

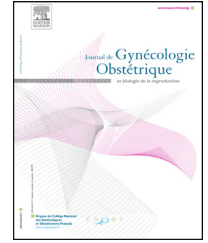


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



DOSSIER FMC : LA PRÉMATURITÉ

Le point sur la tocolyse

A review on tocolysis



P. Rozenberg

Unité de recherche EA 7285, département d'obstétrique et de gynécologie,
université Versailles-Saint-Quentin, hôpital Poissy-Saint-Germain, 78303 Poissy cedex, France

Reçu le 27 mai 2015 ; avis du comité de lecture le 2 juin 2015 ; définitivement accepté le 3 juin 2015

Disponible sur Internet le 2 juillet 2015

MOTS CLÉS

Travail prématuré ;
Tocolyse ;
Bêtamimétiques ;
Inhibiteurs du flux
calcique ;
Antagonistes des
récepteurs à
l'ocytocine ;
Inhibiteurs de la
cyclooxygénase

Résumé Les agents tocolytiques ont une efficacité limitée, retardant l'accouchement prématuré de 48 heures à 7 jours, sans bénéfice néonatal. Les plus efficaces semblent être les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et les inhibiteurs du flux calcique. Les bêtamimétiques sont les agents tocolytiques ayant la plus grande incidence d'effets indésirables maternels sévères. Les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase sont les agents tocolytiques ayant le meilleur profil de tolérance maternelle. La nifédipine est l'agent tocolytique présentant le meilleur profil de tolérance fœtale. En revanche, des doutes persistent sur la tolérance fœtale et néonatale des inhibiteurs de la cyclooxygénase et peut-être même des antagonistes des récepteurs à l'ocytocine. Les traitements par tocolytiques combinés ou séquentiels n'ont pas fait la preuve de leur supériorité par rapport à une monothérapie tocolytique alors qu'ils sont également associés à une incidence élevée d'effets indésirables maternels sévères. Cette modeste efficacité ne doit cependant pas faire perdre de vue leur intérêt majeur en cas de travail prématuré : permettre le transfert in utero de la mère vers une maternité de type II ou III selon l'âge gestationnel, et surtout gagner du temps afin d'obtenir le délai optimal nécessaire à l'efficacité de la corticothérapie à visée maturative fœtale. La fenêtre d'utilisation des tocolytiques va de 24⁺⁰ à 34⁺⁶ SA. Ils doivent être utilisés seulement en courte cure (24 à 72 heures) compte tenu de leur efficacité de courte durée alors que le risque d'effets indésirables augmente avec leur durée d'utilisation.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Preterm labour;
Tocolysis;
Betamimetics;

Summary Tocolytic agents have limited efficacy, delaying preterm delivery by 48 hours to 7 days, without any neonatal benefit. Cyclo-oxygenase inhibitors and calcium canal inhibitors seem to be the most efficient. Betamimetics are tocolytic agents with the highest incidence of severe maternal side effects. Oxytocin receptors antagonists and cyclo-oxygenase inhibitors are tocolytic agents with the best maternal tolerating profile. Nifedipin is the tocolytic agent

Adresse e-mail : prozenberg@chi-poissy-st-germain.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.015>

0368-2315/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Calcium canal
inhibitors;
Oxytocin receptors
antagonists;
Cyclo-oxygenase
inhibitors

presenting the best fetal tolerating profile. However, doubts persist on fetal and neonatal tolerance for cyclo-oxygenase inhibitors and probably even for oxytocin receptors antagonists. A combined or sequential tocolytic treatment did not prove superior to a single tocolytic treatment although the former is also associated with a high incidence of severe adverse maternal effects. Nevertheless, this low efficiency should not make us forget their major interest in case of premature labour: to allow the mother's in utero transfer to a level II or III maternity following the gestational age, and moreover to gain time so as to obtain an optimal interval for the fetal lung maturation by corticoid injection. Tocolytic agents should be used between 24⁰ and 34⁶ weeks of amenorrhea. They should be used on the short term (24 to 72 hours) owing to their short period of efficacy and to the risk of side effects that increases with the duration of use.
© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cent soixante-dix.

Tel est le nombre d'essais randomisés retenus par la bibliothèque Cochrane pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la tocolyse. Faire le point sur la tocolyse en passant en revue ces essais serait non seulement fastidieux et rébarbatif mais aussi et surtout contre-productif car un tel nombre d'essais randomisés autorise la réalisation de méta-analyses solides dont le niveau de preuve est le plus élevé en médecine fondée sur les preuves (« *evidence-based medicine* »). C'est pourquoi cette mise au point s'appuiera quasi exclusivement sur les données de méta-analyses. Seulement quand des données complémentaires seront nécessaires, des références à des articles précis viendront compléter l'analyse de la littérature.

Quels sont les médicaments tocolytiques à notre disposition ?

La bibliothèque Cochrane a récemment mis à jour les méta-analyses des différents essais randomisés contrôlés portant sur les différents tocolytiques utilisés en routine.

Les bêtamimétiques

Les résultats de cette méta-analyse sont basés sur 20 essais [1]. Douze essais, portant sur 1367 femmes, ont comparé les bêtamimétiques à un placebo. Les bêtamimétiques diminuent significativement le risque d'accouchement dans les 48 heures parmi les femmes en travail prématuré (RR 0,68 ; IC 95 % : 0,53–0,88) et dans les 7 jours (RR moyen 0,80 ; IC 95 % : 0,65–0,98), mais ne sont pas associés à une réduction du risque d'accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (RR 0,95 ; IC 95 % : 0,88–1,03). Les bêtamimétiques ne réduisent pas la mortalité périnatale (RR 0,84 ; IC 95 % : 0,46–1,55) ou néonatale (RR 0,90, IC 95 % : 0,27–3,00), ni les risques de syndrome de détresse respiratoire, de paralysie cérébrale, ou d'entérocologie nécrosante.

En revanche, les bêtamimétiques ont été associés de façon significative avec les issues maternelles défavorables suivantes : arrêt du traitement en raison d'effets indésirables, douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations, tremblements, céphalées, nausées ou vomissements,

hypokaliémie et hyperglycémie. Ils sont également responsables de tachycardie fœtale.

Les différents bêtamimétiques étudiés étaient la rito-drine, l'hexoprénaline, le salbutamol, et la terbutaline.

Au total, les bêtamimétiques aident à retarder l'accouchement prématuré, mais leurs multiples effets secondaires doivent être pris en considération.

Les bêtamimétiques étant associés à une fréquence élevée d'effets secondaires maternels désagréables et parfois graves, d'autres agents tocolytiques ont été recherchés.

Les inhibiteurs du flux calcique

Cette méta-analyse inclut 38 essais (3550 femmes) [2]. Trente-cinq essais ont utilisé la nifédipine et 3 autres la nifédipine.

Deux petits essais comparant les inhibiteurs du flux calcique à un placebo ou aucun traitement ont montré une réduction significative du risque d'accouchement dans les 48 heures (RR 0,30 ; IC 95 % : 0,21–0,43) et une augmentation des effets indésirables maternels (RR 49,89 ; IC 95 % : 3,13–795,02). Un de ces essais contrôlés versus placebo n'a montré aucune différence sur le taux d'accouchement avant 37SA (RR 0,96 ; IC à 95 % : 0,89–1,03) tandis que l'autre (essai contrôlé sans placebo) a montré une réduction significative (RR 0,44 ; IC 95 % : 0,31–0,62) sur cette issue.

Les essais comparant inhibiteurs du flux calcique et bêtamimétiques ont montré qu'il y a moins d'effets indésirables maternels (RR 0,36 ; IC 95 % : 0,24–0,53) et moins d'effets indésirables maternels nécessitant l'arrêt du traitement (RR 0,22 ; IC 95 % : 0,10–0,48) avec les inhibiteurs du flux calcique. De plus, le délai entre l'inclusion dans l'essai et l'accouchement était significativement plus long avec les inhibiteurs du flux calcique (différence moyenne [DM] 4,38 jours ; IC 95 % : 0,25–8,52). De même, l'âge gestationnel à la naissance était plus élevé (DM 0,71 semaines ; IC 95 % : 0,34–1,09), avec une diminution du taux de prématurés et de grands prématurés (< 28 SA) (RR 0,89 ; IC 95 % : 0,80–0,98 et RR 0,78 ; IC 95 % : 0,66–0,93). Les inhibiteurs du flux calcique étaient également associés à une réduction des risques de syndrome de détresse respiratoire (RR 0,64 ; IC 95 % : 0,48–0,86), d'entérocologie nécrosante (RR 0,21 ; IC 95 % : 0,05–0,96), d'hémorragie intraventriculaire (RR 0,53 ; IC 95 % : 0,34–0,84), d'ictère néonatal (RR 0,72 ;

IC 95 % : 0,57–0,92), et d'admission en unité néonatale de soins intensifs (UNSI) (RR 0,74 ; IC 95 % : 0,63–0,87).

Comparés aux antagonistes de l'ocytocine, les données d'une étude ont montré que les inhibiteurs du flux calcique étaient associés à une augmentation de l'âge gestationnel à la naissance (DM 1,20 semaines révolues ; IC 95 % 0,25 à 2,15) et à une réduction des naissances prématurées (RR 0,64, IC 95 % : 0,47–0,89), des admissions en UNSI (RR 0,59 ; IC 95 % : 0,41–0,85). En revanche, les effets indésirables maternels ont été plus fréquents avec les inhibiteurs du flux calcique (RR 2,61 ; IC 95 % : 1,43–4,74).

Afin d'étudier l'efficacité tocolytique de la nifédipine par rapport à l'atosiban, Coomarasamy et al. ont effectué une revue systématique des essais contrôlés randomisés avec méta-analyse en utilisant une méthode de comparaison indirecte ajustée [3]. Cette méta-analyse a inclus 9 essais randomisés comparant nifédipine et bêtamimétiques (679 femmes) et 4 essais comparant atosiban et bêtamimétiques (852 femmes). Comparativement à l'atosiban, la tocolyse par nifédipine a été associée à une réduction significative du risque de syndrome de détresse respiratoire (OR 0,55 ; IC 95 % : 0,32–0,97) et à une augmentation du nombre de femmes accouchant au-delà de 48 heures (OR 1,20 ; IC 95 % : 0,73–1,95), bien que ce dernier résultat ne soit pas significatif.

Au total, les inhibiteurs du flux calcique (principalement la nifédipine) présentent un bénéfice pour retarder l'accouchement prématuré par rapport à un placebo ou aucun traitement. Ils ont aussi des avantages par rapport aux bêtamimétiques en ce qui concerne la prolongation de la grossesse, la morbidité néonatale grave, et les effets indésirables maternels. Les inhibiteurs du flux calcique peuvent aussi avoir certains avantages par rapport aux antagonistes de l'ocytocine bien que ces derniers présentent moins d'effets indésirables maternels. Cependant, il faut noter qu'aucune différence n'a été montrée sur la mortalité périnatale.

Les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine

Cette méta-analyse inclut 14 essais (2485 femmes) [4].

Quatre études (854 femmes) ont comparé les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine (3 études avec l'atosiban et 1 avec le barusiban) avec un placebo. Aucune différence n'a été observée parmi les accouchements survenus en moins de 48 heures (RR 1,05 ; IC 95 % : 0,15–7,43), les accouchements < 37 SA, la mortalité périnatale (RR 2,25 ; IC 95 % : 0,79–6,38), ou la morbidité néonatale majeure. L'atosiban a été associé à un moindre poids de naissance (DM –138,86 g ; IC 95 % : –250,53 à –27,18). Dans une de ces études, l'atosiban était associé à une augmentation du nombre de naissances < 28 SA (RR 3,11 ; IC 95 % : 1,02–9,51) et de décès de nourrissons jusqu'à 12 mois (RR 6,13 ; IC 95 % : 1,38–27,13). Toutefois, ce résultat peut être la conséquence d'un biais de randomisation car un plus grand nombre de grossesses < 26 SA étaient incluses dans le bras atosiban. Les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine ont également été associés à une augmentation des effets indésirables maternels nécessitant l'arrêt du traitement par rapport au placebo (RR 4,02 ; IC 95 % : 2,05–7,85).

Huit études (1402 femmes) ont comparé l'atosiban aux bêtamimétiques. Aucune différence significative n'a été montrée parmi les accouchements survenus en moins de 48 heures (RR 0,89 ; IC 95 % : 0,66–1,22), les accouchements < 28 SA (RR 1,70 ; IC 95 % : 0,89–3,23), la mortalité périnatale (RR 0,55 ; IC 95 % : 0,21–1,48) ou la morbidité néonatale majeure. En revanche, l'atosiban a été moins souvent associé à des effets indésirables maternels nécessitant l'arrêt du traitement (RR 0,05 ; IC 95 % : 0,02–0,11).

Deux études incluant 225 femmes ont comparé l'atosiban à la nifédipine. Aucune différence n'a été montrée parmi les accouchements survenus en moins de 48 heures (RR 1,09 ; IC 95 % : 0,44–2,73). Aucune donnée n'était disponible pour évaluer la mortalité périnatale.

Au total, cette méta-analyse montre l'absence de supériorité des antagonistes des récepteurs à l'ocytocine (principalement l'atosiban) comme agent tocolytique par rapport au placebo, aux bêtamimétiques ou aux inhibiteurs du flux calcique (principalement la nifédipine) en termes de prolongation de la grossesse ou de santé néonatale, bien que les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine aient été associés à moins d'effets indésirables maternels que les traitements par bêtamimétiques ou inhibiteurs du flux calcique. Les auteurs concluaient que la constatation d'une augmentation de la mortalité infantile associée à un plus grand nombre de naissances avant 28 SA dans un essai placebo-contrôlé justifie la prudence dans l'utilisation des antagonistes des récepteurs à l'ocytocine. D'autres essais randomisés contrôlés correctement conçus sont nécessaires, et notamment d'autres comparaisons avec les inhibiteurs du flux calcique qui ont un meilleur profil de tolérance que les bêtamimétiques [4].

Une étude publiée dans *Science* devrait également renforcer la prudence dans l'utilisation en routine des antagonistes des récepteurs à l'ocytocine comme agents tocolytiques. Tyzio et al. [5] ont rapporté chez les rats un mécanisme de signalisation entre la mère et son fœtus, visant à préparer les neurones fœtaux à l'accouchement. Dans les neurones immatures, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur exciteur. Les auteurs ont constaté que, peu de temps avant l'accouchement, survient une réduction transitoire de la concentration en chlorure intracellulaire avec un « switch » d'actions du GABA passant d'action d'excitatrice à action inhibitrice. Ces événements étaient déclenchés par l'ocytocine. L'administration in vivo d'un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine (atosiban) avant l'accouchement empêchait le switch d'actions du GABA dans les neurones fœtaux et aggravait la sévérité des épisodes anoxiques. Ainsi, l'ocytocine maternelle inhibe les neurones fœtaux et augmente leur résistance aux agressions pendant l'accouchement.

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX)

Cette méta-analyse inclut 13 essais (713 femmes), date de 2005, et n'a pas été réactualisée [6].

L'indométacine, inhibiteur non sélectif de la COX, a été étudié dans 10 essais. Par rapport au placebo, l'indométhacine a été associée à une réduction du risque d'accouchement avant 37 SA (RR 0,21), à une augmentation

de l'âge gestationnel à la naissance (DM 3,53 SA) et du poids de naissance (DM 716,34 g).

Par rapport aux autres tocolytiques, les inhibiteurs non sélectifs de la COX ont été associés à une réduction du risque d'accouchement avant 37 SA (RR 0,53) et à une réduction des effets indésirables maternels nécessitant l'arrêt du traitement (RR 0,07).

Une comparaison des inhibiteurs non sélectifs de la COX versus les inhibiteurs de la COX-2 (deux essais, 54 femmes) ne montrait pas de différence dans les issues maternelles ou néonatales.

Toutefois, en raison des faibles effectifs, toutes les estimations de l'effet sont imprécises et doivent donc être interprétées avec prudence. Les effets adverses potentiels de l'inhibition des COX sur le fœtus, le nouveau-né ou la mère ne peuvent pas être correctement évalués faute de données suffisantes.

Les auteurs concluaient que les données de la littérature étaient insuffisantes pour conclure sur l'efficacité et les risques, notamment fœtaux, des inhibiteurs de la COX comme agents tocolytiques. D'autres essais bien conçus sont nécessaires.

Depuis la publication de cette méta-analyse [6], seuls 2 essais randomisés contrôlés ont été publiés.

L'essai de Klauser et al. a comparé l'effet tocolytique de l'indométacine, du sulfate de magnésium et de la nifédipine parmi 317 femmes en travail prématurés [7]. Il n'y a pas eu de différence sur l'âge gestationnel à l'accouchement. La morbidité néonatale était similaire entre les trois groupes (syndrome de détresse respiratoire, persistance du canal artériel, septicémie, entérocolite nécrosante, hémorragie intraventriculaire et leucomalacie périventriculaire).

Le second essai randomisé placebo-contrôlé visait à étudier l'efficacité de la tocolyse prophylactique par indométacine après rupture prématurée des membranes entre 24⁺⁰ et 31⁺⁶ SA [8]. Toutefois, cet essai a été arrêté prématurément après l'inclusion de 47 patientes du fait d'une insuffisance de recrutement. Cette étude limitée n'a montré aucun avantage à l'utilisation prophylactique de l'indométacine.

Deux méta-analyses ont eu pour objectif d'évaluer la tolérance néonatale après tocolyse par indométacine.

Loe et al. ont réalisé une méta-analyse avec analyses quantitatives des études évaluant les issues néonatales des patientes ayant eu une tocolyse par indométacine. Les études observationnelles et les essais randomisés ont été inclus dans cette revue systématique [9]. Vingt-huit études ont été incluses dans cette méta-analyse (6008 enfants dont 1621 exposés à l'indométacine avant la naissance). Les études observationnelles et les essais randomisés ont été analysés séparément. La méta-analyse des 3 essais randomisés a révélé un risque accru de dysplasie broncho-pulmonaire. En revanche, l'association entre dysplasie broncho-pulmonaire et indométacine n'a pas été retrouvée dans l'analyse des études observationnelles.

Plus récemment, Amin et al. ont également réalisé une méta-analyse des études observationnelles portant sur l'indométacine utilisé comme agent tocolytique afin d'évaluer les potentiels effets néonataux indésirables [10]. Quinze études de cohortes rétrospectives et 6 études de cas-témoins ont été incluses dans cette méta-analyse. L'exposition anténatale à l'indométacine a été associée à

un risque accru de leucomalacie périventriculaire (OR 2,0; IC 95% : 1,3–3,1) et d'entérocolite nécrosante (OR 2,2; IC 95% : 1,1–4,2).

Au total, l'exposition anténatale à l'indométacine pourrait être associée à un risque accru d'effets adverses sérieux chez les prématurés et devrait donc être utilisée de façon restrictive et judicieuse comme tocolytique.

Le sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium a été beaucoup utilisé comme agent tocolytique en Amérique du Nord. Cette méta-analyse inclut 37 essais (3571 femmes) [11]. Le sulfate de magnésium a été comparé à un placebo, aucun traitement, ou divers agents tocolytiques. Il n'y avait de différences significatives entre les femmes qui ont reçu le sulfate de magnésium et celles qui ne l'ont pas reçu (placebo, aucun médicament tocolytique, bêtamimétiques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de la COX, ou autres tocolytiques) sur les accouchements survenus en moins de 48 heures, sur les accouchements < 37 SA et sur la morbidité néonatale sévère. Toutefois, en limitant la comparaison aux groupes placebo ou sans médicament tocolytique, le sulfate de magnésium était associé à un risque accru limite de mort périnatale (fœtale, néonatale, infantile) (RR 4,56; IC 95% : 1,00–20,86).

Aucune différence significative sur les effets indésirables maternels justifiant l'arrêt du traitement n'a été observée entre le sulfate de magnésium et les contrôles sauf avec les bêtamimétiques où il y avait un bénéfice significatif avec le sulfate de magnésium.

Au total, le sulfate de magnésium est inefficace pour retarder l'accouchement prématuré, n'a pas d'avantages comme agent tocolytique sur les issues néonatales et maternelles et son utilisation dans cette indication peut être associée à un risque accru de mortalité périnatale contrairement à son utilisation pour la neuroprotection fœtale où les effets bénéfiques ont été démontrés.

En effet, 4 méta-analyses [12–15] montrent que l'administration anténatale de sulfate de magnésium en cas d'accouchement avant 34 SA réduit significativement le risque de paralysie cérébrale (RR 0,69; IC 95% : 0,55–0,88) et de dysfonction importante de la motricité globale (RR 0,60; IC 95% : 0,43–0,83) sans différence sur la mortalité pédiatrique (RR 1,01; IC 95% : 0,89–1,14). Le nombre de sujets à traiter pour prévenir un cas de paralysie cérébrale parmi les enfants qui survivent jusqu'à l'âge de 18–24 mois est de 46 (IC 95% : 26–187) chez les nourrissons exposés au sulfate de magnésium in utero avant 30 semaines, et 56 (IC 95% : 34–164) chez les nourrissons exposés au sulfate de magnésium in utero avant 32 à 34 semaines.

Les donneurs d'oxyde nitrique (NO)

Cette méta-analyse inclut 12 essais (1227 femmes) [16].

Trois études ont comparé les donneurs de NO (trinitrine) avec un placebo. Il n'y avait aucune différence sur la prolongation de la grossesse au-delà de 48 heures (RR 1,19; IC 95% : 0,74–1,90), et bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative entre les groupes pour la plupart des effets indésirables, les femmes du groupe trinitrine présentaient

un risque plus élevé de céphalées. Les donneurs de NO ne réduisaient pas la mortalité ou la morbidité néonatale sévère.

Lorsque les donneurs de NO ont été comparés à d'autres médicaments tocolytiques (bêtamimétiques, sulfate de magnésium, inhibiteurs du flux calcique ou une combinaison de tocolytiques), il n'y avait pas de différences significatives en termes de prolongation de la grossesse, mais les donneurs de NO semblaient être associés à une réduction des effets indésirables en dehors de céphalées. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur la morbidité ou la mortalité néonatale.

Les auteurs concluaient qu'il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves pour valider l'utilisation en routine des donneurs de NO dans le traitement du travail prématuré.

L'hydratation

L'hydratation a été proposée comme traitement pour les femmes en travail prématuré. Théoriquement, l'hydratation pourrait réduire la contractilité utérine en augmentant le flux sanguin utérin et en diminuant la sécrétion hypophysaire d'ocytocine.

Cette méta-analyse inclut 2 essais (228 femmes) ayant comparé l'hydratation intraveineuse au repos au lit seul parmi des femmes en travail prématuré (membranes intactes) [17]. Les risques d'accouchement prématuré avant 37 SA (RR 1,09; IC 95% : 0,71–1,68), avant 34 SA (RR 0,72; IC 95% : 0,20–2,56) ou avant 32 SA (RR 0,76; IC 95% : 0,29–1,97) étaient similaires entre les groupes.

Au total, l'utilisation de l'hydratation comme un traitement spécifique du travail prématuré est inefficace, même pendant la période d'évaluation aussitôt après l'admission.

Combinaisons de médicaments tocolytiques

Des combinaisons de médicaments tocolytiques pourraient être plus efficaces qu'un seul tocolytique. Cependant, ces combinaisons de tocolytiques pourraient être associées à des effets secondaires graves plus fréquents.

La méta-analyse de Vogel a donc porté sur la comparaison de l'efficacité et la tolérance de différentes combinaisons de tocolytiques versus un seul tocolytique [18]. Elle a inclus 7 essais :

- ritodrine par voie intraveineuse (IV) plus magnésium par voie orale ou IV versus ritodrine IV seule ;
- ritodrine IV plus suppositoires d'indométhacine versus ritodrine IV seule ;
- ritodrine IV plus progestérone vaginale versus ritodrine IV seule ;
- sulfate d'hexoprénaline IV plus chlorhydrate de magnésium IV versus sulfate d'hexoprénaline IV seule ;
- fénotérol IV plus naproxène oral versus fénotérol IV seul ;
- pentoxifylline par voie orale plus sulfate de magnésium IV plus fénotérol IV versus sulfate de magnésium IV plus fénotérol IV ;

- et terbutaline IV plus métoprolol orale versus terbutaline IV seule.

Les issues étudiées étaient la mortalité périnatale, la morbidité maternelle ou néonatale sévère, les effets indésirables, l'accouchement dans les 48 heures, l'accouchement avant 34 SA, le nombre de prématurés nés sans cure anténatale complète de corticoïdes réalisée au plus tard 24 heures avant la naissance. Les seules différences ont porté sur les effets indésirables et sur l'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires sérieux, plus fréquents après combinaisons de tocolytiques quand la ritodrine était utilisée (RR 7,79; IC 95% : 1,11–54,80).

Toutefois, l'intérêt de cette revue systématique est limitée dans la mesure où il n'y a pas d'essais ayant étudié des schémas thérapeutiques utilisant des combinaisons d'agents tocolytiques actuellement largement utilisés, tels que les inhibiteurs du flux calcique (nifédipine) et/ou les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine (atosiban).

Cette insuffisance de données souligne l'intérêt de l'étude de cohorte prospective publiée par de Heus et al. [19]. Les auteurs ont évalué l'incidence des complications maternelles sévères après utilisation de divers médicaments tocolytiques pour le traitement du travail prématuré en routine. Cette étude a porté sur 1920 femmes consécutives dans 28 hôpitaux aux Pays-Bas et en Belgique.

Le critère de jugement principal était tout événement indésirable maternel menant à l'arrêt de traitement. Un groupe indépendant d'experts aveugles sur le type ou la combinaison de tocolytiques utilisés a évalué le lien de causalité entre tocolyse et événements indésirables maternels modérés ou sévères.

Sur les 1920 femmes traitées par tocolytiques, 1327 ont reçu des cures de tocolytique en monothérapie (69,1%) : atosiban ($n=575$; 43,3%), nifédipine ($n=542$; 40,8%), bêtamimétiques ($n=175$; 13,2%), inhibiteurs de la cyclooxygénase ($n=35$; 2,6%); 282 femmes ont reçu des cures séquentielles (14,7%), et 311 des cures combinés (16,2%).

L'incidence globale des effets indésirables sévères associés aux tocolytiques était de 0,7% (14/1920) dont 12 cas avec causalité possible, probable ou certaine liée aux tocolytiques. Quatorze effets indésirables modérés ont été recensés.

Quatre femmes ont été transférées en unité de soins intensifs, toutes après traitements tocolytiques multiples, combinés ou séquentiels (1 cas d'association atosiban et fénotérol, 1 cas d'association atosiban puis fénotérol, 1 cas d'association atosiban, nifédipine et fénotérol, et 1 cas d'association atosiban et nifédipine).

Parmi 575 femmes traitées par atosiban seul, aucune n'a eu d'effets indésirables sévères et 1 patiente a présenté un effet indésirable modéré (0,2%).

Parmi 542 femmes traitées par nifédipine seule, 5 ont présenté un effet indésirable sévère (un cas de dyspnée et 4 cas d'hypotension) (0,9%) et 6 un effet indésirable modéré (1,1%). Dans tous ces cas d'effets indésirables, le schéma thérapeutique utilisé comportait des doses de charge de nifédipine bien supérieures au protocole recommandé [20]. D'autre part, la pertinence de cette observation reste modeste, compte tenu de l'absence de souffrance fœtale évidente dans les 542 femmes traitées par nifédipine

et du caractère transitoire et totalement résolutif de ces effets indésirables.

Parmi 175 femmes traitées par bêtamimétiques seuls, 3 ont présenté un effet indésirable sévère (3 cas de dyspnée) (1,7%) et 4 un effet indésirable modéré (2,3%).

Parmi les 35 femmes traitées par inhibiteurs de la cyclo-oxygénase seuls, il n'y a eu aucun effet indésirable sévère ou modéré, mais l'échantillon était trop petit pour permettre des conclusions formelles. Il faut toutefois noter qu'aucun effet indésirable sévère n'a également été rapporté avec les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase utilisés en association à d'autres tocolytiques ($n = 143$).

Tocolyse pour rupture prématurée des membranes avant terme

Cette méta-analyse inclut 8 essais (408 femmes) [21].

Sept de ces études ont comparé la tocolyse à aucune tocolyse. Une étude a comparé la nifédipine à la terbutaline. Comparativement à aucune tocolyse, la tocolyse n'a pas eu d'effet significatif sur la mortalité périnatale (RR 1,67; IC 95% : 0,85–3,29). La tocolyse a été associée à une plus grande période de latence (DM 73,12 heures; IC 95% : 20,21–126,03) et à une réduction des accouchements dans les 48 heures (RR 0,55; IC 95% : 0,32–0,95). Cependant, la tocolyse a été associée à une augmentation du risque de scores d'Apgar < 7 à 5 minutes (RR 6,05; IC 95% : 1,65–22,23) et de besoin accru de ventilation du nouveau-né (RR 2,46; IC 95% : 1,14–5,34). La tocolyse prophylactique a donc été associée à une prolongation de la période de latence, sans bénéfice néonatal. Avant 34 SA, la tocolyse était associée à un risque accru de chorioamnionite.

Les auteurs concluaient qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour justifier la tocolyse en cas de rupture prématurée des membranes avant terme, d'autant qu'il existe une augmentation du risque de chorioamnionite maternelle sans bénéfices pour le nourrisson. Cependant, ces études n'ont pas toujours administré des antibiotiques et des corticostéroïdes durant la période de latence alors que ces 2 traitements sont maintenant considérés comme une norme de soins.

Tocolyse d'entretien

Un traitement tocolytique d'entretien a été souvent proposé et utilisé après un épisode de travail prématuré arrêté par une tocolyse aiguë dans le but de prévenir un nouvel épisode de travail prématuré.

Deux agents tocolytiques ont été évalués pour cette tocolyse d'entretien : les inhibiteurs du flux calcique (nifédipine) et les antagonistes des récepteurs à l'ocytocine (atosiban).

La méta-analyse de Naik a évalué l'efficacité des inhibiteurs du flux calcique en tocolyse d'entretien versus un placebo ou aucun traitement [22]. Elle a inclus 6 essais (794 femmes). La nifédipine n'a été associée à aucune réduction du nombre d'accouchements prématurés < 37 SA (RR 0,97; IC 95% : 0,87–1,09), < 34 SA, ou < 28 SA ou encore du nombre d'accouchement dans les 48 heures ou les 7 jours de traitement. La mortalité et la morbidité néonatale ont été similaires.

La méta-analyse de Papatsonis a évalué l'efficacité des antagonistes des récepteurs à l'ocytocine en tocolyse d'entretien versus un placebo [23]. Elle a inclus 1 seul essai (513 femmes). L'atosiban n'a été associée à aucune réduction du nombre d'accouchements prématurés < 37 SA (RR 0,89; IC 95% : 0,71–1,12), < 32 SA (RR 0,85; IC 95% : 0,47–1,55), ou < 28 SA (RR 0,75; IC 95% : 0,28–2,01) ou de la mortalité périnatale et de la morbidité néonatale.

Au total, les données de la littérature démontrent l'inefficacité du traitement tocolytique d'entretien (par nifédipine ou atosiban).

Quel médicament tocolytique optimal de première intention utiliser pour le traitement de l'accouchement prématuré ?

Ce qui est sûr :

- les bêtamimétiques ne sont pas plus efficaces que les autres tocolytiques pour réduire le risque d'accouchement prématuré alors qu'ils sont les agents tocolytiques ayant la plus grande incidence d'effets indésirables sévères. Leur utilisation devrait donc être découragée [19];
- les traitements par tocolytiques combinés ou séquentiels n'ont pas fait la preuve de leur supériorité par rapport à une monothérapie tocolytique [18] alors qu'ils sont également associés à une incidence élevée d'effets indésirables sévères. De telles stratégies thérapeutiques devraient également être découragées [19];
- l'atosiban et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase sont les agents tocolytiques ayant le meilleur profil de tolérance maternelle [4,6,19];
- l'atosiban, le sulfate de magnésium, et les donneurs de NO (trinitrine) sont les tocolytiques les moins efficaces car les données méta-analytiques ne montrent pas de supériorité de ces 3 agents par rapport à un placebo sur le risque d'accouchement dans les 48 heures, contrairement aux bêtamimétiques, inhibiteurs du flux calcique et inhibiteurs de la cyclo-oxygénase [4,11,16];
- la nifédipine est l'agent tocolytique présentant le meilleur profil de tolérance foetale car aucune méta-analyse ne met en évidence ou ne laisse suspecter d'effets indésirables sur le fœtus ou le nouveau-né. De plus, la nifédipine est associée à de meilleures issues néonatales quand elle est comparée aux bêtamimétiques ou aux antagonistes de l'ocytocine [3].

Ce qui est possible ou probable :

- les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase pourraient être les agents tocolytiques les plus efficaces. En effet, Haas et al. ont réalisé une méta-analyse avec modèle de décision afin de déterminer le traitement tocolytique optimale de première intention [24]. Les issues retenues étaient l'accouchement dans les 48 heures, les 7 jours, et < 37 SA, les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement, l'absence de syndrome de détresse respiratoire et la survie néonatale. Cinquante-huit études ont été incluses dans cette méta-analyse à effets aléatoires. Le modèle de décision montrait que les inhibiteurs de

Tableau 1 Efficacité et tolérance des tocolytiques.

| | Efficacité pour retarder l'accouchement | Tolérance maternelle | Tolérance fœtale et néonatale |
|-----------------------|---|----------------------|-------------------------------|
| Bêtamimétiques | + | – | + |
| Nifédipine | + / ++ | + | ++ |
| Atosiban | + / – | ++ | ? / – |
| Inhibiteurs de la COX | ++ | ++ | ? / – |

la cyclo-oxygénase donnaient des résultats supérieurs pour toutes les issues sauf pour retarder l'accouchement jusqu'à 37 SA, où les inhibiteurs du flux calcique étaient le meilleur agent. Cependant, des doutes persistent sur la tolérance fœtale et néonatale des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase [6, 9, 10] bien que la méta-analyse de King rapporte uniquement un cas de fermeture anténatale du canal artériel parmi 403 femmes traitées en cure courte (≤ 48 heures) [6];

- des incertitudes persistent sur la tolérance fœtale et néonatale des antagonistes des récepteurs à l'ocytocine [4], incertitudes renforcées par le concept de neuroprotection cérébrale fœtale de l'ocytocine maternelle contre l'anoxie [5];
- le sulfate de magnésium utilisé aux doses et durées permettant un effet tocolytique semble associé à un risque accru de mort périnatale et ne devrait donc pas être utilisé dans cette indication [11].

Au total, si l'on considère le meilleur ratio efficacité/tolérance maternelle, fœtale et néonatale, il semble que la nifédipine présente le meilleur profil pour être le médicament tocolytique optimal de première ligne (Tableau 1). Il est important de rappeler le respect des schémas thérapeutiques validés. Rappelons le protocole publié pour la nifédipine [20]: nifédipine 20 mg per os, suivi de 20 mg per os après 30 min en cas de persistance des contractions utérines, encore suivi de 20 mg per os après 30 min en cas de persistance des contractions utérines, puis suivi de 20 mg per os toutes les 3 à 8 h pendant 48–72 heures, la dose maximale quotidienne étant de 160 mg/j.

Indications de la tocolyse

Les agents tocolytiques ont une efficacité limitée pour retarder l'accouchement. Dans le meilleur des cas, ils retardent de 48 heures voire 7 jours l'accouchement prématuré. Tous peuvent potentiellement présenter des effets indésirables sévères maternels, fœtaux ou néonataux. Ils doivent donc être utilisés avec discernement et parcimonie.

Cette modeste efficacité ne doit cependant pas faire perdre de vue leur intérêt majeur en cas de travail prématuré :

- en permettant le transfert in utero de la mère vers une maternité de type II ou III selon l'âge gestationnel ;
- en retardant l'accouchement pour permettre au fœtus de mûrir davantage in utero, gain d'autant plus précieux que l'âge gestationnel est plus petit (même s'il s'agit seulement de quelques jours) ;

- et surtout en gagnant du temps afin d'obtenir le délai optimal nécessaire à l'efficacité de la corticothérapie à visée maturative fœtale avant 34 SA (48 heures).

En effet, la méta-analyse de Roberts et al. [25] incluant 21 études (3885 femmes et 4269 enfants) montre en effet que la corticothérapie anténatale est associée à une réduction de la mortalité néonatale (RR 0,69; IC 95% : 0,58–0,81), du risque de syndrome de détresse respiratoire (RR 0,66; IC 95% : 0,59–0,73), d'hémorragie intraventriculaire (RR 0,54; IC 95% : 0,43–0,69), d'entérocolite nécrosante (RR 0,46; IC 95% : 0,29–0,74), d'assistance respiratoire, d'admissions en soins intensifs (RR 0,80; IC 95% : 0,65–0,99) et d'infections systémiques dans les premières 48 heures de vie (RR 0,56; IC 95% : 0,38–0,85).

Deux protocoles ont été largement étudiés et validés :

- bétaméthasone : 12 mg IM répété après 24 heures ;
- ou dexaméthasone : 6 mg IM, 4 doses à 12 heures d'intervalle.

Il reste difficile de savoir si un de ces protocoles présente des avantages par rapport à l'autre. Toutefois, la méta-analyse la plus récente montre que la dexaméthasone pourrait avoir certains avantages par rapport à la bétaméthasone : la dexaméthasone a été associée à une réduction du risque d'hémorragie intraventriculaire par rapport à la bétaméthasone (RR 0,44; IC 95% : 0,21–0,92; 4 essais, 549 enfants) et à une durée de séjour plus courte en soins intensifs (différence moyenne –0,91 jours; IC 95% : –1,77 à –0,05; 1 essai, 70 enfants) [26].

En revanche, rappelons que le bénéfice de la tocolyse en cas de rupture prématurée des membranes avant terme n'est pas démontré.

La fenêtre d'utilisation des tocolytiques va de 24⁺⁰ SA (période de viabilité de l'enfant à naître) à 34⁺⁶ SA, âge gestationnel au-delà duquel la corticothérapie n'apporte plus de bénéfice néonatal.

Enfin, ils doivent être utilisés seulement en courte cure (24 à 72 heures) compte tenu de leur efficacité de courte durée alors que le risque d'effets indésirables augmente avec leur durée d'utilisation.

Conclusion

Si le débat peut persister sur le choix du meilleur tocolytique, il ne fait aucun doute que leur utilisation doit être restrictive tant dans les indications que dans la durée, compte tenu des effets indésirables sévères maternels, fœtaux ou néonataux. Ils gardent une place fondamentale dans la prise en charge du travail prématuré dans la mesure

où leur utilisation permet de gagner du temps afin d'obtenir le délai optimal nécessaire à l'efficacité de la corticothérapie fœtale entre 24⁺⁰ et 34⁺⁶ SA.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD004352.
- [2] Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD002255.
- [3] Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:1045–9.
- [4] Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD004452.
- [5] Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, Minlebaev M, Hübner CA, Represa A, et al. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. *Science* 2006;314:1788–92.
- [6] King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001992.
- [7] Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2778–81.
- [8] Ehsanipoor RM, Shrivastava VK, Lee RM, Chan K, Galyean AM, Garite TJ, et al. A randomized, double-masked trial of prophylactic indomethacin tocolysis versus placebo in women with premature rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2011;28:473–8.
- [9] Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106:173–9.
- [10] Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:486e1–10.
- [11] Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD001060.
- [12] Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595–609.
- [13] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:1327–33.
- [14] Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:354–64.
- [15] Rouse DJ, Gibbins KJ. Magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. *Semin Perinatol* 2013;37:414–6.
- [16] Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD002860.
- [17] Stan CM, Boulvain M, Pfister R, Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD003096.
- [18] Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006169.
- [19] de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *Br Med J* 2009;338:b744.
- [20] King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:192–8.
- [21] Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007062.
- [22] Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD004071.
- [23] Papatsonis DN, Flenady V, Liley HG. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD005938.
- [24] Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585–94.
- [25] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- [26] Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006764.