

Étude descriptive du devenir des menaces d'accouchement prématuré après tocolyse au CHU de Grenoble

Dany Rulence

▶ **To cite this version:**

Dany Rulence. Étude descriptive du devenir des menaces d'accouchement prématuré après tocolyse au CHU de Grenoble. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01025913

HAL Id: dumas-01025913

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01025913

Submitted on 18 Jul 2014

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

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



SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

Université
Joseph Fourier
GRENOBLE
MEDECINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

U.F.R DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MAIEUTIQUE

Etude descriptive du devenir des menaces d'accouchement prématuré après tocolyse au CHU de Grenoble.

Mémoire soutenu le : 17 juin 2014

Par Dany RULENCE

Née le 13 Janvier 1990

En vue de l'obtention du diplôme d'état de Sage-Femme

2014

Remerciements

Je remercie les membres du Jury :

Mme le Pr Pascale HOFFMANN, PU PH en Gynécologie Obstétrique au CHU de Grenoble, Présidente du jury ;

Mme le Dr Clémentine VIDAL, Assistante chef de clinique en Gynécologie Obstétrique au CHU de Grenoble et directrice de ce mémoire ;

Mme Chantal SEGUIN, Directrice de l'Ecole de Sages-Femmes de Grenoble, Département de Maieutique, UFR de médecine ;

Mme Marie FICHTER, Sage-femme au CHU de Grenoble ;

Mme Claire BAUDON, Sage-femme Enseignante à l'Ecole de Sages-Femmes de Grenoble et guidante de ce mémoire.

Je remercie plus particulièrement :

Mme le Dr Clémentine VIDAL, Directrice de ce mémoire,

Pour son investissement, son écoute et ses conseils dès le début de ce projet.

Mme Claire BAUDON, Guidante de ce mémoire,

Pour son soutien et sa disponibilité lors de l'élaboration de ce mémoire.

Nicolas,

Pour son soutien sans faille et sa patience.

Ma mère, mes beaux-parents, ma famille, mes amis

Pour leur présence, leurs encouragements et leur écoute.

Table des matières

Abréviations 1

Introduction 2

Matériels et méthodes 4

1. Caractéristiques générales de l'étude 4
2. Population 4
   - *a.* ***Inclusion*** 4
   - ***b. Exclusions*** 4
   - ***c. Exclusions pour objectif secondaire*** 5
3. Recueil des données 5
4. Variables recueillies 5
5. Définition des variables 6
   - ***a. Caractéristiques générales de la population*** 6
   - ***b. Facteurs de risque de MAP*** 6
   - ***c. Caractéristiques de l'hospitalisation*** 7
6. Analyse statistique 7
7. Critères de jugement 7

Résultats 9

1. Diagramme d'inclusion 9
2. Population 10
3. Objectif principal 13
4. Objectifs secondaires 14
   - *a.* ***Prévalence d'échecs selon le traitement de 1ère intention*** 14
   - ***b. Prévalence des échecs de tocolyse selon l'âge gestationnel*** 15
   - ***c. Devenir à plus long terme des patientes ayant présenté une MAP.*** 16

Discussion 17

1. Cohérence interne de l'étude 17
   - *a.* ***Concernant le type d'étude*** 17
   - ***b. Concernant la population*** 17
2. Objectif principal 18
3. Objectifs secondaires 19

a. ***Comparaison de la prévalence des échecs en fonction du traitement de 1ère intention*** 19
b. ***Prévalence des échecs selon l'âge gestationnel*** 20
4. Quel avenir pour la tocolyse au CHU de Grenoble ? 21
a. ***Problème de l'utilisation hors AMM de la nifédipine vs coût de l'atosiban*** 21
b. ***Alternatives***..... 22
Conclusion 23
Références bibliographiques 25
Annexe..... 28

Abréviations

MAP : menace d'accouchement prématuré.

SA : semaine d'aménorrhée.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.

HCE : Hôpital Couple Enfant.

GHR : Grossesse à Haut Risque.

IMG : interruption médicale de grossesse.

DMO : dossier medical et obstétrical.

AP : accouchement prematuré.

TIU : transfert in utero.

RPM : rupture prématurée des membranes.

FCT : fausse couche tardive.

AMP: assistance médicale à la procreation

Introduction

La menace d'accouchement prématuré (MAP) est définie comme l'apparition de contractions utérines régulières et douloureuses associées à des modifications cervicales entre 22 et 36 semaines d'aménorrhées (SA) révolues [1]. C'est une complication fréquente de la grossesse puisqu'en 2010, elle représentait 8.8% des pathologies de la grossesse en France et au total 6.5% des femmes ont nécessité une hospitalisation pour MAP [2]. Au CHU de Grenoble, elle représente environ 200 grossesses par an. Lorsqu'elle n'est pas prise en charge, l'évolution spontanée de la MAP est l'accouchement dans 15 à 50% des cas. De plus, selon l'étude EVAPRIMA de 2005, 42% des femmes qui ont eu une hospitalisation pour MAP pendant leur grossesse accouchent avant 37 SA [3].

La complication principale de la MAP est donc la prématurité qui est estimée en France en 2010 à environ 6.6% des naissances [2]. Ceci en fait un problème de santé publique dans la mesure où la prématurité est associée à une mortalité néonatale estimée à 41 pour 1000 naissances vivantes pour les enfants nés entre 24 et 36 SA ainsi qu'à une importante morbidité néonatale puisqu'elle peut s'accompagner de complications pulmonaires, infectieuses, neurologiques, ophtalmologiques… [1].

La prise en charge de la MAP à membranes intactes est basée sur le repos, ainsi que sur l'utilisation de traitements tocolytiques dans la phase aiguë. Ces traitements ont pour objectif de retarder l'accouchement d'au moins 48 heures afin de permettre l'administration d'une corticothérapie à visée de maturation pulmonaire et le transfert de la patiente vers une maternité de niveau adapté au terme de la grossesse.

En ce qui concerne la tocolyse, les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) de 2002 préconisent l'utilisation de 3 classes de tocolytiques en 1ère intention : les bêtamimétiques, les inhibiteurs calciques et l'antagoniste de l'ocytocine. Le collège précise cependant que le choix du tocolytique est laissé à l'appréciation du prescripteur [4]. A Grenoble, jusqu'en 2013, le protocole de tocolyse des

MAP préconisait comme tocolytique de 1ère intention un inhibiteur calcique, la nifédipine (Adalate®) et en 2ème intention un antagoniste de l'ocytocine, l'atosiban (Tractocile®).

Chacune des 3 classes de tocolytiques recommandée par le CNGOF présente une efficacité similaire [5 ; 6 ; 7 ; 8]. Les bêtamimétiques posent le problème d'un taux élevé d'effets indésirables maternels et fœtaux graves, les inhibiteurs calciques celui de leur utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre des MAP et les antagonistes de l'ocytocine celui d'un coût très élevé (450 euros la cure de 48 heures).

L'objectif principal de l'étude est d'estimer la prévalence des MAP qui échappent à la tocolyse à 48 heures et à 7 jours à l'Hôpital Couple-Enfant (HCE) de Grenoble.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- Estimer et comparer la prévalence des MAP qui échappent à la tocolyse en fonction du traitement de 1ère intention dont a bénéficié la patiente ;
- Estimer la prévalence des échecs de tocolyse en fonction du terme d'apparition de la MAP ;
- Décrire le devenir à plus long terme des MAP donc estimer la prévalence des récidives et des accouchements prématurés (AP) après un ou plusieurs épisodes de MAP pendant la grossesse.

Matériels et méthodes

1. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, de prévalence. Elle a été menée dans les services de Grossesse à Haut Risque (GHR) et de salle d'accouchement de la maternité de l'HCE du CHU de Grenoble du 1er janvier au 31 décembre 2012.

2. Population

a. *Inclusion*

Les patientes éligibles étaient celles hospitalisées pour MAP dans les services de GHR et salle d'accouchement dont le terme à l'admission était compris entre 24 et 33 SA révolues, et ayant bénéficié d'un traitement tocolytique par nifédipine et /ou atosiban.

Ont donc été inclues, les patientes présentant une MAP « avérée », c'est-à-dire présentant des contractions utérines et une modification cervicale (un col cliniquement ouvert à l'orifice interne ou dont la longueur mesurée à l'échographie était diminuée).

b. *Exclusions*

Les patientes présentant une rupture prématurée des membranes (RPM) à l'admission ou dans les 7 jours suivant l'administration du traitement tocolytique, les grossesses multiples et les grossesses dont l'issue était une interruption médicale de grossesse (IMG) ont été exclues.

De même, nous avons exclu les patientes qui présentaient un col fermé au toucher vaginal (TV) à l'entrée et dont la mesure de la longueur du col à l'échographie endovaginale (EEV) donnait une valeur supérieure à 30 mm. Lorsque la mesure de la longueur cervicale était faite bien que le col soit ouvert, nous avons inclus les patientes même si la valeur seuil était dépassée.

c. *Exclusions pour objectif secondaire*

Pour le calcul de la prévalence des accouchements prématurés et des récidives, nous avons exclu les patientes pour lesquelles nous n'avions pas les données de la fin de grossesse et de l'accouchement. Cela concerne principalement les transferts in utero (TIU) qui, après stabilisation, retournent dans leur maternité d'origine.

3. Recueil des données

Les informations ont été recueillies de manière rétrospective à partir du Dossier Médical et Obstétrical (DMO) informatisé sur le serveur CristalLink.

Les dossiers ont été recrutés de 2 façons :

- à partir des patientes hospitalisées en GHR et ayant pour diagnostic principal ou associé la MAP, renseigné dans la fiche « hospitalisation » du DMO.
- à partir de tous les accouchements prématurés de la période concernée pour les patientes dont la MAP n'a pas pu être stabilisée.

4. Variables recueillies

Les variables recueillies étaient :

- Le terme de l'accouchement ;
- Les traitements tocolytiques reçus
    - En 1ère intention qui permettait de définir nos 2 groupes de patientes à comparer pour l'objectif secondaire ;
    - En 2ème intention ;
- La présence ou non de récidives pendant la grossesse (c'est-à-dire les femmes qui ont été hospitalisées une 2ème fois et ont bénéficié d'une autre tocolyse pendant la même grossesse) ;
- Les caractéristiques générales de la population ;
- Les caractéristiques de l'hospitalisation ;
- Les facteurs de risque identifiés de MAP.

Le groupe G1 définissait les patientes ayant reçu de la nifédipine en 1ère intention.
Le groupe G2 définissait les patientes ayant reçu de l'atosiban en 1ère intention.

5. Définition des variables

Les variables concernant les caractéristiques générales à l'inclusion de la population et les facteurs de risque de MAP ont été recueillies afin de vérifier que les 2 groupes de patientes étaient comparables pour l'objectif secondaire.

Les variables concernant les caractéristiques de l'hospitalisation ont été recueillis afin de décrire le contexte de prise en charge de la MAP.

a. Caractéristiques générales de la population

Les variables recueillies étaient :

- L'âge ;
- La parité/la gestité ;
- L'IMC ;
- La catégorie socio-professionnelle (CSP).

b. Facteurs de risque de MAP

Les facteurs de risque recueillis étaient :

- Âge < 18 ans, ou >35 ans ;
- IMC <18 kg/m² ;
- Taille <1,50 m ;
- Poids avant la grossesse <45 kg ;
- Addictions : tabac, toxicomanie ;
- Précarité ;
- Pathologie chronique ;
- Antécédents obstétricaux et gynécologiques : multiparité >3, AP, nombre de curetage >3, fausse couche tardive (FCT), MAP, malformations ou chirurgies utérines et/ou cervicales ;
- Concernant cette grossesse : grossesse obtenue par technique d'assistance médicale à la procréation (AMP), pathologie associée ou placenta bas inséré (PBI).

c. *Caractéristiques de l'hospitalisation*

Les variables recueillies étaient :

- TIU ;
- Le terme à l'admission ;
- Le TV et/ou la longueur cervicale à l'entrée ;
- Les étiologies retrouvées de la MAP ;
- Les récidives.

En ce qui concerne la longueur cervicale mesurée par l'échographie endovaginale, nous avons choisi d'utiliser le seuil de 30 mm dans la mesure où la littérature retrouve les seuils de longueur cervicale les plus discriminants entre 20 mm (valeur la plus spécifique) et 30 mm (valeur la plus sensible), et que la plupart des auteurs estiment qu'il faut privilégier la sensibilité compte tenu des risques liés à l'accouchement prématuré [10].

6. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage.
Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type.

Les caractéristiques à l'inclusion ont été comparées entre les 2 groupes à l'aide du test du chi², remplacé par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5, pour les variables qualitatives et par le test t de Student pour les variables quantitatives.

Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview.

7. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre d'accouchement prématuré à 48 heures et à 7 jours après le début de la mise en place de la tocolyse.

Les critères de jugement secondaires étaient : le nombre d'accouchement dans les 48 heures et dans les 7 jours dans chacun des groupes définis par le traitement de 1ère intention, le nombre d'échecs de tocolyse en fonction du degré de prématurité (extrême prématurité de 24 SA à 27 SA révolues, grande prématurité de 28 SA à 31 SA révolues et prématurité simple de 32 SA à 33 SA révolues) et le nombre d'accouchement prématuré et les récidives après une hospitalisation pour MAP en cours de grossesse.

Résultats

1. Diagramme d'inclusion

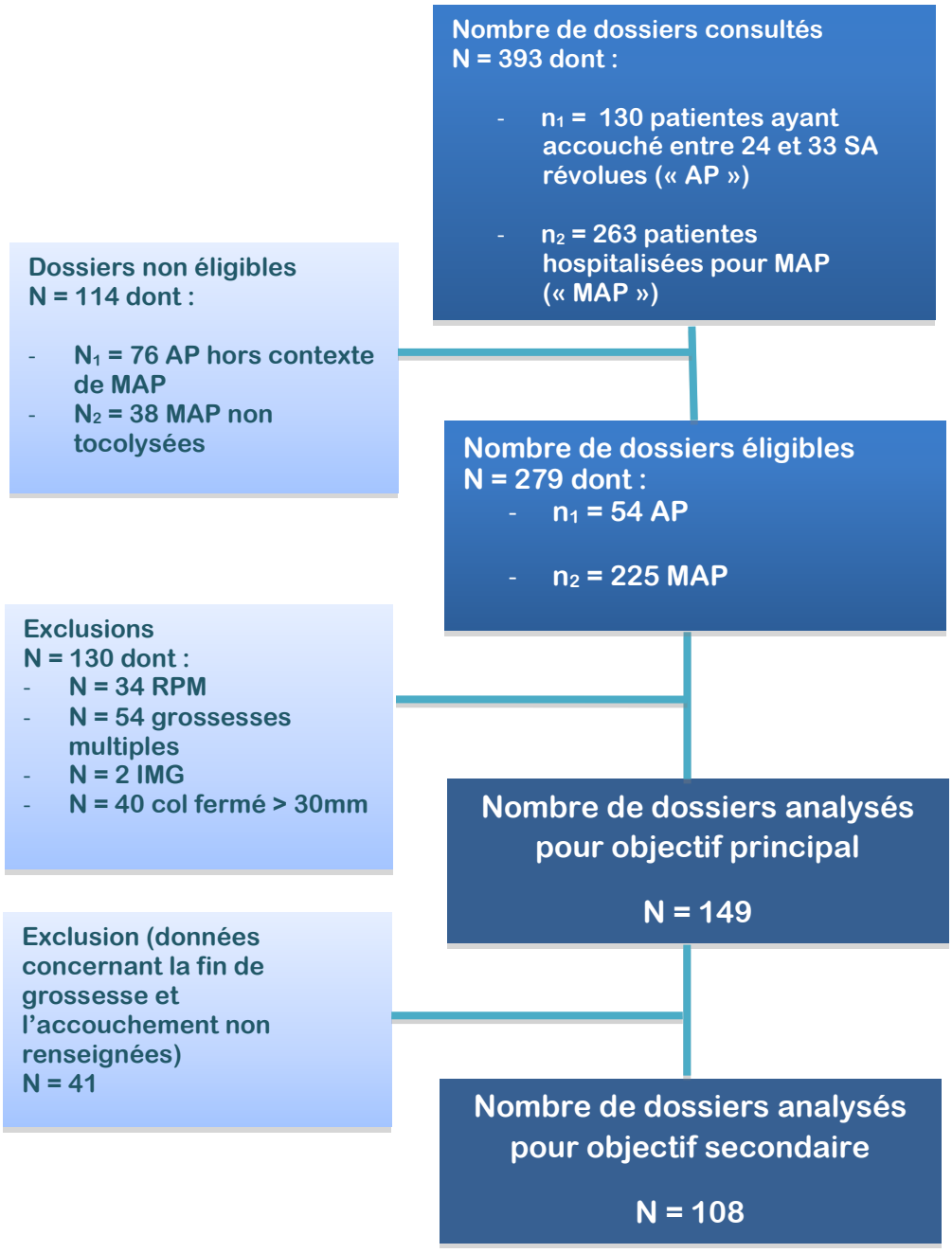


Figure 1: Diagramme d'inclusion

Au total, 393 dossiers ont été étudiés sur la période du 1er janvier au 31 décembre 2012 ; 114 dossiers étaient non éligibles (MAP sans tocolyse et accouchements prématurés hors contexte de MAP), 130 ont été exclus. Au total, 149 dossiers ont été inclus et analysés pour l'objectif principal et 108 pour la description du devenir à plus long terme [Figure 1].

2. Population

Le tocolytique de 1ère intention utilisé définissait les 2 groupes pour l'objectif secondaire :

La nifédipine a été prescrite chez 69.1% (n = 103) des patientes et l'atosiban chez 30.9% (n = 46) des patientes. [Figure 2]

Lorsque l'atosiban était prescrit en 1ère intention, la raison était :

- Le transfert in utero (TIU) dans 71.7% (n = 33) des cas ;
- Un choix du praticien dans 26.1% (n = 12) des cas ;
- Une contre-indication à l'utilisation de la nifédipine pour 1 cas.

Une tocolyse de 2ème intention a été nécessaire pour 29.5% (n = 44) des patientes.

Parmi les patientes ayant nécessité une tocolyse de 2ème intention, les indications étaient :

- Présence d'effets indésirables pour 9.1% (n = 4) des patientes,
- Une tocolyse insuffisante pour 26.8% (n = 40) des patientes :
    - Echec du 1er traitement (changement de tocolytique pendant les 48 premières heures) pour 65.9% (n = 29) d'entre elles
    - Récidive des contractions après l'arrêt de la 1ère cure (dans les 48 heures à 7 jours suivant l'admission) pour 25.0% (n = 11) d'entre elles.

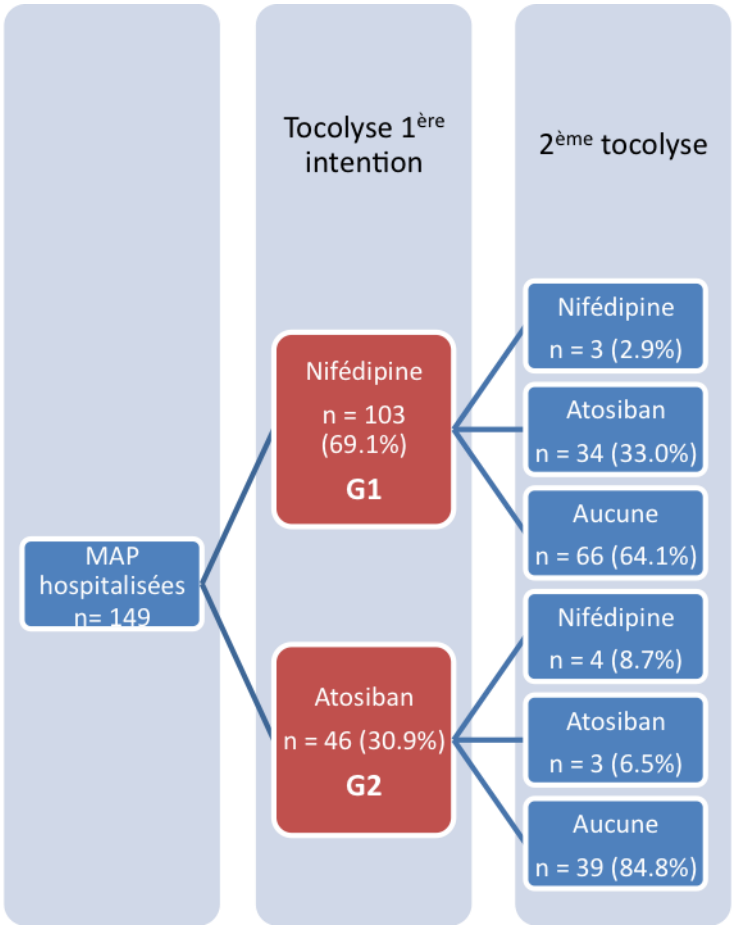


Figure 2 : Répartition de l'échantillon en 2 groupes

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'âge, la parité, la gestité, l'IMC et la catégorie socio-professionnelle entre les 2 groupes de patientes [Tableau I].

	Population *N = 149*	*G1* *n1 = 103*	*G2* *n2 = 46*	*p-value*
Age, m (e.t) en années	29 (16.9)	30 (20)	28 (5)	0.81
Parité				0.19
- *Nullipares, n (%)*	80 (53.7%)	59 (57.3%)	21 (45.7%)	
- *Multipares, n (%)*	69 (46.3%)	44 (42.7%)	25 (54.4%)	
Gestité				0.08
- *Primigestes, n (%)*	54 (36.2%)	42 (40.8%)	12 (26.1%)	
- *Multigestes, n (%)*	95 (63.8%)	61 (59.2%)	34 (73.9%)	
*IMC, m (e.t) en kg.cm²**	22.65 (4.75)	22.58 (4.55)	22.82 (5.24)	0.27
*Catégories socio-professionnelles (CSP)**				0.32
- *Cols bleus/sans profession*	90 (63.4%)	66 (66.0%)	24 (57.1%)	
- *Cols blancs*	52 (36.6%)	34 (34.0%)	18 (42.9%)	

Tableau I: Caractéristiques des patientes à l'inclusion

** Les données n'étaient pas renseignées pour un nombre n de dossiers : IMC (n = 5), CSP (n = 7).*

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les facteurs de risque connus de MAP [Annexe 1].

Notre population était composée pour 33.6% (n = 50) de TIU.

Concernant les caractéristiques de l'hospitalisation, nous avions une différence statistiquement significative pour le terme moyen de prise en charge dans chacun des groupes. En effet, les patientes du groupe G1 était en moyenne à 30 SA et 2 jours tandis que celles du groupe G2 étaient en moyenne à 28 SA et 5 jours [Tableau II].

	Population N = 149	*G1 n1 = 103*	*G2 n2 = 46*	*p-value*
Terme d'hospitalisation, m (e.t)	29.8 (2.6)	30.2 (2.5)	28.8 (2.6)	0.002
*Col raccourci (TV), n (%)**	86 (6.0%)	59 (58.5%)	27 (67.5%)	0.32
*Col ouvert (TV), n (%)**	87 (61.7%)	57 (57.0%)	30 (73.2%)	0.07
Longueur mesurée du col (EEV) en mm, m (e.t)	19.20 (6.55)	19.58 (6.71)	18.12 (6.06)	1.01
Etiologie non retrouvée	106 (71.1%)	73 (70.9%)	33 (71.7%)	>0.99

Tableau II: Caractéristiques de l'hospitalisation

** Les données n'étaient pas renseignées pour un nombre n de dossiers : ouverture du col (n = 8), longueur de col au TV (n = 8)*

3. Objectif principal

Cette étude a mis en évidence dans notre échantillon de patientes (n = 149) une prévalence des échecs à 48 heures de **8.05%** (n = 12) et une prévalence des échecs entre 2 et 7 jours de 2.01% (n = 3). [Figure3]

Ce qui nous donne une prévalence d'échec globale à 7 jours de **10.07%** (n = 15).

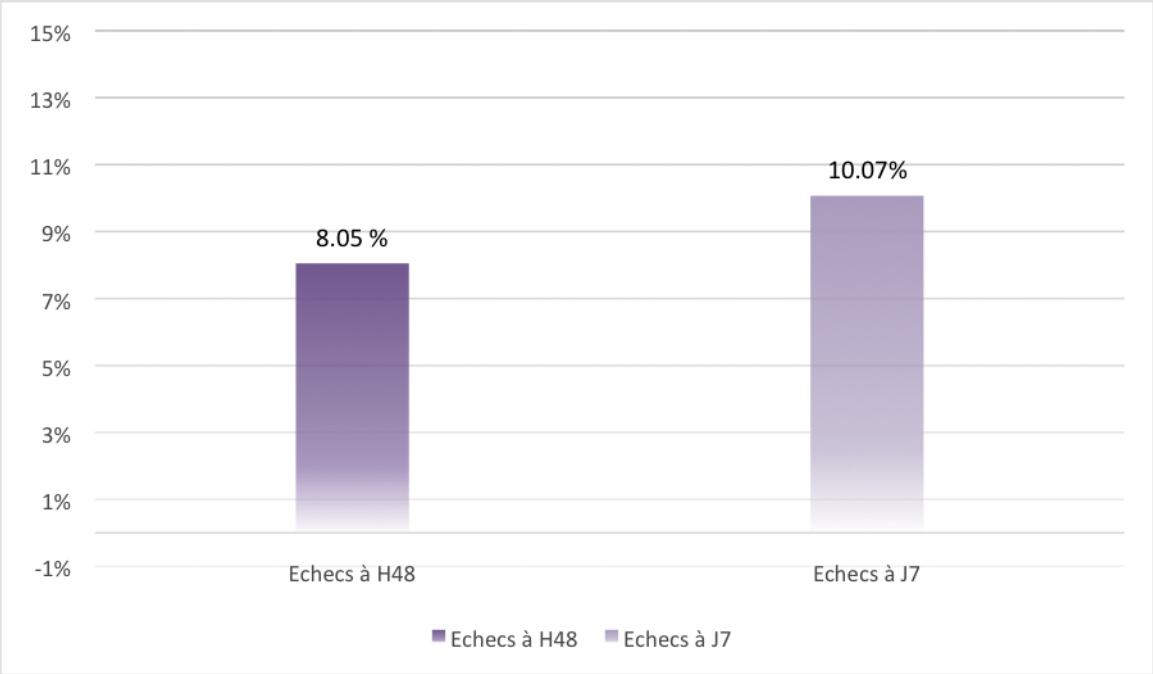


Figure 3 : Prévalence des échecs de tocolyse à 48 heures et à 7 jours

Parmi les échecs, 11 patientes (73.3%) n'ont pas pu bénéficier d'une tocolyse de 2ème intention, 4 patientes (26.7%) ont bénéficié d'une tocolyse de 2ème intention toutes par atosiban.

4. Objectifs secondaires

a. *Prévalence d'échecs selon le traitement de 1ère intention*

A 48 heures, on a une différence statistiquement significative entre le nombre d'accouchement dans le groupe G1 : 2.9% (n = 3) par rapport au groupe G2 : 19.6% (n = 9) (p-value = 0.0014).

De-même, entre 2 et 7 jours, aucune patiente n'a accouché dans le groupe G1, alors que n = 3 (8.1%) patientes ont échappé à la tocolyse dans le groupe G2. Cette différence est statistiquement significative (p-value = 0.02). [Figure 4]

La prévalence des échecs de tocolyse à 7 jours est de 2.91% (n=3) dans le groupe G1 et de 26.08% (n=12) dans le groupe G2. Cette différence est statistiquement significative (p-value <0.001).

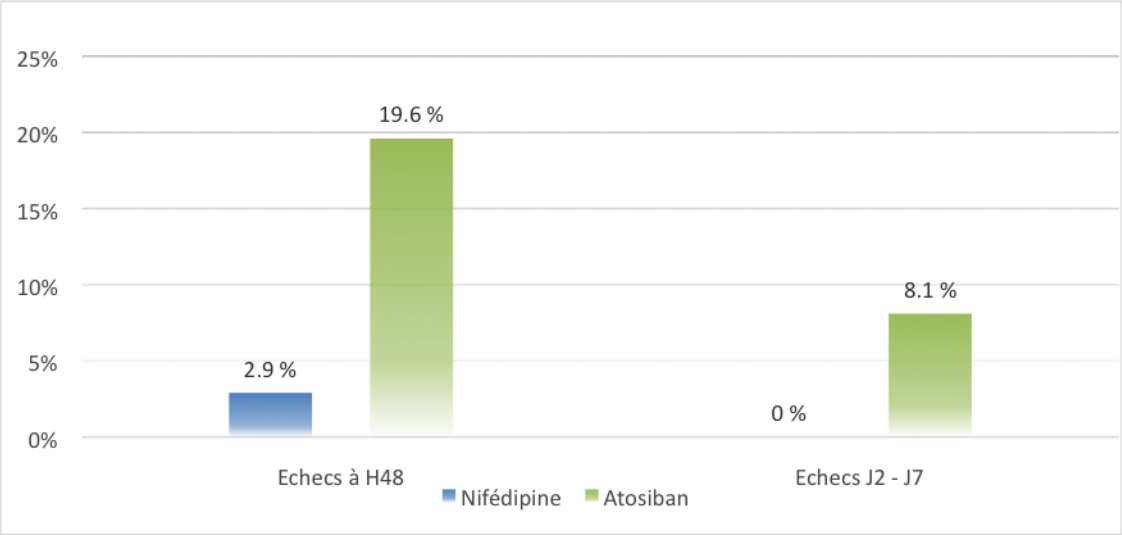


Figure 4: Prévalence des échecs selon le traitement

b. Prévalence des échecs de tocolyse selon l'âge gestationnel

En ce qui concerne l'extrême prématurité (24 SA à 27 SA révolues), on retrouve un taux de 14.0% (n = 6/43) d'échec. Pour la grande prématurité (28 SA à 31 SA révolues), cela représente 4.5% (n = 3/67) d'échec et 15.4% (n = 6/39) dans la prématurité simple (32 SA à 33 SA révolues). [Figure 5]

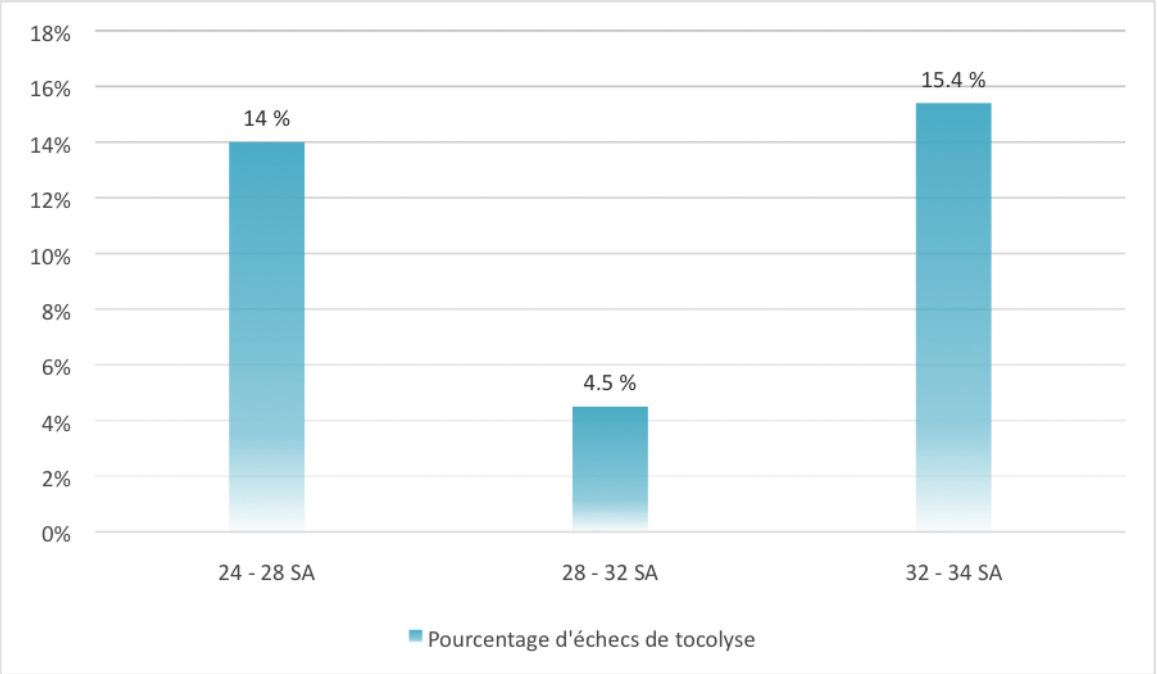


Figure 5: Prévalence des échecs de tocolyse en fonction du terme.

c. *Devenir à plus long terme des patientes ayant présenté une MAP.*

Dans notre échantillon, on retrouve n = 17 (18.3%) patientes qui ont récidivé au moins une fois pendant la grossesse.

Le terme moyen d'accouchement était de 36 SA et 1 jour : 37 SA et 2 jours dans le groupe G1 et 32 SA et 1 jour dans le groupe G2. Cette différence est statistiquement significative (p<0.0001). [Tableau III]

	Population *N= 108*	*G1* *n1 = 86*	*G2* *n2 = 22*	*p-value*
Terme d'accouchement, m (e.t)	36.2 (4.2)	37.3 (3.2)	32.1 (5.1)	<0.0001
AP, n (%)	42 (38.9%)	24 (27.9%)	18 (81.8%)	<0.0001

Tableau III : Terme moyen d'accouchement et prévalence des AP

Discussion

1. Cohérence interne de l'étude

a. *Concernant le type d'étude*

Notre étude était une étude rétrospective, ce qui a entraîné un biais d'informations. Il est lié au remplissage du DMO parfois incomplet, principalement en ce qui concernait les TIU. Les données de fin de grossesse et d'accouchement n'étaient pas renseignées lorsque la patiente était retransférée dans sa maternité d'origine. De plus, le fait que notre étude ait été faite dans un établissement de type 3 accentue ce biais puisqu'il accueille un nombre important de TIU provenant des maternités de types 1 et 2.

Ceci nous a amené à exclure, pour l'objectif secondaire, les dossiers dans lesquels les informations de fin grossesse ne pouvaient pas être retrouvées. Ainsi, 56 dossiers ont été exclus, soit 37.6% de notre effectif de départ, ce qui diminue la représentativité de nos résultats concernant le taux de récidive et le terme d'accouchement après un épisode de MAP pendant la grossesse.

b. *Concernant la population*

Notre étude étant monocentrique, nous avons également un biais de sélection. Nous n'avons en effet étudié que les MAP hospitalisées au CHU, maternité de niveau 3, accueillant systématiquement les patientes aux termes les plus précoces. On peut ainsi les considérer comme les plus sévères donc plus susceptibles d'échapper à la tocolyse.

Pour ce qui est de la taille de l'échantillon, nous avons réalisé notre étude sur une année en pensant avoir un effectif d'environ 200 patientes. Cependant, nous avons dû exclure 29.7% (n = 78) de notre effectif de patientes classées « MAP » dans le DMO (n_2 = 263) de départ, puisqu'elles ne présentaient pas tous les critères diagnostic de la MAP :

- 14.4% (n = 38) des patientes ne présentaient pas de contractions utérines à l'entrée et n'avaient donc pas reçu de traitement tocolytique.

- 15.2% (n = 40) des patientes avaient des longueurs cervicales supérieures à 30 mm avec un col fermé à l'orifice interne.

Cela pose donc le problème du diagnostic de la MAP et de la prise en charge des patientes présentant des contractions sans modifications cervicales.

Nos 2 groupes ont été constitués en fonction du traitement de 1ère intention reçu, ainsi on a constaté un nombre plus important de patientes ayant bénéficié en 1ère intention de la nifédipine (103 vs 46). Les pratiques étaient donc en adéquation avec le protocole.

Nous n'avons pas retrouvé de différence concernant les caractéristiques à l'inclusion et les facteurs de risque de MAP entre nos 2 groupes de patientes, ce qui permettait de les comparer pour l'objectif secondaire.

Nous avons retrouvé une différence statistiquement significative concernant le terme de prise en charge entre nos 2 groupes. En effet, les patientes ayant reçu l'atosiban en 1ère intention étaient à un terme plus précoce que celles ayant reçu la nifédipine (28 SA et 5 jours vs 30 SA et 2 jours – p=0.002). Cette différence peut s'expliquer tout d'abord par les TIU. En effet, une partie des termes précoces inférieurs à 34 SA sont des TIU et ceux-ci se font sous atosiban. De plus, on estime généralement qu'une MAP plus précoce est plus sévère ce qui peut expliquer la mise en place directe du traitement de 2ème intention par atosiban. Cependant, dans la mesure où toutes les études démontrent une efficacité similaire entre les 2 traitements, cette justification peut être discutée [5 ; 6].

Dans l'enquête EVAPRIMA de 2005 portant sur 107 maternités et incluant 734 hospitalisations pour MAP, 20% des patientes avaient nécessité un traitement de 2ème intention pour échec du 1er. Nos résultats sont assez similaires puisque l'on compte 26.8% de patientes ayant nécessité un autre traitement [3].

2. Objectif principal

Nous avons souhaité évaluer la prévalence des femmes qui échappaient à la tocolyse au CHU de Grenoble afin de faire un état des lieux de la prise en charge de la MAP à membranes intactes. Nous obtenons une prévalence de 8.05% d'accouchements à 48 heures et de

10.07% d'accouchements dans les 7 jours qui suivent l'admission. Soit respectivement 91.95% et 89.93% de tocolyse efficace à 48 heures et 7 jours.

La comparaison avec les études retrouvées dans la littérature est difficile compte tenu de la diversité des résultats obtenus.

Dans les essais randomisés de phase III de l'atosiban, Roméro et al notait un succès thérapeutique de 67% à 48 heures et 62% à 7 jours [7]. Ferguson et al, dans un essai prospectif randomisé portant sur 66 femmes ayant reçu de la nifédipine, avait un taux de succès de 84% à 48 heures et 70% à 7 jours [11]. Ces taux de réussite sont moins importants que dans notre étude mais cela s'explique par une méthodologie différente. En effet, nous avons considéré comme succès du traitement lorsque la patiente n'accouchait pas dans les 48 heures ou 7 jours quel que soit le nombre de traitement reçu. Dans tous ces essais, les taux de succès incluaient les femmes qui n'avaient pas accouché et pour lesquelles un traitement de 2ème intention n'avait pas été utile.

Dans une étude canadienne réalisée CHU de Sainte-Justine à Montréal qui portait sur 213 femmes traitées par nifédipine en 1ère intention rapportait un taux d'accouchement dans les 48 premières heures de 9.3% [12]. Les patientes avaient pu recevoir dans l'intervalle un autre traitement tocolytique s'il y avait un échec de la nifédipine. La méthodologie de cette étude se rapproche donc de la nôtre et nos résultats sont assez similaires.

Ainsi, en cas d'échec d'un premier traitement, lorsque les patientes peuvent bénéficier d'un traitement de 2ème intention, le taux de succès parait plus important. Il semble donc intéressant de proposer un protocole de prise en charge des MAP permettant l'utilisation d'une 2ème molécule d'action pharmacodynamique différente.

3. Objectifs secondaires

a. *Comparaison de la prévalence des échecs en fonction du traitement de 1ère intention*

On retrouve dans la littérature deux essais comparant l'atosiban à la nifédipine en termes d'efficacité et de tolérance maternelle [6 ; 13]. Ceux-ci retrouvent une différence non

significative pour ce qui est de l'efficacité à 48 heures et à 7 jours entre les deux tocolytiques.

Dans notre étude, on retrouvait significativement plus d'échec de tocolyse lorsque le traitement de 1ère intention utilisé était l'atosiban (26.08% d'échecs vs 2.91% pour la nifédipine). Cette inégalité peut s'expliquer par le terme à la prise en charge. En effet, les patientes traitées en 1ère intention par l'atosiban étaient à un terme plus précoce, donc potentiellement plus sévère. Il aurait fallu faire une analyse ajustée au terme afin de pouvoir tirer une conclusion de ce résultat. De plus, la différence d'effectif de nos 2 groupes (n = 103 patientes dans le groupe nifédipine vs n = 46 patientes dans le groupe atosiban) peut avoir influencé ce résultat.

b. Prévalence des échecs selon l'âge gestationnel

Concernant la variation des échecs de tocolyse dans les différentes tranches de la prématurité, notre hypothèse de départ était qu'il devait y avoir une relation inversement proportionnelle entre les deux du fait que l'on considère une MAP plus précoce comme plus sévère.

Cette hypothèse se confirme s'il l'on considère la variation de la prévalence entre l'extrême et la grande prématurité. En effet, entre 24 et 27 SA et 6 jours, nous avons montré une importante fréquence d'échecs de tocolyse (14%), qui diminue pour passer à 4.2% entre 28 et 31 SA et 6 jours. Cependant, nous n'expliquons pas l'augmentation de cette prévalence pour la prématurité tardive (entre 32 et 33 SA et 6 jours) à 15.4%. On peut cependant supposer que, étant donné la diminution des risques néonataux à ces termes, la décision de mise en place des traitements est moins incisive. D'autant plus lorsqu'il s'agit de mettre en place un traitement de de 2ème intention et lorsque l'on se rapproche des 34 SA.

c. Devenir à long terme des patientes

Pour ce qui est du terme d'accouchement, Bekkari et al, dans une étude d'observation rétrospective portant sur 58 patientes, rapportait un terme moyen d'accouchement de 37 SA et 5 jours [14]. Les patientes de notre étude ont accouché en moyenne à 36 SA et 1 jour.

On retrouve une différence statistiquement significative quant au terme d'accouchement entre nos 2 groupes. Les patientes traitées par nifédipine accouchent en moyenne à 37 SA et

2 jours vs 32 SA et 1 jour pour les patientes traitées par atosiban. Pour autant, on ne peut pas conclure que l'atosiban est moins efficace que la nifédipine, la différence étant certainement liée à la sévérité de la MAP et au terme plus précoce à l'admission. D'autre part, le fait d'avoir exclu les patientes dont les données n'étaient pas renseignées rend nos résultats moins représentatifs sur ce point puisque nos effectifs sont très limités dans ces groupes (n = 86 vs n = 22 patientes).

Concernant le taux d'accouchements prématurés après une hospitalisation pour MAP, l'enquête EVAPRIMA décrivait un taux de 42% d'accouchement avant 37 SA. Nous retrouvons un taux concordant puisque 38.9% de notre effectif de patientes auront finalement accouché avant 37 SA [3].

4. Quel avenir pour la tocolyse au CHU de Grenoble ?

a. *Problème de l'utilisation hors AMM de la nifédipine vs coût de l'atosiban*

La prescription de la nifédipine dans le traitement de la MAP était initialement justifiée par une efficacité identique voire supérieure au traitement de référence de l'époque (les bêtamimétiques) avec moins d'effets indésirables. Avec le développement de l'atosiban, elle s'est justifiée par une efficacité identique mais à moindre coût. Cependant, son principal inconvénient est son absence d'AMM.

Le médecin, au regard de sa liberté de prescription, peut prescrire hors AMM dans la mesure où une telle prescription est conforme aux données de la science. Cependant, avec une telle prescription, il se trouve dans une situation où il est juridiquement responsable en cas d'incident thérapeutique. En outre, on assiste aujourd'hui à une réelle prise de conscience de la part des patients et des professionnels de santé quant à l'utilisation des médicaments hors AMM. En effet, suite aux récents scandales sanitaires (Médiator, Diane 35, par exemples), les conditions de l'emploi de médicaments hors AMM ont été renforcées. Ainsi, pour ce qui est de la nifédipine, certains praticiens ont choisi de revoir leur prise en charge et de ne plus le prescrire dans le traitement de la MAP.

Les patientes recevant la nifédipine doivent donc être informées de son absence d'AMM et qu'il existe un autre traitement (l'atosiban), aussi efficace mais qui en bénéficie. On a donc

une opposition entre le praticien qui recherche un traitement efficace mais peu coûteux et le patient un traitement efficace et autorisé.

Ainsi, même si la nifédipine est une alternative intéressante au vu des essais le comparant aux autres tocolytiques, son utilisation risque d'être de plus en plus limitée dans cette indication.

b. Alternatives

Les recommandations du CNGOF de 2002 permettaient encore la possibilité de l'utilisation du salbutamol ; ceci malgré les essais démontrant l'importance de ses effets indésirables [15]. Cependant, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a publié en décembre 2013 un communiqué stipulant qu'après réévaluation du rapport bénéfice/risque, leur utilisation est restreinte dans le traitement de la MAP. En effet, les bêtamimétiques administrés par voie orale ou rectale ne doivent plus être utilisés dans cette indication. Seul ce traitement par voie injectable pourra être utilisé après un bilan pré-thérapeutique.

Ainsi, de plus en plus de praticiens se portent désormais sur des molécules telles que les antispasmodiques ou le magnésium en 1ère intention en tant que traitement symptomatique mais dont l'efficacité n'a jamais pu être établie. On a donc peu d'alternatives efficaces en dehors de l'atosiban qui pose problème par son coût.

Conclusion

La tocolyse est utilisée afin de prolonger la grossesse d'au moins 48 heures pour permettre l'administration d'une corticothérapie et le transfert de la patiente vers une maternité de niveau adapté au terme de la grossesse. A ce titre, 3 classes de tocolytiques ont été recommandées par le CNGOF : les bêtamimétiques (salbutamol), l'antagoniste de l'ocytocine (atosiban) et les inhibiteurs calciques (nifédipine).

Notre étude avait pour but de constater le taux des grossesses qui n'ont pas été prolongées de 48 heures malgré la tocolyse et d'étudier leur devenir à plus long terme.

On remarque que le tocolytique de 1ère intention choisi était principalement la nifédipine sauf pour les MAP sévères (terme plus précoce ou travail avancé) où l'atosiban était choisi en priorité.

Notre étude a montré qu'un protocole de prise en charge thérapeutique avec la possibilité d'un traitement de 2ème ligne, tel qu'il était utilisé à l'HCE, permettait d'obtenir un taux d'échec à 7 jours d'environ 10%.

Le choix de la première ligne de tocolyse en termes de sécurité, d'efficacité et de coût est un sujet de controverse. Un tocolytique idéal devrait retarder l'accouchement sans effets secondaires maternels et fœtaux, et à faible coût. Malheureusement, aucun des tocolytiques décrits ci-dessus ne répond à tous ces critères.

Dernièrement, la limitation de l'utilisation de l'une des classes de tocolytique (bêtamimétique) et les restrictions quant à l'utilisation des médicaments hors AMM (cas de la nifédipine) relance le débat. Ceci signifie que la dernière alternative pour le traitement des MAP reste l'atosiban dont la cure complète représente environ 500 euros. Dans la mesure où la MAP est la pathologie la plus fréquente de la grossesse, cela pose un problème en termes d'économie de la santé.

Néanmoins, étant donné le contexte économique actuel, il est primordial d'améliorer le diagnostic des MAP afin d'éviter de « sur-traiter » les patientes qui n'accoucheraient pas sans traitement. En effet, notre étude a pu montrer qu'environ un tiers des patientes

diagnostiquées « MAP » ne répondaient pas aux critères la définissant. Ceci permettrait de mieux cibler les patientes à traiter et donc d'utiliser des traitements plus coûteux puisque, malgré tout, le coût d'une cure d'atosiban reste inférieur à la prise en charge d'une naissance prématurée.

Références bibliographiques

[1] P.-Y. Ancel

Menace d'accouchement prématuré et travail prématuré à membranes intactes : physiopathologie, facteurs de risque et conséquences

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 (suppl. au n°7) : 5S10-5S21

[2] INSERM

Enquête nationale périnatale 2010

[3] Parant O., Maillard F., Tsatsaris V., Delattre M., Subtil D., Goffinet F.

Enquête EVAPRIMA

BJOG - 2008 – 115(12) – 1538-1546

[4] Collège National des Gynécologues et Obstetriciens Français (CNGOF)

Recommandations pour la prise en charge des menaces d'accouchement prematuré à membranes intactes (2002).

[5] King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B.

Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour.

Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD002255.

[6] M Kashanian, AR Akbarian, M Soltanzade

Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor.

Int J Gynecol Obstet 2005; 91:10-4

[7] Romero R, Sibai B, Sanchez-Ramos L, Valenzuela G, Veille JC, Tabor B, et al .

An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatement of pretrem labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue.

Am J Obstet Gynecol2000; 182 : 1173-83.

[8] Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H.
Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour.
Base de Données des Analyses Documentaires Systématiques Cochrane 2007, 4ème Édition.
Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub2.

[9] Y Hors J Zerger, V Purnichescu C Ollivier M Herlicoviez M Dreyfus
Un an de tractocile : de l'engouement à la routine.
Service de gynécologie obstétrique CHU Caen Pharmacie CHR Clémenceau Caen

[10] HAS
Mesure de la longueur du canal cervical du col de l'utérus par échographie par voie vaginale, intérêt dans le pronostic d'accouchement prématuré (2009).

[11] Ferguson JE, 2nd, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK.
A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome.
Am J Obstet Gynecol. 1990 ; 163(1 Pt 1):105-11.

[12] Laurence Spiesser-Robelet
Effets maternels, fœtaux néonatals de la Nifédipine utilisée comme tocolytique .
12e journée de Formation Médicale Continue de Gynécologie Obstétrique destinée aux Médecins Généralistes

[13] Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW.
Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128:129–134.

[14] Y. Bekkari, J. Lucas, T. Beillat, A. Chéret, M. Dreyfus
Tocolysis with nifedipine: its use in current practice.
Gynecol Obstet Fertil. 2005 Jul-Aug; 33(7-8);483-7

[15] P. Rozenberg

Utilisation des bêtamimétiques dans la menace d'accouchement prématuré : revue critique

Doi : JG-06-2001-30-3-0368-2315-101019-ART59

Annexe

Annexe 1: Facteurs de risque de MAP

	Population N = 149	*G1 n1 = 103*	*G2 n2 = 46*	*p-value*
Age <18 ans, n(%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Age >35 ans, n(%)	15 (10.1%)	13 (12.6%)	2 (4.4%)	0.15
*IMC <18, n(%)**	9 (6.3%)	6 (6.0%)	3 (6.8%)	>0.99
*Taille <1,50m, n (%)**	1 (0.7%)	1 (1.0%)	0 (0%)	>0.99
*Poids <45 kg, n(%)**	8 (5.5%)	5 (5.0%)	3 (6.7%)	0.7
Multipare >3, n(%)	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0.3
*Tabac hors grossesse, n(%)**	39 (26.5%)	28 (27.2%)	11 (25.0%)	0.78
*Tabac pendant grossesse, n(%)**	27 (18.4%)	20 (19.4%)	7 (15.9%)	0.61
*Toxicomanie, n(%)**	2 (1.4%)	2 (1.9%)	0 (0%)	>0.99
Précarité, n(%)	14 (9.5%)	9 (8.7%)	5 (11.4%)	0.76
*CSP à risque, n(%)**	53 (37.3%)	34 (34.0%)	19 (45.2%)	0.2
ATCD de MAP, n (%)	33 (22.2%)	21 (20.4%)	12 (26.1%)	0.44
ATCD d'AP, n (%)	22 (14.8%)	12 (11.7%)	10 (21.7%)	0.11
ATCD de FCT, n (%)	7 (4.7%)	6 (5.8%)	1 (2.2%)	0.44
*AMP, n (%)**	11 (7.5%)	8 (7.8%)	3 (6.8%)	>0.99
ATCD de curetages >3, n (%)	4 (2.7%)	2 (1.9%)	2 (4.4%)	0.59
*Maladies chroniques, n (%)**	38 (25.9%)	29 (28.2%)	9 (20.5%)	0.3
Malformations cervicales, n(%)	11 (7.5%)	8 (7.8%)	3 (6.8%)	>0.99
Malformations utérines, n (%)	1 (0.68%)	1 (1.0%)	0 (0%)	>0.99

PBI, n (%)	2 (1.3%)	2 (1.9%)	0 (0%)	>0.99
Pathologies gravidiques associées, n (%)	21 (14.1%)	15 (14.6%)	6 (13.0%)	0.8
Nombre de facteurs de risque, m (e.t)	1.9 (1.5)	1.9 (1.5)	1.9 (1.5)	0.2

** Les données n'étaient pas renseignées pour un nombre n de dossiers : IMC (n = 5), taille (n = 3), poids (n = 3), tabac (n = 2), toxicomanie (n = 2), précarité (n = 2), AMP (n = 2), maladie chronique (n = 2), malformation cervicale (n = 2), malformation utérine (n = 2) et CSP (n = 7).*

Résumé

Objectif : L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence des femmes qui accouchent dans les 48 heures et 7 jours suivant la mise en place d'une tocolyse lors d'une menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes. Les objectifs secondaires étaient de comparer cette prévalence en fonction du traitement de 1ère intention (nifédipine ou atosiban), décrire la variation de cette prévalence en fonction du degré de prématurité et décrire le devenir à long terme des patientes.

Population et méthode : Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique menée sur l'année 2012 au CHU de Grenoble. Les patientes inclues étaient celles hospitalisées pour MAP entre 24 et 33 semaines d'aménorrhée révolues et ayant bénéficié d'un traitement tocolytique par nifédipine et/ou atosiban. Notre critère de jugement principal était le nombre d'accouchement à 48 heures et à 7 jours. Les critères de jugement secondaires étaient : le nombre d'accouchement dans chaque groupe définis par le traitement de 1ère intention, le nombre d'accouchement en fonction des degrés de prématurité, le nombre d'accouchement avant 37 SA après une hospitalisation pour MAP en cours de grossesse

Résultats : Notre étude a montré que, parmi les 149 patientes inclues, 8.05% échappaient à la tocolyse dans les 48 heures et 10.07% dans les 7 jours. De manière statistiquement significative, les patientes traitées par nifédipine en 1ère intention accouchent moins que celles traitées par atosiban (2.91% vs 26.08% - $p<0.001$). On a observé le taux d'accouchement prématuré le plus fort pour les AG de 32 à 33 SA révolues (15.4%). Enfin, concernant leur devenir à long terme, les patientes ont, en moyenne, accouché à 36 SA et 1 jour.

Conclusion : L'utilisation d'une 2ème molécule d'action différente semble intéressante dans le protocole de prise en charge des MAP. Cependant, leur diagnostic reste à améliorer afin d'éviter de traiter des patientes qui n'accoucheraient pas sans traitement.

Mots-clés : Menace d'accouchement prématuré, Tocolyse, Atosiban, Nifédipine, Accouchement prématuré