

La pratique de la tocolyse en Tunisie à l'épreuve des preuves

N. Ben Zineb
Service de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital de l'Ariana

La prématurité

- Problème de santé publique : c'est la principale cause de mortalité et de morbidité périnatales
- Les accouchements prématurés représentent entre 7 et 10 % des naissances selon plusieurs enquêtes hospitalières tunisiennes
- Ce chiffre n'a pas changé depuis deux décennies

Principale approche thérapeutique : la tocolyse

- Principe : faire cesser les contractions éviterait un accouchement prématuré
- En pratique, ce traitement symptomatique
 - N'est pas toujours indiqué
 - En raison d'un diagnostic imprécis
 - En raison de la cause même du travail prématuré : infection par exemple
 - En raison de l'âge gestationnel
 - N'est pas toujours possible
 - Contre-indication aux produits

Méthodologie

- Interrogatoire sur la pratique de la tocolyse dans différentes maternités universitaires tunisiennes (10 / 16)
- Revue des recommandations fournies par la littérature en ne retenant que celles relevant du plus haut niveau de preuve scientifique c'est à dire les preuves obtenues par au moins un essai clinique randomisé correctement mené

- Concepts actuels de la tocolyse :
 - Comment reconnaître une vraie MAP ?
 - Faut-il tocolyser après 34 SA ?
 - La tocolyse d'entretien est-elle justifiée ?
 - La tocolyse préventive est-elle efficace ?

- « Le meilleur tocolytique »

Comment reconnaître une MAP vraie ?

- Arguments cliniques → imprécis
- Recours aux examens complémentaires :
 - Mesure échographique de la longueur du col utérin
 - Marqueurs biologiques dont un est validé : mesure de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales
- Les Scores de gravité : intérêt pour le pronostic, peu pratiques

- Tunisie :
 - Mesure échographique du col : 2 / 10
 - Score de gravité : 2 / 10

- Il est probable que de fausses menaces d'accouchement prématuré sont traitées, ce qui incite à ne retenir pour la tocolyse que les femmes présentant des contractions utérines douloureuses avec obligatoirement des modifications cervicales ou au moins un col court à l'échographie (< 25 mm).

Faut-il tocolyser après 34 SA ?

- Tunisie, Traitement des MAP jusqu'à 36-37 SA : 7 / 10
- Fox MD et al. - *J Perinatol* 1993; 13 : 349-53
Essai randomisé, 101 patientes enceintes entre 34 et 37 SA, MgSO₄4H versus Abstemion :
Morbidity néonatale inchangée

P. Rozenberg - *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 : 221-230

- Survie néonatale :
17 % à 24 SA - 51 % à 26 SA - 95 % à 32 SA.
- L'incidence des entérocolites nécrosantes, de la persistance du canal artériel, des hémorragies intra ventriculaires, des détresses respiratoires, et des sepsis diminuent considérablement après 32 SA et sont virtuellement nulles au-delà de 34 SA.

Les données actuelles de la littérature montrent qu'une tocolyse entreprise après 34 SA ne se justifie pas si l'on tient compte du coût, des risques maternels et des bénéfices foetaux.

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

Faut-il continuer la tocolyse après la résolution de l'épisode aigu ?

- Traitement d'entretien : pratique courante dans notre milieu dans le but de réduire le risque de récurrence : 8 / 10
- Méta-analyses :
 - Macones GA et al. - *Obstet Gynecol* 1995; 85 : 313-7
 - Sanchez-Ramos L et al. - *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 : 484-90
- Absence de bénéfice du maintien d'une tocolyse par β -+ sur le taux des récurrences du travail prématuré et de l'accouchement prématuré.

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

• Essais randomisés :

- Rust DA et al. - *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 : 838-42
Terbutaline orale vs placebo, 205 patientes.
- Lewis R et al. - *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 : 834-7
Terbutaline orale vs placebo, 203 patientes.
- Parilla BV et al. - *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 : 965-9
Terbutaline orale vs abstinence, 55 patientes.
- Wenstrom KD et al. - *Am J Perinatol* 1997; 14 : 87-91
Terbutaline SC vs placebo, 42 patientes.
- Guinn DA et al. - *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 : 874-8
Terbutaline SC vs placebo, 52 patientes.
- Carr DB et al. - *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 : 822-7
Nifedipine vs abstinence, 74 patientes.
- Absence de réduction des taux de récurrences de travail prématuré, et des accouchements avant 37 SA.
- Absence d'amélioration du pronostic périnatal.

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

Au total :

- Il n'y a actuellement pas de preuve d'un bénéfice maternel ou foetal d'un traitement d'entretien après résolution de l'épisode aigu de travail prématuré.
- En plus de la majoration du coût du traitement, l'exposition chronique aux agents tocolytiques pourrait avoir des effets délétères sur le foetus, ainsi que des effets secondaires maternels.

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

La tocolyse préventive est-elle efficace ?

- Dans le cadre de la prévention de la MAP, l'efficacité des tocolytiques n'est pas démontrée.
- La véritable prévention est celle des facteurs pouvant induire une MAP, qu'ils soient médicaux (infections, grossesses multiples...), socio-économiques ou comportementaux. Mais ces facteurs ne sont retrouvés que dans près de 50% des cas

P. Mares et al. - *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 : 3229-32

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

Quel produit tocolytique prescrire ?

En Tunisie : les MAP sont traitées par les β -mimétiques en première intention par toutes les équipes (10 / 10).

Les inhibiteurs calciques sont très peu prescrits (2 / 10)

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

β -mimétiques

Nombreux effets secondaires :

- Chez le foetus : tachycardie sans gravité
- Chez la mère :
 - tachycardie, palpitations, tremblements, troubles digestifs, céphalées, dyspnée, douleurs thoraciques, hyperglycémie, hypokaliémie : fréquents
 - Accidents graves possibles : OAP (surtout en cas de grossesse multiple), infarctus du myocarde, décès

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

Inhibiteurs calciques

- Molécules les plus étudiées en obstétrique : dihydropyridines : nifédipine (Adalate®) et nifédipine (Loxen®)
- Action relaxante sur les fibres musculaires lisses, Effet vasodilatateur artériel, surtout chez les patientes hypertendues
- L'administration des dihydropyridines chez des sujets normotendus à volémie normale, ne modifie pas la pression artérielle de façon significative
Smith et al. - *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107 : 299-307

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

- L'efficacité tocolytique de la nifédipine a été démontrée par plusieurs essais randomisés. Les résultats ont été repris dans plusieurs méta-analyses :
 - Ray J - *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1998; 20 : 259-60
 - Oei SG et al. - *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78 : 783-8
- Efficacité comparable à celle des β -mimétiques
- Meilleure tolérance

Nabil Ben Zouch

La tocolyse à l'épisode des pressions

- Tsatsaris V et al. - Obstet Gynecol 2001; 97 : 840-7*
- Méta-analyse :**
- Diminution de la morbidité néonatale avec réduction des maladies des membranes hyalines et des transferts en réanimation néonatale
 - Aucune interruption n'a été à déplorer à cause d'une hypotension
 - Le principal effet secondaire est la survenue fréquente de céphalées en début de traitement

- La nicardipine IV versus salbutamol :**
- efficacité similaire
 - Réduction significative des effets secondaires maternels avec la nicardipine

Jannet D et al. - Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 73 : 11-6

Au total, les inhibiteurs calciques sont d'ores et déjà largement employés en obstétrique hors de toute AMM.

A efficacité égale, ils auraient moins d'effets secondaires que les β -mimétiques et seraient pourvus d'un bénéfice néonatal.

Ces données permettent d'envisager leur utilisation en première intention et non seulement comme alternative aux β -mimétiques.

AINS

- Utilisation des AINS depuis une trentaine d'années
Lewis RB et al. - Lancet 1973; 2 : 1159-61
- Depuis, efficacité dans la MAP prouvée par nombreuses études randomisées :
- *Morales WJ et al. - Obstet Gynecol 1989; 74 : 567-72*
- *Besinger R et al. - Am J Obstet Gynecol 1991; 164 : 981-6*
- En Tunisie : prescrit par 5 / 10

- Effets secondaires des AINS :
 - Maternels
 - Mineurs : nausées et vomissements, diarrhée, céphalée, rash cutané
 - ou plus sévères : ulcère gastro-duodénal, thrombopénie, saignements diffus, réactions allergiques parfois extrêmement sévères.
 - Foetus spécifiques :
 - Oligoamnios
 - Entérocolite ulcéro-nécrosante
 - Fermeture prématurée du canal artériel.

- Oligo-amnios :
Depuis la présentation Princeps de Cabrol en 1983, l'Indométacine est le traitement de choix pour une menace d'accouchement prématuré s'accompagnant d'un hydramnios.
Cabrol D et al. - Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 66 : 11-5
- L'entéro-colite ulcéro-nécrosante :
Rapportée par certaines études :
 - *Norton ME et al. - N Engl J Med 1993; 329 : 1602-7*
 - *Major CA et al. - Am J Obstet Gynecol 1994; 170 : 102-6*

Fermeture prématurée du canal artériel :
complication majeure d'une tocolyse par AINS

- Plus de 50 % des enfants exposés in utero développent cette pathologie.
Moise Jr KJ et al. - N Engl J Med 1988; 319 : 327-31
- Augmentation du risque de constriction parallèle à l'âge gestationnel
Ertzen M et al. - Am J Obstet Gynecol 1991; 164 : 141-6
- Effet délétère de l'association de corticostéroïdes
- *Vermillion ST et al. - Am J Obstet Gynecol 1999; 181 : 1083-6*
- *Levy R et al. - Am J Perinat 1999; 16 : 379-83*

- Au total : L'indométacine reste prescrite dans notre milieu lorsque les β -mimétiques sont contre-indiqués ou mal tolérés.
Au vu des effets adverses des anti-inflammatoires non stéroïdiens, il convient d'en restreindre l'indication à la menace d'accouchement prématuré s'accompagnant d'un hydramnios et n'excédant pas 32 SA, sous couvert d'une surveillance par échographie et doppler.
- Anti-Cox 2 (Sulindac, Nimésulide) en cours d'évaluation

Antagonistes de l'ocytocine

- Atosiban (Tractocile®) : AMM en France, 2000
- Nombreux essais randomisés :
 - Efficacité similaire aux β -
 - pas plus d'effets secondaires que le placebo
Romero R et al. - Am J Obstet Gynecol 2000; 182 : 1173-83
Valenzuela GJ et al. - Am J Obstet Gynecol 2000; 182 : 1184-90
Moutquin JM et al. - Am J Obstet Gynecol 2000; 182 : 1191-9
- Traitement de choix, actuellement non disponibles en Tunisie. Leur prix relativement élevé pourrait en limiter la diffusion dans notre pays.

Autres tocolytiques

- Prescrits en Tunisie
 - Sulfate de Magnésium : 7 / 10
 - Progestatifs : 6 / 10 ; T1 – T2
- Innocuité aux posologies usuelles largement admise,
 - Sulfate de Magnésium (toxicité musculaire)
 - Progestatifs (cholestase, cytolyse)
- Absence de supériorité par rapport au placebo en terme d'accouchement prématuré dans la plupart des essais.

Nabil Ben-Chaab

La médecine à l'épreuve des preuves

Conclusion

En dépit de la large utilisation des agents tocolytiques, l'incidence de la prématurité spontanée a peu changé depuis 2 ou 3 décennies.

La réduction de la mortalité périnatale durant les 20 dernières années est due principalement aux progrès de la prise en charge néonatale, bien plus qu'au traitement du travail prématuré.

Nabil Ben-Chaab

La médecine à l'épreuve des preuves

A l'ère de la « médecine basée sur les évidences », on peut considérer que :

- Dans le cadre de la prévention de la MAP, l'efficacité des tocolytiques n'est pas démontrée. La véritable prévention est celle des facteurs pouvant induire une MAP.
- En cas de MAP : une tocolyse entreprise après 34 SA ne se justifie pas si l'on tient compte du coût, des risques maternels et des bénéfices fœtaux.
- Par ailleurs, il n'y a actuellement aucune preuve de l'efficacité d'un traitement d'entretien après résolution de l'épisode aigu de travail prématuré.

Nabil Ben-Chaab

La médecine à l'épreuve des preuves

- La littérature médicale recommande unanimement de limiter à 48 heures la durée du traitement tocolytique.
- En fait, l'intérêt de la tocolyse de nos jours n'est plus d'éviter un accouchement prématuré mais de retarder l'accouchement afin d'améliorer le pronostic néonatal par l'administration de corticoïdes et l'organisation d'un transfert in utero.
- Dans cette perspective, les molécules dont les effets secondaires sont les moins importants sont les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'ocytocine.

Nabil Ben-Chaab

La médecine à l'épreuve des preuves

Écarts entre notre pratique et les recommandations de la littérature.

La pratique a-t-elle des raisons que la raison ne connaît pas ?

Nabil Ben-Chaab

La médecine à l'épreuve des preuves