo, et le taux d'accouchement avant 37 SA est presque identique pour les deux groupes, ainsi que la morbidité néonatale <sup>(60)</sup>.

Par ailleurs, l'indication de la tocolyse ne doit pas être systématique. Notamment lors d'une infection à membranes intactes, cause importante d'accouchement prématuré, la tocolyse n'est pas souhaitable, et probablement délétère.

Le traitement tocolytique a surtout pour objectif, la prolongation de la grossesse de 48 heures, le temps pour organiser le transfert in utero et pour administrer une corticothérapie périnatale <sup>(61)</sup>.

## **F- Associations des tocolytiques et perspectives d'avenir**

Les tocolytiques ont tous un mode d'action plus ou moins différent sur la contraction utérine. L'utilisation d'association de tocolytiques pour augmenter l'efficacité paraît donc logique. Cependant, il n'existe pas d'études démontrant la supériorité de l'association de tocolytiques par rapport à l'utilisation de tocolytique seul.

De plus l'association de tocolytiques augmenterait probablement le risque d'effets indésirables.

On n'utilise donc pas d'association de tocolytique, mais plutôt l'une des principales classes de tocolytique de première intention. Puis si le traitement est inefficace, on utilise un autre tocolytique de première intention, mais avec un mode d'action différent du premier (<sup>37</sup>).

### **Perspectives d'avenir : Etude EVAPRIMA**

En 2005, une enquête nationale a été réalisée sur le suivi des bonnes pratiques de prise en charge des menaces d'accouchements prématurés. C'est l'étude EVAPRIMA.

Le but de cette étude est d'observer les pratiques cliniques utilisées lors de MAP. Elle a été réalisée dans 614 maternités françaises, avec des patientes ayant des MAP entre 22 et 36 SA.

**Tableau 13 : Nombre de femmes prises en charge conformément aux recommandations françaises pour la pratique clinique**

Recommandations pour la pratique clinique «MAP à membranes intactes» (2002)	Données EVAPRIMA (MAP à membranes intactes)	n = 645, n (%)
La MAP est définie par l'association de contractions utérines douloureuses et régulières et de modifications du col entre 22 et 36 SA (NP5)	<i>Motif de l'admission<sup>a</sup></i> Contractions + modifications cervicales Contractions uniquement Modifications cervicales uniquement Aucune contraction ni aucune modification cervicales	518 (81,7) 50 (7,9) 41 (6,5) 25 (3,9)
Un examen échographique transvaginal de la longueur du col est recommandé (NP2)	<i>Échographie cervicale réalisée</i>	349 (54,5)
Une corticothérapie pour maturation pulmonaire foetale est recommandée entre 24 et 34 semaines (NP1)	<i>Femmes admises entre 24 et 33 SA n'ayant pas reçu de corticothérapie anténatale<sup>a</sup></i>	107 (21,8)
Le bénéfice de la tocolyse après 34 semaines n'est pas établi et doit être évalué individuellement	<i>Tocolyse à l'admission</i>	
En l'absence d'une contre-indication, la tocolyse est recommandée dans la prise en charge d'une MAP (NP2); elle réduit le nombre d'accouchements dans les 48 heures et les 7 jours suivant l'admission (NP1). En l'absence de contre-indication, il n'y a pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour commencer la tocolyse (NP5).	< 34 semaines (n = 508) ≥ 34 semaines (n = 137)	441 (86,8) 121 (88,3)
L'une de ces 3 classes de tocolytiques est recommandée pour la tocolyse de première intention : bêta-agonistes, inhibiteurs calciques ou antagonistes de l'ocytocine (NP2). Les autres classes de tocolytiques ne sont pas recommandées, en raison de l'absence de toute efficacité démontrée ou d'une possibilité de complications néonatales (NP4)	<i>Tocolyse de première intention<sup>b</sup></i> Bêta-agonistes Inhibiteurs calciques Antagonistes de l'ocytocine Autres	202 (35,9) 298 (53,0) 49 (8,7) 79 (14,1)
Il n'y a aucun avantage à poursuivre la tocolyse de première intention pendant plus de 48 heures (NP2)	<i>Durée de la tocolyse ≥ 48 heures</i>	256 (45,6)
Il n'existe aucune preuve en faveur de l'administration d'une tocolyse d'entretien (NP1)	<i>Tocolyse d'entretien prescrite</i>	385 (59,8)

NP : niveau de preuve, allant de NP1 (le plus élevé : essai contrôlé randomisé) à NP5 (le plus faible : accord professionnel, sans preuve).

<sup>a</sup> Données dont certaines valeurs sont manquantes.

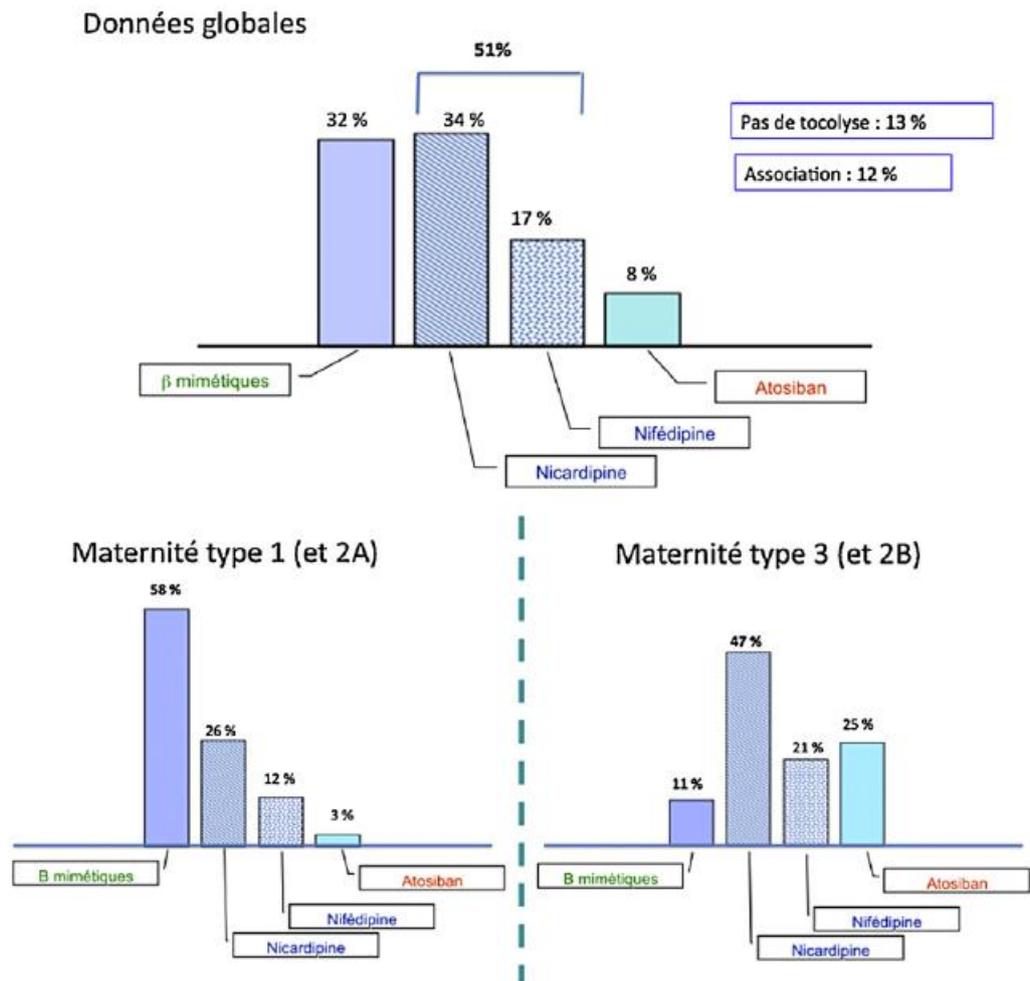
<sup>b</sup> Traitement combiné chez 66 femmes (11,8%).

Source : Dreyfus M., *Prise en charge de la menace d'accouchement prématuré en France : une enquête nationale de suivi des pratiques (étude EVAPRIMA), Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Volume 39, numéro 4, juin 2010, pages 343-349 (juin 2010)*

Ce que l'on peut retenir de cette étude : tout d'abord, une tocolyse a été administrée chez 87,1% des femmes présentant une MAP. Une tocolyse d'entretien a été administrée pour 59,8% des femmes, et plus fréquemment dans les maternités de type 1 et 2 que dans les maternités de type 3. Une échographie transvaginale est réalisée dans seulement 50% des MAP à membranes intactes. De plus la réalisation de l'examen échographique varie selon le niveau de maternité, elle est beaucoup

plus fréquente dans les maternités de niveau 3 que dans les maternités de niveau 1 et 2. Concernant l'utilisation de la corticothérapie anténatale, seul 21% des femmes admises avant 34 SA en bénéficient.

**Figure 8: Tocolytiques de première intention dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes**



Source : Dreyfus M., *Prise en charge de la menace d'accouchement prématuré en France : une enquête nationale de suivi des pratiques (étude EVAPRIMA)*, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 39, numéro 4, juin 2010, pages 343-349 (juin 2010)

Les tocolytiques utilisés varient selon le type d'établissement, mais les inhibiteurs calciques, en particulier la nicardipine, ont été utilisés majoritairement en première intention (53,7%).

Il persiste donc encore d'importantes disparités concernant la prise en charge de la MAP en France. La durée de la tocolyse semble trop longue et la tocolyse d'entretien n'est pas recommandée. Cette étude pourrait donc améliorer les pratiques de prise en charge de MAP.

## **G-La tocolyse d'entretien**

Objectifs de la tocolyse d'entretien :

- Réduire le nombre d'accouchements prématurés
- Diminuer le nombre et retarder les récurrences de MAP
- Augmenter l'âge gestationnel
- Diminuer l'incidence de la mortalité et de la morbidité périnatale

Le traitement d'entretien après 48 heures pourrait réduire les ré-hospitalisations et la poursuite de traitements tocolytiques.

Or la poursuite du traitement d'entretien n'a pas montré d'efficacité réelle. Selon l'étude de *Sanchez-Ramos*, réalisée sur 1590 patientes, dont 855 avec maintien de tocolyse et 735 sans traitement, le maintien d'une tocolyse après le traitement tocolytique initial n'a pas montré d'efficacité <sup>(62)</sup>.

En fonction des différentes classes thérapeutiques, on remarque pour les  $\beta$ -mimétiques comme pour les inhibiteurs calciques, l'inefficacité de la tocolyse d'entretien pour la prolongation de la grossesse. Cependant pour l'Atosiban, la tocolyse d'entretien repousse significativement la récurrence de MAP, mais ne diminue pas le taux d'accouchement prématuré <sup>(5)</sup>.

En conclusion, l'instauration d'un traitement d'entretien après 48 heures de tocolyse efficace n'a pas d'intérêt pour la prolongation de la grossesse ni pour améliorer l'état néonatal.

### **III) Corticoïdes dans la maturation pulmonaire**

La corticothérapie a une efficacité démontrée dans la maturation pulmonaire fœtale pour prévenir les maladies des membranes hyalines, diminuer l'incidence des hémorragies intraventriculaires, réduire les entérites ulcéronécrosantes. La corticothérapie permet donc de réduire la mortalité néonatale.

## **A. Les corticoïdes**

Deux corticoïdes sont efficaces : la bétaméthasone et la dexaméthasone. Mais l'utilisation de bétaméthasone est préférable : Seule la bétaméthasone a un effet bénéfique prouvé sur la mortalité néonatale, et son utilisation ne nécessite qu'une injection quotidienne au lieu de deux avec la dexaméthasone (<sup>2</sup>).

## **B. Mode d'administration**

Les corticoïdes sont utilisés en injection intramusculaire.

Aucune étude n'a testé la voie intraveineuse.

## **C. Délai d'efficacité des cures et schéma de prise en charge**

Les corticoïdes sont efficaces 24 heures après le début du traitement et jusqu'à 7 jours.

La corticothérapie est utilisée à partir de 24 SA jusqu'à 34 SA. En dehors de cette fourchette, l'effet bénéfique des corticoïdes n'est pas démontré, ou la prématurité est trop grande.

La bétaméthasone est utilisée à la dose de 12mg en IM, en deux injections à 24 heures d'intervalle (<sup>2</sup>).

Une cure unique de corticoïde est largement préférable par rapport aux cures répétées qui ont un rapport bénéfice/risque défavorable (<sup>1</sup>).

Il existe une contre-indication pour la corticothérapie : la chorioamniotite.

## **IV) MAP dans les grossesses multiples**

L'une des complications les plus fréquentes des grossesses multiples est la prématurité.

La gravité repose sur la grande prématurité (<33 SA), qui est proche de 20%.

L'efficacité de la tocolyse pour prolonger la grossesse est semblable à celle obtenue dans les grossesses uniques, mais peu d'études spécifiques ont été réalisées.

Les femmes ayant une grossesse multiple sont sujettes à l'expansion volémique en début de grossesse, entraînant un accroissement important du débit cardiaque (<sup>2</sup>).

On évitera donc d'utiliser les  $\beta$ -mimétiques qui augmentent le risque d'œdème aigu du poumon et le risque de complications cardiovasculaires.

En première intention, on utilisera les inhibiteurs calciques ou l'antagoniste du récepteur à l'ocytocine (<sup>37</sup>).

En revanche, le bénéfice des corticoïdes en cas de grossesses multiples n'est pas aussi satisfaisant que pour les grossesses uniques, mais la corticothérapie reste recommandée.

## **V) Prise en charge de la MAP à domicile**

Peu d'arguments sont satisfaisants pour décider des indications de sortie dans la MAP. Le retour à domicile se fait en fonction de moyens techniques dont on dispose pour juger de la sévérité d'une MAP.

L'enregistrement des contractions utérines à domicile semble inutile car n'ayant peu ou aucune incidence sur le taux de prématurité et sur le diagnostic précoce de la MAP (<sup>1</sup>).

Le suivi à domicile de femmes ayant été hospitalisées pour une MAP ne réduit donc pas la prématurité mais permet, en revanche, une diminution des visites hospitalières quand les sages-femmes viennent régulièrement au domicile des patientes (<sup>2</sup>).

# CONCLUSION

La menace d'accouchement prématuré est une situation délicate et peut avoir des conséquences importantes. L'immaturation expose le nouveau-né à des pathologies sérieuses et de graves séquelles peuvent persister chez certains grands prématurés. Plus la naissance intervient tôt dans la grossesse, plus les complications pour l'enfant seront nombreuses.

La prise en charge initiale d'une MAP réside dans son bilan clinique et paraclinique. Aux contractions utérines s'ajoutent des modifications cervicales que l'on évalue par le toucher vaginal et par échographie endovaginale. Le diagnostic de MAP n'est pas toujours posé avec certitude, seule l'échographie du col utérin et/ou le dosage de la fibronectine permettent d'infirmier le diagnostic.

Lorsque la MAP est confirmée, le choix du tocolytique se fait par rapport à celui qui a le moins d'effets secondaires. La tocolyse permet de prolonger la grossesse d'au moins 24 heures et diminue la mortalité néonatale. Ces 24 heures permettent une corticothérapie anténatale optimale qui est bénéfique sur le taux de mortalité néonatale.

La prévention de la prématurité est un objectif fondamental. L'accouchement dans une maternité adaptée à l'âge gestationnel du nouveau-né est une mesure primordiale. En France, la mise en place de réseaux a permis une amélioration de la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré. Les centres sont capables de fournir des soins mieux appropriés et avec une prise en charge plus rapide.

# ANNEXES

## GLOSSAIRE

**Bouchon méconial** = Obstruction de l'intestin du nourrisson dû à un méconium trop dense, formant un bouchon au niveau du colon.

**Canal artériel** = Persistance anormale d'un lumen ouvert dans le canal artériel après la naissance; la direction du débit étant de l'aorte vers l'artère pulmonaire, le sang artériel est re-circulé par les poumons.

**Cholestase** = Diminution du débit biliaire à tous les niveaux, de l'hépatocyte jusqu'à l'ampoule de Vater.

**Chorioamniotite** = Processus inflammatoire impliquant le chorion, ses vaisseaux foetaux, et le cordon ombilical. Ce processus inflammatoire peut être fatal pour la mère et l'enfant.

**Dysplasie bronchopulmonaire** = Anomalie de développement survenant chez le prématuré et concernant les tissus entrant dans la composition des bronches et des poumons. Ceci survient chez un nouveau-né traité par une ventilation à pression positive (apport d'air sous une pression relativement forte) intermittente, associée à une oxygénothérapie (apport d'oxygène) intense.

**Eclampsie** = Complication survenant en fin de grossesse, se traduisant par des œdèmes, la présence de protéines dans les urines et une hypertension artérielle.

**Entérocolite nécrosante** = Ulcération et nécrose étendues de l'iléon et du côlon chez l'enfant en bas âge, provoquées par *Pseudomonas aeruginosa*. Une maladie similaire est rencontrée chez les patients neutropéniques atteints d'un cancer.

**Hellp syndrome** = Syndrome d'hémolyse, d'enzymes hépatiques élevés et d'une faible numération des plaquettes sanguines (thrombopénie). Le syndrome HELLP est observé chez les femmes

enceintes avec prééclampsie ou éclampsie qui manifestent également des atteintes hépatiques et des anomalies de la coagulation sanguine.

**Hématome rétroplacentaire** = Séparation prématurée du placenta normalement implanté de l'utérus. Les signes de sévérité incluent le saignement utérin, le muscle utérin hypertonique et la détresse fœtale ou la mort fœtale.

**Hydramnios** = Excès de volume du liquide amniotique.

**Hypoxémie réfractaire** = Diminution de la PaO<sub>2</sub> (pression de l'oxygène dissout dans le sang artériel, normalement comprise entre 90 et 112 mm Hg), c'est à dire une diminution de la quantité d'oxygène transportée dans le sang.

**Ischémie myocardique** = Trouble de la fonction cardiaque provoquée par un flux sanguin insuffisant vers les tissus musculaires du cœur. L'écoulement diminué de sang peut être dû au rétrécissement des artères coronaires, à l'obstruction par un thrombus, ou moins communément, par un rétrécissement diffus des artérioles et autres petits vaisseaux dans le cœur. L'interruption grave de l'apport de sang du tissu myocardique peut avoir comme conséquence la nécrose du muscle cardiaque (Infarctus myocarde).

**Jonction gap** = Connexions entre les cellules qui permettent le passage de petites molécules et de courant électrique. Le nombre de connexions, et la famille de protéines qui forment les jonctions, reflètent les propriétés des jonctions gap.

**Leucomalacie périventriculaire** = Lésion ischémique du cerveau néonatal, caractérisée par une nécrose de la substance blanche périventriculaire. Son diagnostic est échographique. Cette leucomalacie périventriculaire est associée à des lésions motrices et à des retards psychomoteurs importants.

**Morbidité** = Etat de maladie, somme des maladies qui ont frappé un individu ou un groupe d'individus dans un temps donné.

**Nystagmus** = Mouvements involontaires de l'œil divisés en deux types, saccade et pendulaire. Le nystagmus à saccade a une phase lente dans une direction suivie d'une phase rapide corrective dans la direction opposée, et est habituellement provoqué par le dysfonctionnement vestibulaire central

ou périphérique. Le nystagmus pendulaire comporte les oscillations qui sont de vitesse égale dans les deux directions et cette condition est souvent associée à la perte visuelle tôt dans la vie.

**Œdème pulmonaire** = Infiltration de lymphes dans le poumon, due à un excès de pression sanguine dans les veines pulmonaires. Les poumons ne fonctionnent plus correctement et un essoufflement majeur apparaît, traduisant une défaillance du cœur gauche qui est responsable de cet excès de pression.

**Périnatal** = Se dit de la période couvrant la fin de la grossesse et les premiers jours de vie.

**Placenta prævia** = Placentation incorrecte dans lequel le placenta est implanté dans le segment inférieur de l'utérus (la zone de dilatation) et peut couvrir la partie ou toute l'ouverture du col de l'utérus. Il est souvent associé à des saignements sérieux et au travail prématuré. Le placenta prævia est responsable de prématurité par irritation du segment cervico-isthmique associée au retard de croissance qu'il induit.

**Pré-éclampsie** = Complication de la grossesse, caractérisée par un ensemble de symptômes incluant hypertension maternelle et protéinurie avec ou sans œdème pathologique. La Pré-éclampsie arrive habituellement après la 20ème SA, mais peut se développer avant en présence de maladie trophoblastique.

**Rupture prématurée des membranes** = Déchirement spontané des membranes délimitant le fœtus à n'importe quel moment avant le début de travail obstétrique.

**Segment inférieur** = Partie de l'utérus comprise entre le col et le corps de l'utérus, apparaissant lorsque l'utérus s'allonge lors de la grossesse.

**Stase duodéno-pylorique** = Intolérance digestive transitoire à la quantité et/ou à l'osmolarité du lait introduit dans l'estomac.

**Surfactant** = Complexe tensioactif sécrété continuellement dans la lumière alvéolaire par les pneumocytes de type 2. Son rôle principal est de réduire la tension superficielle air/liquide créée par la fine couche de liquide se trouvant à la surface des alvéoles pulmonaires. La réduction de la tension superficielle facilite l'expansion des alvéoles à l'inspiration et les maintient ouvertes pendant l'expiration. Le surfactant joue en outre un rôle dans la perméabilité alvéolaire (effet anti-œdémateux) et dans les mécanismes de défenses contre les micro-organismes.

**Syndrome de Wolf-Parkinson-White** = Pré excitation ventriculaire caractérisée par un PR d'intervalle court et un long QRS avec une vague de delta.

**Thyréotoxicrose** = Syndrome hypermétabolique causé par l'excès d'hormones thyroïdiennes qui peuvent provenir de sources endogènes ou exogènes. La Thyrotoxicose est caractérisé par la nervosité; tachycardie; fatigue; perte de poids; intolérance à la chaleur; et transpiration excessive.

**Trophoblaste** = Cellules tapissant l'extérieur du blastocyte. Après avoir été relié à l'endomètre, les trophoblastes se développent en deux couches distinctes, une couche intérieure de cytotrophoblastes mononucléaires et une couche externe de cytoplasme multinucléaire continu, les syncytiotrophoblastes, qui forment la première interface foeto-maternelle (placenta).

**Vaginose bactérienne** = Déséquilibre de la flore bactérienne présente à l'état normal dans le vagin. Ce déséquilibre peut être un facteur de risque d'accouchement prématuré. La vaginose bactérienne survient lorsque des bactéries présentes à l'état normal mais en très petite quantité se mettent à proliférer de façon anormale et viennent à remplacer la flore normale. Les symptômes sont variables: certaines femmes ne se plaignent de rien, d'autres présentent des pertes vaginales abondantes dégageant une odeur désagréable ou des démangeaisons ou une irritation vaginale.

# BIBLIOGRAPHIE

---

- <sup>1</sup> Cabrol D., Goffinet F., Carbonne B., Dreyfus M., La menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) 2002, [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_10.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_10.HTM), consulté le 09/09/2010.
- <sup>2</sup> Menthonnex E., Menace d'accouchement prématuré, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urgences, 2009, 24-213-A-20.
- <sup>3</sup> Hoogstoel I., Thèse « La menace d'accouchement prématuré : les traitements tocolytiques », Thèse n°0206, 50.378-DE-2001-93, 05/10/2001.
- <sup>4</sup> Pr THOULON J.-M., Tractocile® et Menace d'Accouchement Prématuré (MAP), Sommaire Journées ACOPHRA du 21/09/2000, <http://adiph.asso.fr/acophra/r210900-4.html>, consulté le 10/09/2010.
- <sup>5</sup> Begue L., La tocolyse en 2009, Actes du Congrès des Actualités périnatales, 12/06/10, [http://sdp.perinat-france.org/GEN\\_LR\\_AP/documents/2009/actes\\_ap2009\\_07.pdf](http://sdp.perinat-france.org/GEN_LR_AP/documents/2009/actes_ap2009_07.pdf), consulté le 15/10/2010.
- <sup>6</sup> Gold F., Prématuré et retard de croissance intra-utérin : Facteurs de risque et prévention, 01/2007, <http://www.chusa.upmc.fr/pedagogie/dcem3/pediatrie/Prematurite.pdf>, consulté le 13/11/2010.
- <sup>7</sup> Castaigne V., Picone O., Frydman R., Accouchement du prématuré, EMC - Gynécologie-Obstétrique, Volume 2, Numéro 4, Novembre 2005, pages 354-363
- <sup>8</sup> Oger S., Thèse : « Les menaces d'accouchement prématuré : Facteurs pronostics d'accouchement imminent et éléments prédictifs du bien être néonatal », 16/11/2005 <http://clemcharra.free.fr/mediaccueil/thesesego/Thesesego.htm>, consulté le 08/04/2011
- <sup>9</sup> Faculté de Médecine Strasbourg, ULP F67000, Année 2004-2005, Module de la conception à la naissance, MAP et prématurité, [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/obstetrique/MAP\\_premature.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/obstetrique/MAP_premature.pdf), consulté le 11/10/2010
- <sup>10</sup> Pladys P., La prématurité, Université de Médecine Paris Descartes, 2003, [http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle3/DESpediatrie/poly/Neonat-Prematur\\_ite%20fev03.pdf](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle3/DESpediatrie/poly/Neonat-Prematur_ite%20fev03.pdf), consulté le 07/09/2011

- 
- <sup>11</sup> Pladys P., La prématurité, Faculté de Rennes, 03/12/2010, [http://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20101203084550mlegoudiLa\\_prematurite\\_PIERRE\\_\(Pr\\_Pladys\).pdf](http://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20101203084550mlegoudiLa_prematurite_PIERRE_(Pr_Pladys).pdf), consulté le 06/07/2011
- <sup>12</sup> Barkat A., Kabiri M., Rezki A., Lamdouar Bouazzaoui N., Retard de croissance postnatale du prématuré : étude rétrospective à propos de 80 cas, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* Volume 22, Numéro 1, Février 2009, pages 23-28
- <sup>13</sup> Amri F., Fatnassi R., Negra S, Khammari S, Prise en charge du nouveau né prématuré, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, Volume 21, Numéro 5-6, Aout 2008, Pages 227-231
- <sup>14</sup> Castaigne V., Picone O., Frydman R., Accouchement du prématuré. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique, 2005, 5-035-A-30
- <sup>15</sup> Ancel PY, Treisser A, du Mazaubrun C, Sehili F et le Groupe Epipage. Contexte étiologique de la grande prématurité : résultats de l'étude Epipage. Journées Nationales de Médecine Périnatale. Paris, 2001, pages 146-164.
- <sup>16</sup> Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2001; 15 (Suppl 2): 41-56.
- <sup>17</sup> Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-Spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet*, 2001, 357: 989-94.
- <sup>18</sup> Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998, 339: 313-20.
- <sup>19</sup> Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S214-8.
- <sup>20</sup> Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 63-7.
- <sup>21</sup> Voss HF. Saliva as a fluid for measurement of estriol levels. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S226-31.
- <sup>22</sup> Lumley J. The association between prior spontaneous abortion, prior induced abortion and preterm birth in first singleton births. *Prenat Neonat Med* 1998; 3: 21-4.
- <sup>23</sup> Cabrol D., Magnin G., Diagnostic du travail prématuré, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 30, N° 7-C2, novembre 2001, page 58.
- <sup>24</sup> Pr Subtil D., investigateur principal de l'étude, PREMEVA, Prévenir la Prématurité en dépistant la vaginose bactérienne, [www.premeva.com](http://www.premeva.com), consulté le 30/04/2011

- 
- <sup>25</sup> Kayem G., Goffinet F., Haddad B., Cabrol D.. Menace d'accouchement prématuré. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique, 5-076-A-10, 2006
- <sup>26</sup> Menthonnex E., Menace d'accouchement prématuré. EMC (Elsevier Masson SAS), Médecine d'urgence, 25-070-B-10, 2007
- <sup>27</sup> Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ. *et al.* The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996, 334 : 567-72.
- <sup>28</sup> Coleman MA, McGowan LM, Pattison NS, Mitchell M. Fetal fibronectin detection in preterm labor: evaluation of a prototype bedside dipstick technique and cervical assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179 : 1553-
- <sup>29</sup> Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorigo C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175 : 1146-51.
- <sup>30</sup> Gallot D., Sapin V., Menace d'accouchement prématuré et marqueurs de rupture prématurée des membranes : de la physiopathologie au diagnostic, SPECTRA BIOLOGIE n° 161 • Septembre - Octobre 2007, pages 59-63
- <sup>31</sup> Sagot P., Qu'est ce qu'une « vraie » menace d'accouchement prématuré ?, Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 30, Numéro 7-8, Juillet-Aout 2002, pages 559-561
- <sup>32</sup> Université de Paris 5, MAP et prématurité, 31/07/2006, <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/CAMPUS-GYNECO-OBST/cycle2/poly/4200fra.asp>, consulté le 27/01/2011
- <sup>33</sup> Menthonnex E., Menthonnex P., Transferts *in utero* médicalisés- Critères décisionnels en régulation médicale et modalités de prise en charge des services mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR), Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 32, N° 2 - avril 2003, pages 157-168
- <sup>34</sup> D'Ercole C., Bretelle F., Shojai R., Desbriere R., Boubli L., Tocolyse : indications et contre-indications Quand commencer ? Quand arrêter ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Vol 31, N° SUP 7 - novembre 2002, pages 84-95
- <sup>35</sup> Volumenie J., Tocolytiques : données actuelles, les XXIVème JTA (Journées de Techniques Avancées en Gynécologie et Obstétriques PMA Périnatalogie et Pédiatrie)

- 
- <sup>36</sup> Barjot Ph., Durin L., La tocolyse- Menace d'accouchement prématuré : la tocolyse par anti-inflammatoires non stéroïdiens, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 30, N° 3 - juin 2001, page 231.
- <sup>37</sup> Carbonne B., Tsatsaris V., Menace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utiliser ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 31, N° SUP 7, novembre 2002, pages 94-104.
- <sup>38</sup> Gabriel R., Treisser A., Traitement du travail prématuré, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 30, N° 7-C2 - novembre 2001 pages 319-
- <sup>39</sup> Carbonne B., Rosenblatt J., Actualités en périnatalogie- Prévention des récurrences de prématurité par la progestérone : le retour ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 34, N° SUP1 - février 2005 pages 127-136.
- <sup>40</sup> Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F., Kayem G., Mignon A., Cabrol D., Le sulfate de magnésium en obstétrique : données actuelles *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 33, N° 6-C1 - octobre 2004 pages 510-517.
- <sup>41</sup> Larmon JE, Ross BS, May WL, Dickerson GA, Fisher RG, Morrison JC. Oral nicardipine versus intravenous magnesium sulfate for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181: 1432-7.
- <sup>42</sup> Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, Morgan MA, Berlin JA. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Survey* 1997, 52: 652-8.
- <sup>43</sup> Idama TO, Lindow SW. Magnesium sulfate: a review of clinical pharmacology applied to obstetrics. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105: 260-8.
- <sup>44</sup> Sawdi RJ, Slater DM, Dennes WJ, Sullivan MH, Bennett PR. The roles of the cyclo-oxygenases types one and two in prostaglandin synthesis in human fetal membranes at term. *Placenta* 2000; 21: 54-7.
- <sup>45</sup> Gamissans O, Balasch J. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of preterm labor. In: Preterm birth: causes, prevention and management. Fuchs F, Stubblefield PG (eds). New York 1984, Macmillan. pp 223-248.
- <sup>46</sup> Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, Clyman RI. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: 1496-505.

- 
- <sup>47</sup> Galinier M., Pathak A., Fauvel J.-M., Dérivés nitrés. EMC (Elsevier Masson SAS), Cardiologie, 11-907-A-10, 2001
- <sup>48</sup> Black RS, Lees C, Thompson C, Pickles A, Campbell S. Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 572-6.
- <sup>49</sup> Lees CC, Lojaco A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, White IR, Campbell S. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. GTN Preterm Investigation Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 403-8.
- <sup>50</sup> Le Ray C., Maillard F., Carbonne B., Verspyck E., Cabrol D., Goffinet F. pour le groupe EVAPRIMA, Utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématurée : données observationnelles en population, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 39, Numéro 6, Octobre 2010, Pages 490-497
- <sup>51</sup> Haghigo L, Magnésium Sulfate compared with Nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial, *J Gynecol Obstet* 1999; 66: 297-8
- <sup>52</sup> Tsatsaris V, Carbonne B, Papatsonis D, Goffinet F. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor }, a meta-analysis (letter). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79: 618-9.
- <sup>53</sup> Philippe H., Le Trong A., Pigeau H., Demeure D., Desjars P., Esbelin J, Caroit Y, Winer N., Œdème aigu du poumon lors d'une tocolyse par nicardipine chez une grossesse gémellaire : À propos de trois observations, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 38, numéro 1, février 2009, pages 89-93.
- <sup>54</sup> Chapuis C., Menthonnex E, Debaty G., Koch F., Rancurel E., Menthonnex P, Pons J.-C., Œdème aigu du poumon au décours d'une tocolyse par nicardipine et salbutamol lors d'une menace d'accouchement prématuré sur grossesse gémellaire, *La revue Sage-femme*, Volume 5, N° 1 - 2006, pages 38-41.
- <sup>55</sup> Janower S., Carbonne B., Lejeune V., Apfelbaum D., Boccara F., Cohen A., Œdème pulmonaire aigu lors d'une menace d'accouchement prématuré : rôle de la tocolyse par la nicardipine- À propos de 3 observations, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 34, N° 8 - décembre 2005, pages 807-812
- <sup>56</sup> Goodwin TM, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML. The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 : 913-7.
- <sup>57</sup> Romero R, Sibai BM, Sanchez Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182: 1173-83.

---

<sup>58</sup>The Worldwide Atosiban *versus* Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban *versus* beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001, *108*: 133-42

<sup>59</sup> Akerlund M, Stromberg P, Hauksson A, Andersen LF, Lyndrup J, Trojar I, et al . Inhibition of uterine contractions of premature labour with an oxytocin analogue: result from a pilot study. *Br J Obstet Gynecol* 1987; *94* : 1040-4.

<sup>60</sup> Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF, Albini SM, Salafia CM. Does “idiopathic” preterm labor resulting in preterm birth exist ? *Am J Obstet Gynecol* 1993, *168*: 1480-5.

<sup>61</sup> Steer P, Flint C. ABC of labour care: Preterm labour and premature rupture of membranes. *Br Med J* 1999, *318*: 1059-62.

<sup>62</sup> Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; *181*: 484-90.





3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ..... CARDINAEL Louise .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 27 01 2012 à 17h30 Amphithéâtre ou salle : ..... CURIE .....

**Avis du conseiller de thèse:**

Nom : ..... BRUNET ..... Prénom: ..... Claude .....

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

.....

*Le 29/11/2011*

Date :

Signature:

**Décision de Monsieur le Doyen:**

favorable

défavorable

Le Doyen

*L. DUBREUIL*

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/SF 2010

---

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2011/2012

**Cardinael  
Louise**

### **Menace d'accouchement prématuré et traitements tocolytiques**

#### **Mots-clés :**

Menace, accouchement prématuré, grossesse, prématurité, nouveau-né, prématuré, traitements tocolytiques, tocolyse, maternité

---

**Résumé :** La menace d'accouchement prématuré est une situation clinique fréquente, rencontrée quotidiennement en obstétrique, pour laquelle une prise en charge optimale doit permettre d'éviter des complications graves pour la mère et le fœtus.

Elle survient entre 22 et 37 semaines d'aménorrhées, caractérisée par des contractions utérines régulières et douloureuses, associées à des modifications du col. Cette situation aboutirait à l'accouchement prématuré en l'absence d'intervention médicale.

La prématurité est une cause importante de mortalité et de morbidité néonatale. Des risques d'handicaps neurologiques et du développement peuvent survenir. Une naissance avant terme peut constituer un traumatisme psychique important.

L'étiologie de la menace d'accouchement prématuré est multifactorielle et pas toujours bien identifiée.

Le pourcentage de naissances prématurées est de 7%, et reste stable depuis plusieurs années. Étant donné l'augmentation du nombre de grossesses multiples et l'âge moyen lors de la grossesse, le risque d'accouchement avant terme pourrait ne pas diminuer dans les prochaines années.

La mise en place de réseaux pour améliorer la prise en charge de ces menaces d'accouchements prématurés est primordial, ainsi que le transfert dans une maternité adaptée à l'âge gestationnel du nouveau-né.

---

#### **Membres du jury :**

**Président :** Mr Claude Brunet, Professeur de Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseur(s) :** Mr Nicolas Kambia, Maître de Conférences en Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme Claude Bouton, Pharmacien Titulaire d'Officine, Pharmacie Bouton, Armentières.