



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N°34

**Menaces d'accouchement prématuré :
Aspects thérapeutiques.
Essai clinique randomisé (β mimétiques versus AINS+
progestérone naturelle)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2007
PAR

Mlle. **SALOUA KHLIJI**

Née le 04/10/1980 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

INDOMETACINE – PROGESTERONE – SALBUTAMOL
MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE – TOCOLYSE

JURY

Mr. M. SBIHI
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. SOUMMANI
Professeur de Gynécologie–Obstétrique

RAPPORTEUR

Mr. A. ABOUSSAD
Professeur de Pédiatrie

Mme. L. ESSAADOUNI
Maître de conférence agrégée de Médecine interne

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

”رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه وأصلح
لي في ذريتي إني تبت إليك وإني
من المسلمين“

صدق الله العظيم.

**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie- azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH .sabah
: Pr. AIT BEN ALI .said

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq .ALOUI YAZIDI
VICE DOYEN : Pr. Najib . BOURASS

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

| | | |
|-----------------------|---------------|-------------------------|
| Pr. ALAOUI YAZIDI | Abdelhaq | Pneumo-Phtisiologie |
| Pr. ABBASSI | Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. ABOUSSAD | Abdelmounaim | Pédiatrie |
| Pr. AIT BEN ALI | Said | Neurochirurgie |
| Pr. BOUSKRAOUI | Mohamed | Pédiatrie |
| Pr. EL IDRISSE DAFALI | My abdelhamid | Chirurgie Générale |
| Pr. ESSADKI | Boubker | Traumatologie |
| Pr. FIKRI | Tarik | Traumatologie |
| Pr. KRATI | Khadija | Gastro-Entérologie |
| Pr. OUSEHAL | Ahmed | Radiologie |
| Pr. RAJI | Abdelaziz | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pr. SBIHI | Mohamed | Pédiatrie |
| Pr. SOUMMANI | Abderraouf | Gynécologie-Obstétrique |

PROFESSEURS AGREGES

| | | |
|--------------------|--------------------|---------------------------------------------|
| Pr. ABOUFALLAH | Abderrahim | Gynécologie – Obstétrique |
| Pr. AMAL | Said | Dermatologie |
| Pr. AIT SAB | Imane | Pédiatrie |
| Pr. ASRI | Fatima | Psychiatrie |
| Pr. ASMOUKI | Hamid | Gynécologie – Obstétrique |
| Pr. BELAABIDIA | Badia | Anatomie – Pathologique |
| Pr. BEN ELKHAIAIAT | Ridouan | Chirurgie – Générale |
| Pr. BOUMZEBRA | Drissi | Chirurgie Cardiovasculaire |
| Pr. BOURASS | Najib | Radiothérapie |
| Pr. CHABAA | Leila | Biochimie |
| Pr. EL HASSANI | Selma | Rhumatologie |
| Pr. ESSAADOUNI | Lamiaa | Médecine Interne |
| Pr. FINECH | Benasser | Chirurgie – Générale |
| Pr. GHANNANE | Houssine | Neurochirurgie |
| Pr. GUENNOUN | Nezha | Gastro – Entérologie |
| Pr. KISSANI | Najib | Neurologie |
| Pr. LATIFI | Mohamed | Traumato – Orthopédie |
| Pr. LOUZI | Abdelouahed | Chirurgie générale |
| Pr. MAHMAL | Lahoucine | Hématologie clinique |
| Pr. MANSOURI | Nadia | Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie |
| Pr. MOUDOUNI | Said mohamed | Urologie |
| Pr. MOUTAOUAKIL | Abdeljalil | Ophtalmologie |
| Pr. TAZI | Imane | Psychiatrie |
| Pr. SAMKAOUI | Mohamed Abdenasser | Anesthésie–Réanimation |
| Pr. SARF | Ismail | Urologie |
| Pr. YOUNOUS | Saïd | Anesthésie–Réanimation |

PROFESSEURS ASSISTANTS

| | | |
|--------------------------|----------------|--------------------------------------------|
| Pr. ADERDOUR | Lahcen | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pr. AKHDARI | Nadia | Dermatologie |
| Pr. AMINE | Mohamed | Epidemiologie – Clinique |
| Pr. BAHA ALI | Tarik | Ophtalmologie |
| Pr. BOURROUS | Monir | Pédiatrie |
| Pr. DAHAMI | ZAKARIA | Urologie |
| Pr. DIOURI AYAD | Afaf | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. EL ADIB | Ahmed rhassane | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. ATTAR | Hicham | Anatomie – Pathologique |
| Pr. EL HATTAOUI | Mustapha | Cardiologie |
| Pr. EL HOUDZI | Jamila | Pédiatrie |
| Pr. EL FEZZAZI | Redouane | Chirurgie – Pédiatrique |
| Pr. ETTALBI | Saloua | Chirurgie – Réparatrice |
| Pr. LMEJJATTI | Mohamed | Neurochirurgie |
| Pr. MAHMAL | Aziz | Pneumo – Phtisiologie |
| Pr. MAHMAL | Loussine | Hématologie – Clinique |
| Pr. MANOUDI | Fatiha | Psychiatrie |
| Pr. NAJEB | Youssef | Anesthésie – Réanimation |
| Pr. NEJM | Hicham | Traumato – Orthopédie |
| Pr. OULAD SAIAD | Mohamed | Chirurgie – Pédiatrique |
| Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI | Ali | Radiothérapie |
| Pr. TASSI | Nora | Maladies – Infectueuses |
| Pr. SAIDI | Halim | Traumato – Orthopédie |
| Pr. ZOUGARI | Leila | Parasitologie –Mycologie |

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

Je dédie cette thèse...✍

A TOUS LES MÉDECINS DIGNES DE CE NOM.

A MES TRÈS CHERS PARENTS

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer; pour mon bien être, vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A Mon TRÈS CHER SIMOHAMED

Tu es pour moi un sujet de fierté, aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour et de mon attachement. Puisse dieu t'accorder longue vie, afin que je puisse te combler de mon amour.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND PÈRE

Puissent ton âme reposer en paix, Que Dieu, le tout puissant, te couvre de Sa Sainte miséricorde.

A MES TRÈS CHÈRES SŒURS SAOUSSAN ET Fadoua

A Mon TRÈS CHER FRÈRE ALMOUATAZ BILLAH

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A TOUTE LA FAMILLE TADILI : ASMAA MAROUA YASSIN

A MES CHÈRES AMIS ET COLLÈGUES AMAL ADEBBOUS AMAL BOUCHAB. FARAH. SAMIHA. SANNA. SANAA. SAFAA. LEILA. IBTISSAM. WAFAA. DALAL. BOUCHRA. CHAFIA. HABIBA. IMANE. JALILA. MARIA. SOFIA. AZIZA. JINANE. KENZA. OUIAM. AICHA. NADIA. RAJAA. JALAL. HAKIM. WAHIB. HANANE. NAJIB. WADII. SIMOHAMED. YOUSSEF. YOUNESS. HOUSSAM

A TOUS MES ENSEIGNANTS DU PRIMAIRE, SECONDAIRE ET DE LA FACULTÉ DE Médecine DE MARRAKECH

REMERCIEMENT

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE : Pr. M. SBIHI

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE : Pr. A. SOUMMANI

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : Pr. A. ABOUSSAD

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : Pr. L. ESSAADOUNI

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail.. Soyez assuré de notre grand respect.

A NOS MAITRES : PR ASMOUKI

Nous vous remercions vivement de l'aide précieuse que vous nous avez apportée pour la conception de ce travail. Vous avez toujours suscité notre admiration pour votre savoir faire, votre compétence et votre efficacité.

PLAN

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PATIENTS ET METHODES..... | 4 |
| I. Sélection des patientes..... | 5 |
| II. Analyse et Critères d'évaluation..... | 7 |
| RESULTATS..... | 9 |
| I. Analyse descriptive de l'échantillon :..... | 10 |
| II. Vérification de la comparabilité des 2 groupes..... | 14 |
| III. Comparaison de l'efficacité des 2 protocoles de traitement..... | 19 |
| 1- Délai d'accouchement | 19 |
| 1-1 Délai d'accouchement en fonction du groupe thérapeutique..... | 20 |
| 1-2 Délai d'accouchement en fonction la dilatation cervicale au sein de chaque groupe thérapeutique | 22 |
| 1-3 Délai d'accouchement en fonction des antécédents d'accouchement prématuré au sein de chaque groupe thérapeutique | 23 |
| 1-4 Délai d'accouchement fonction du résultat de l'examen cytbactériologique des urines au sein de chaque groupe thérapeutique | 24 |
| 1-5 Délai d'accouchement fonction de l'antibiothérapie reçue ou non au sein de chaque groupe thérapeutique | 24 |
| 2- Analyse des effets secondaires maternels chez les deux groupes thérapeutiques..... | 25 |
| 3- Analyse de l'âge gestationnel au moment de l'accouchement en fonction du groupe thérapeutique..... | 26 |
| 4- Analyse de l'état des nouveaux nés en fonction du groupe thérapeutique..... | 26 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| DISCUSSION..... | 28 |
| I. Rappels sur la menace d'accouchement prématuré..... | 29 |
| 1– Eléments diagnostic de la menace d'accouchement prématuré :..... | 29 |
| 1-1 Facteurs de risque :..... | 29 |
| 1-2 Etude clinique :..... | 30 |
| 1-3 Etude para-clinique :..... | 32 |
| 2–Traitement de la menace d'accouchement prématuré :..... | 34 |
| 2-1 Corticothérapie fœtale :..... | 35 |
| 2-2 Le traitement des facteurs aggravants | 36 |
| 2-3 Autres mesures:..... | 37 |
| 2-4 Le traitement tocolytique :..... | 37 |
| II. Discussion de la méthodologie du travail..... | 44 |
| 1– Type d'étude..... | 44 |
| 2– Taille de l'échantillon..... | 45 |
| 3– Critères d'inclusion/exclusion..... | 46 |
| 4– Le protocole thérapeutique..... | 49 |
| 5– Les caractéristiques des patientes..... | 51 |
| III. Résultats des traitements par les principaux tocolytiques..... | 52 |
| 1– Bêtamimétiques..... | 52 |
| 1-1 versus placebo..... | 53 |
| 1-1-1 prolongation de la grossesse..... | 53 |
| 1-1-2 tolérance maternelle..... | 54 |
| 1-1-3 résultats néonataux..... | 56 |

| | |
|----------------------------------------------------------------|----|
| 1-2 versus anti-inflammatoires non stéroïdiens..... | 57 |
| 1-3 versus autres tocolytiques..... | 57 |
| 1-3-1 versus inhibiteurs calciques..... | 57 |
| 1-3-2 versus antagonistes de l'ocytocine..... | 58 |
| 1-3-3 versus éthanol..... | 59 |
| 1-3-4 versus sulfate de magnésium..... | 60 |
| 2- Anti-inflammatoires non stéroïdiens..... | 62 |
| 2-1 versus placebo..... | 63 |
| 2-1-1 prolongation de la grossesse..... | 63 |
| 2-1-2 tolérance maternelle..... | 64 |
| 2-1-3 résultats néonataux..... | 64 |
| 2-2 versus autres tocolytiques..... | 66 |
| 3- Inhibiteurs calciques..... | 67 |
| 3-1 versus placebo..... | 67 |
| 3-2 versus antagonistes de l'ocytocine..... | 68 |
| 3-3 versus autres tocolytiques..... | 69 |
| 4- Antagonistes de l'ocytocine..... | 71 |
| 4-1 versus placebo..... | 71 |
| 4-2 versus autres tocolytiques..... | 72 |
| 5- Autres tocolytiques..... | 73 |
| IV. Analyse des résultats des études comparant les | 75 |
| bêtamimétiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens..... | |
| 1- prolongation de la grossesse..... | 75 |
| 2- tolérance maternelle..... | 77 |

| | |
|--------------------------------------------------|-----------|
| 3- tolérance foetale et résultats néonataux..... | 78 |
| 4- coût du traitement..... | 80 |
| CONCLUSION..... | 81 |

Abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

Ca²⁺ : calcium

cc : centimètre cube

cm : centimètre

CRP : protéine C réactive

CU : contraction utérine

E. Coli : Escherichia Coli

ECBU : examen cytobactériologique des urines

g : gramme

h : heure

IV : intraveineux

MAP : Menace d'accouchement prématuré

mg : milligramme

Mg²⁺ : magnésium

ml : millilitre

mm : Millimètre

OMS : organisation mondiale de la santé

RPM : Rupture prématurée des membranes

SA : semaines d'aménorrhée

suppo : suppositoire

ttt : traitement

95% CI : intervalle de confiance 95%

µg : microgramme

INTRODUCTION

La menace d'accouchement prématuré est l'évènement pathologique le plus fréquent de la grossesse. Elle se définit par un tableau clinique survenant avant 37 SA révolues, caractérisé par une activité contractile utérine douloureuse d'au moins deux contractions toutes les 10 minutes pendant une heure, associée à une modification du col qui se raccourcit ou s'ouvre avec des membranes souvent intactes parfois rompues prématurément avec ou sans métrorragies. Ce qui aboutirait inéluctablement à l'accouchement prématuré en l'absence de traitement approprié.

L'accouchement prématuré se définit par l'OMS comme étant l'accouchement d'un fœtus de plus de 500 g ou de plus de 22 SA (semaines d'aménorrhée) et qui respire ou manifeste tout signe de vie. La fréquence des accouchements prématurés varie selon les régions de 5 à 11 %. L'accouchement prématuré est responsable d'un taux important de mortalité et de morbidité néonatales [1, 2, 3].

La prise en charge des menaces d'accouchement prématuré vise à retarder l'accouchement prématuré afin d'améliorer le pronostic néonatal avec un minimum d'effets secondaires pour la mère et son nouveau-né.

Pour atteindre cet objectif, il existe tout un arsenal thérapeutique agissant à plusieurs niveaux. D'une part, le traitement tocolytique visant à arrêter le travail prématuré et ainsi maintenir la grossesse le plus longtemps possible. La tocolyse seule n'est pas suffisante pour améliorer le pronostic néonatal. Mais elle permet du moins la mise en œuvre d'autres interventions qui ont prouvé un apport important sur les résultats néonataux. D'autre part, la corticothérapie maternelle qui permet d'accélérer la maturation pulmonaire foetale, l'antibiothérapie pour éviter l'infection néonatale et le transfert in utéro dans une maternité où existe une unité de soins néonataux performante. Ces interventions ont déjà prouvé leurs bénéfices en terme de morbidité et de mortalité néonatale.

Nombreuses sont les molécules utilisées pour la tocolyse : les bêtamimétiques, les inhibiteurs calciques, les antagonistes de l'ocytocine, les donneurs de monoxyde d'azote, le sulfate de magnésium, la progestérone et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les bêtamimétiques restent les plus fréquemment utilisés. Leur efficacité dans la tocolyse est démontrée mais ils ont beaucoup d'effets secondaires maternels fréquents, parfois graves, liés aux nombreuses contre-indications. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, représentés principalement par l'indométacine, restent d'usage limité en raison des effets secondaires néonataux qui limitent la durée et la dose de leur utilisation. Mais ils sont plus faciles à administrer avec un coût plus faible et des effets secondaires maternels moindres pouvant être jugulés sans avoir à arrêter la tocolyse.

De nombreuses études ont comparé les tocolytiques entre eux. Seulement cinq études qui ont comparé l'indométacine aux bêtamimétiques.

Nous avons réalisé une étude randomisée prospective sur une population présentant une MAP (menace d'accouchement prématuré). L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la tolérance de deux groupes thérapeutiques tocolytiques, d'une part les bêtamimétiques représentés par le salbutamol, qui est le traitement de référence dans nos services, et d'autre part l'association de l'indométacine et la progestérone naturelle.

PATIENTS ET METHODES

Notre travail se présente sous forme d'essai thérapeutique prospectif randomisé sur deux groupes.

1) Sélection des patientes

Nous avons inclus dans notre travail les patientes présentant une MAP entre 28 SA et 34 SA qui se sont présentées au service de gynécologie obstétrique B de CHU Mohamed VI durant la période allant du début février 2005 à la fin du mois juillet 2006. Le diagnostic de MAP était posé en cas de contractions utérines (au moins 2 par 10 minutes) régulières et douloureuses, associées à la présence de modifications cervicales. L'âge gestationnel était précisé à partir de la date des dernières règles ou sur les données de l'échographie du 1^{er} trimestre. Les patientes recrutées sont choisies selon des critères précis.

1) Critères d'inclusion :

Dans l'objectif de choisir un échantillon le plus homogène possible, nous avons considéré comme critères d'inclusion les patientes avec:

- Age des patientes \geq 18 ans.
- Age gestationnel entre 28 SA 0/7 et 33 SA 6/7.
- Contractions utérines \geq 2 contractions utérines/10 minutes avec modifications cervicales.
- Membranes intactes.
- Fœtus unique, vivant et non malformé.
- Absence de contre-indications aux bêtamimétiques, à l'indométacine et à la progestérone naturelle.
- Consentement de la patiente

2) Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patientes ayant :

- un âge gestationnel < 28 SA ou ≥ 34 SA.
- une dilatation > 4 cm à l'admission
- des membranes rompues à l'admission.
- des signes de chorioamniotite.
- des signes de souffrance fœtale, des malformations fœtales.
- une grossesse multiple.
- des contre-indications aux bêtamimétiques, à l'indométacine et à la progestérone naturelle.

Dès que le diagnostic de travail prématuré était posé et les critères précités vérifiés, la patiente était hospitalisée, mise au repos et la tocolyse était débutée. Le protocole thérapeutique adéquat était choisi par randomisation (table de randomisation générée par ordinateur).

Nous avons, ainsi, constitué deux groupes thérapeutiques :

Groupe indométacine:

Les patientes ont reçu 200 mg d'indométacine par jour répartie en 2 prises toutes les 12 heures pendants uniquement 2 jours (durée qui ne doit être dépassée même en cas de persistance des contractions) associée à la progestérone naturelle micronisée (Utrogestan) 100 mg une capsule intra vaginale 3 fois par jour jusqu'à 35 SA. Nous avons choisi d'associer la progestérone naturelle à l'indométacine dans le but de pouvoir diminuer les doses nécessaires d'indométacine et de limiter la durée du traitement, sans retentir sur son efficacité.

Groupe salbutamol:

Les patientes de ce groupe ont reçu le salbutamol (ventoline) 0.5mg : 5 ampoules en perfusion de 500 cc de sérum salé à 9 % en perfusion de 24 heures.

Le traitement était poursuivi pendant 48 heures avant de passer au relais par voie rectale par le Salbutamol 1 mg suppositoire (1 suppo toutes les 6 heures) jusqu'à 35 SA.

Pour les deux groupes une corticothérapie (bétaméthasone: Célestène 12 mg IM répété après 24 heures) a été associée à la tocolyse. L'antibiothérapie n'a été prescrite que si une indication se posait.

Les patientes ont bénéficié d'un bilan fait de :

- Un monitoring des contractions utérines et du rythme cardiaque fœtal.
- Une échographie vérifiant le bien être fœtal, la quantité de liquide amniotique, la localisation placentaire, et estimant le poids fœtal.
- Un bilan biologique comportant : un hémogramme, un dosage de la protéine C réactive (CRP) et un dosage de la glycémie.
- Un bilan infectieux : culture d'urine, prélèvements vaginaux.

Les éléments de la surveillance de la tocolyse comportaient :

- l'évaluation des contractions utérines.
- l'évolution de la dilatation cervicale.
- la tolérance du traitement : le rythme cardiaque maternel, les signes digestifs maternels.
- un monitoring fœtal.
- une échographie obstétricale de surveillance.

II) Analyse et Critères d'évaluation

Nous avons réalisé une fiche d'exploitation qui nous a permis d'évaluer l'efficacité et l'inoffensivité des traitements, à travers les critères suivants :

- La présence d'effets secondaires maternels.
- Le délai de l'accouchement :
 - < 24 heures
 - entre 24 et 48 heures
 - entre 48 heures et 1 semaine

 - plus d'une semaine.

-L'âge gestationnel au moment de l'accouchement.

-L'état du nouveau né :

→ La présence ou non de signes de détresse respiratoire.

→ L'Apgar à la naissance.

→ Le poids néonatal.

L'étude a permis de recruter 38 patientes :

-17 patientes ont reçu le traitement par indométacine+ progestérone (groupe indométacine).

-21 patientes ont reçu le traitement par salbutamol (groupe salbutamol).

-4 patientes correspondaient à nos critères ont échappé à notre randomisation vu des problèmes d'organisation.

L'analyse des statistiques est faite par le Logiciel Epi Info 6. Une différence statistiquement significative est définie par une valeur de $p < 0.05$. On a utilisé plusieurs tests pour calculer la valeur de p : le Test de Mann-Whitney ou de Wilcoxon (test de Kruskal-Wallis pour 2 groupes), le Test exact de Fisher et le Test de Mantel Haenszel.

RESULTATS

Durant la période de l'étude (18mois), nous avons recensé 42 patientes répondant à nos critères d'inclusion. 38 patientes ont été incluses dans notre randomisation. Nous ne pouvons pas avancer une fréquence de la menace d'accouchement prématuré à travers cette étude.

Durant cette période, 7720 accouchements ont eu lieu dans notre service.

I. Analyse descriptive de l'échantillon :

1- Age :

L'âge moyen des patientes incluses dans notre étude est de 24.5 ans \pm 5.2 ans, avec un minimum d'âge qui est de 18 ans et un maximum de 39 ans. Le Mode est de 21 ans avec une médiane de 23.5 ans.

Tableau 1 : Description de l'âge des patientes de notre échantillon:

| Intervalle d'age | Fréquence | Pourcentage | Cummulé |
|------------------|-----------|-------------|---------|
| 18 - 23 ans | 19 | 50 % | 50 % |
| 24 - 29 ans | 13 | 34.2 % | 84.2% |
| 30 - 35 ans | 5 | 13.2 % | 97.4 % |
| \geq 36 ans | 1 | 2.6 % | 100 % |
| Total | 38 | 100 % | |

2- Parité :

44.7 % des patientes sont des primipares, 36.8 % sont des deuxièmes pares, 15.8 % des troisièmes pares et une seule patiente est quadri pare.

Tableau 2 : Description de la parité des patientes

| Parité | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------|-----------|-------------|
| Primipare | 17 | 44.7 % |
| 2 ^{ème} pare | 14 | 36.8 % |
| 3 ^{ème} pare | 6 | 15.8 % |
| 4 ^{ème} pare | 1 | 2.6 % |
| Total | 38 | 100 % |

3- Les antécédents :

3 patientes (7.9 %) ont présenté un antécédent d'accouchement prématuré.

Aucune patiente n'a présenté un antécédent de travail prématuré au cours de cette grossesse.

Tableau 3 : Description des antécédents d'accouchement prématuré des patientes

| Antécédent d'accouchement prématuré | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------------------|-----------|-------------|
| Pas d'antécédent | 35 | 92.1 % |
| Un antécédent | 3 | 7.9 % |
| Total | 38 | 100 % |

Pas d'antécédents médicaux notables chez les patientes. Une seule patiente a comme antécédent chirurgical une appendicectomie 10 ans auparavant.

4- L'âge gestationnel à l'admission :

La moyenne de l'âge gestationnel à l'admission est de 30.5 ± 1.7 SA, avec une médiane de 30.5 SA est un mode de 29 SA

Tableau 4 : description de l'age gestationnel à l'admission.

| Age gestationnel | Fréquence | Pourcentage |
|------------------|-----------|-------------|
| 28 | 5 | 13.2% |
| 29 | 10 | 26.3% |
| 30 | 4 | 10.5% |
| 31 | 5 | 13.2% |
| 32 | 9 | 23.6% |
| 33 | 5 | 13.2% |
| Total | 38 | 100% |

5- Éléments de l'examen clinique à l'admission :

5-1 La dilatation cervicale:

21.1 % des patientes se sont présentées avec un col fermé à l'admission. 42.1 % avec une dilatation cervicale à 1 cm, 34.2 % avec un col dilaté à 2 cm et chez une seule patiente l'examen clinique a objectivé une dilatation à 3 cm.

Tableau 5 : Description de la dilatation cervicale à l'admission

| Dilatation cervicale | Fréquence | Pourcentage |
|----------------------|-----------|-------------|
| Col fermé | 8 | 21.1 % |
| 1 cm | 16 | 42.1 % |
| 2 cm | 13 | 34.2 % |
| 3 cm | 1 | 2.6 % |
| Total | 38 | 100 % |

5-2 La hauteur utérine:

En moyenne la hauteur utérine à l'admission est de 26.2 ± 3.1 cm, avec un minimum de 20 cm et un maximum de 30 cm. Une médiane et un mode de 26 cm.

5-3 La présentation fœtale:

L'examen clinique a noté que chez toutes les patientes la présentation est céphalique.

6- Le bilan para clinique à l'admission :

L'échographie obstétricale a été réalisée chez toutes les patientes et aucune anomalie n'a été notée, toutes les grossesses sont mono-fœtales.

L'examen cytot bactériologique des urines n'a été fait que pour 21 patientes (55.3 % de l'effectif total), dont 81.0 % sont négatifs.

La CRP a été faite chez 18 patientes (47.4%) et était négatif dans 88.9% des cas.

Tableau 6 : Description des résultats des bilans

| Bilan | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------------------------|-----------|-------------|
| Examen cytot bactériologique des urines | | |
| Non fait | 17 | 44.7 % |
| Négatif | 17 | 44.7 % |
| Positif | 4 | 10.6 % |
| Protéine C réactive | | |
| Non faite | 20 | 52.7 % |
| Négative | 16 | 42.1 % |
| Positive | 2 | 5.2 % |

7- Le traitement reçu :

L'indication de l'antibiothérapie a été posée chez 14 (36.9 %) patientes, 92.9 % ont reçu de l'amoxicilline pour une durée moyenne de 7 jours et une seule patiente a reçu la gentamycine pendant 4 jours.

34 patientes ont reçu une cure complète de corticoïdes (89.5 %), et 4 patientes n'ont reçu que la première dose (10.5 %).

17 patientes soit 44.7 % ont reçu l'association indométacine–progestérone naturelle (groupe indométacine) et 21 patientes soit 55.3 % ont reçu le salbutamol comme tocolytique (groupe salbutamol).

II. Vérification de la comparabilité des 2 groupes :

Après l'analyse globale de l'échantillon nous avons réalisé une comparaison entre les deux groupes thérapeutiques.

1- Comparaison de l'âge entre les 2 groupes :

Dans le groupe Indométacine, l'âge moyen des patientes est de 23.9 ans \pm 4.8.

Dans le groupe Salbutamol, il est de 24.9 ans \pm 5.6

Tableau 7 : analyse descriptive de l'âge des patientes au sein de chaque groupe thérapeutique :

| Tocolyse | Observés | Moyenne | Ecart-type | Minimum | médiane | Maximum | mode |
|--------------|----------|---------|------------|---------|---------|---------|------|
| Indométacine | 17 | 23.9 | 4.8 | 18 | 24 | 35 | 21 |
| Salbutamol | 21 | 24.9 | 5.6 | 18 | 23 | 39 | 21 |

→ Valeur de p = 0.657859

Ainsi, les deux groupes sont comparables sur le plan âge.

2- Comparaison de la parité entre les 2 groupes :

Les primipares constituent 27.1 % du groupe salbutamol contre 29.4 % du groupe indométacine. 47.1 % du groupe indométacine sont des deuxièmes pares contre 28.6 % du groupe salbutamol. Les patientes troisièmes pares constituent 17.6 % du groupe indométacine et 14.3 % du groupe salbutamol. Une seule patiente quadri pare appartient au groupe indométacine.

Tableau 8: analyse de la parité des patientes par rapport au groupe thérapeutique

| PARITE | Groupe indométacine | Groupe salbutamol | Valeur p |
|--------|---------------------|-------------------|----------|
| 1 | 5 (29.4%) | 12 (57.1%) | 0.09** |
| 2 | 8 (47.1%) | 6 (28.6%) | 0.24** |
| 3 | 3 (17.6%) | 3 (14.3%) | 0.56* |
| 4 | 1 (5.9%) | 0 (0%) | 0.46* |
| Total | 17 (100.0%) | 21 (100.0%) | |

Ainsi, les deux groupes sont comparables concernant la parité.

3- Antécédents d'accouchement prématuré en fonction du groupe thérapeutique

11.8 % du groupe indométacine (2 patientes) ont déjà présenté un antécédent d'accouchement prématuré et seulement 4.8 % (une seule patiente) du groupe salbutamol.

L'analyse statistique trouve une valeur de p qui est de 0.57. Donc les deux groupes sont comparables à ce niveau.

4- L'âge gestationnel à l'admission en fonction du groupe thérapeutique :

L'âge gestationnel à l'admission est de 30.6 ± 1.8 SA de moyenne dans le groupe indométacine et de 30.3 ± 1.6 SA dans le groupe salbutamol.

Tableau 9 : analyse descriptive de l'âge gestationnel au sein de chaque groupe thérapeutique

| Tocolyse | Observés | Moyenne | Ecart-type | Minimum | médiane | Maximum | mode |
|--------------|----------|---------|------------|---------|---------|---------|------|
| Indométacine | 17 | 30.6 | 1.8 | 28 | 31 | 33 | 29 |
| Salbutamol | 21 | 30.3 | 1.6 | 28 | 30 | 33 | 29 |

La valeur de p est de 0.59, ce qui fait que les deux groupes soient comparables à ce niveau.

5- Dilatation du col à l'admission en fonction du groupe thérapeutique:

47.05% du groupe indométacine se sont présenté avec une dilatation cervicale ≥ 2 cm, contre 28.6% du groupe salbutamol.

Tableau 10: analyse de la dilatation cervicale à l'admission au sein de chaque groupe thérapeutique.

| COL dilatation | Groupe indométacine Nombre (pourcentage) | Groupe salbutamol Nombre (pourcentage) | Total |
|----------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-------|
| 0 | 1 (5.9) | 7 (33.3) | 8 |
| 1 | 8 (47.05) | 8 (38.1) | 16 |
| 2 | 8 (47.05) | 5 (23.8) | 13 |
| 3 | 0 (0) | 1 (4.8) | 1 |
| Total | 17 (100) | 21 (100) | 38 |

L'analyse des données trouve une valeur de p de 0.096 non significative. Ce qui implique que les deux groupes sont comparable concernant la dilatation cervicale.

6- Résultats de l'examen cyto bactériologique des urines en fonction du groupe thérapeutique:

Dans le groupe indométacine, l'examen cyto bactériologique des urines a été réalisé chez 47.1 % des patientes dont un seul examen est positif.

Dans le groupe salbutamol, l'examen cyto bactériologique des urines a été réalisé chez 61.9 % des patientes. Il est positif chez 14.3 % des patientes.

L'analyse statistique trouve une différence non significative, ainsi les deux groupes sont comparables à ce niveau.

Tableau 11: analyse des résultats de l'ECBU au sein de chaque groupe thérapeutique

| ECBU | Groupe indométacine | Groupe salbutamol |
|----------|---------------------|-------------------|
| Non fait | 9 (52.9%) | 8 (38.1%) |
| Négatif | 7 (41.2%) | 10 (47.6%) |
| Positif | 1 (5.9%) | 3 (14.3%) |
| Total | 17 (100%) | 21 (100%) |

→ p unilatéral = 0.38

7- Résultats de la CRP en fonction du groupe thérapeutique:

La CRP a été faite chez 35.3% du groupe indométacine est revenue négative pour toutes ces patientes.

Dans le groupe salbutamol, 57.2% des patientes ont bénéficié d'une CRP qui a été positive chez uniquement une seule patiente.

L'analyse statistique ne trouve pas de différence entre les deux groupes (p=0.55).

Tableau 12 : analyse des résultats de la CRP au sein de chaque groupe thérapeutique

| CRP | Groupe indométacine | Groupe salbutamol |
|-----------|---------------------|-------------------|
| Non faite | 11 (64.7%) | 9 (42.8%) |
| Négative | 6 (35.3%) | 11 (52.4%) |
| Positive | 0 (0%) | 1 (4.8%) |
| Total | 17 (100%) | 21 (100%) |

8- Prescription d'antibiothérapie en fonction du groupe thérapeutique:

Dans le groupe indométacine 47.1% des patientes ont reçu une antibiothérapie au cours de l'hospitalisation, contre uniquement 23.8% du groupe salbutamol. Toutes ces patientes ont reçu de l'amoxicilline sauf une seule patiente du groupe salbutamol qui a reçu de la gentamycine.

Tableau 13: analyse de la prescription d'antibiotique dans chaque groupe thérapeutique

| Antibiothérapie | Groupe indométacine | Groupe salbutamol |
|-----------------|---------------------|-------------------|
| Reçue | 8 (47.1%) | 5 (23.8%) |
| Non reçue | 9 (52.9%) | 16 (76.2%) |
| Total | 17 (100%) | 21(100%) |

→ Valeur de p =0.13

Donc, les deux groupes sont comparables en ce qui concerne la prescription d'antibiotiques.

9- Prescription de corticothérapie en fonction du groupe thérapeutique:

Toutes les patientes du groupe indométacine ont reçu une cure complète de corticothérapie.

Dans le groupe salbutamol, 4 patientes soit 19 % n'ont reçu que la première dose ayant accouché avant de recevoir la deuxième. L'analyse statistique trouve un p égal à 0.11. Ce qui implique que la différence entre les deux groupes n'est pas significative.

III. Comparaison de l'efficacité des 2 protocoles de traitement:

Après la vérification de la comparabilité des deux groupes, nous avons fait une comparaison de l'efficacité des deux traitements. Notre comparaison se base sur plusieurs éléments : le délai d'accouchement, la comparaison de l'âge gestationnel à l'accouchement, l'analyse des effets secondaires maternels et enfin l'analyse de l'état du nouveau né.

1- Délai d'accouchement :

L'analyse globale du délai d'accouchement trouve que 10.5 % des patientes ont accouché avant 24 heures, 15.8 % entre 24 et 48 heures, 13.2 % entre 48 heures et 7 jours et 60.5 % ont accouché au delà d'une semaine.

Tableau 14 : analyse globale du délai d'accouchement par rapport au début de la tocolyse

| Délai d'accouchement | Fréquence | Pourcentage | Cummulé |
|----------------------|-----------|-------------|---------|
| <24h | 4 | 10.5% | 10.5% |
| ≥24h et < 48h | 6 | 15.8% | 26.3% |
| ≥48h et < 7jours | 5 | 13.2% | 39.5% |
| ≥ 1semaine | 23 | 60.5% | 100% |
| Total | 38 | 100% | |

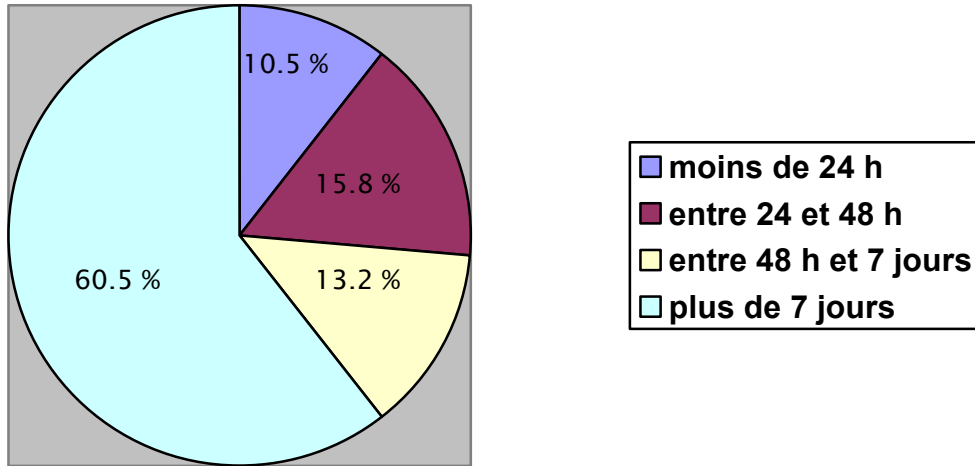


Figure 1 : répartition des délais d'accouchement par rapport au début de la tocolyse

1-1 Délai d'accouchement en fonction du groupe thérapeutique :

Aucune patiente du groupe indométacine n'a accouché avant 24 heures tandis que 19% du groupe salbutamol ont accouché avant ce délai.

17.6 % du groupe indométacine ont accouché entre 24 et 48 heures et 14.3 % du groupe salbutamol.

17.6 % du groupe indométacine ont accouché entre 48 heures et 7 jours et seulement 9.5% du groupe salbutamol.

La grossesse a été prolongée au delà de 7 jours chez 64.8 % du groupe indométacine et 57.2 % du groupe salbutamol.

Tableau 15 : analyse du délai d'accouchement par rapport au groupe thérapeutique

| Délai d'accouchement | groupe indométacine | groupe salbutamol | Valeur p |
|----------------------|---------------------|-------------------|----------|
| <24 h | 0 (0%) | 4 (19%) | 0.08 |
| ≥ 24 h et < 48 h | 3 (17.6%) | 3 (14.3%) | 0.56 |
| ≤ 48 h | 3 (17.6%) | 7 (33.3%) | 0.46 |
| ≥ 48 h et < 7 jours | 3 (17.6%) | 2 (9.5%) | 0.39 |
| ≥ 1 semaine | 11 (64.8%) | 12 (57.2%) | 0.63 |
| Total | 17 (100%) | 21 (100%) | |

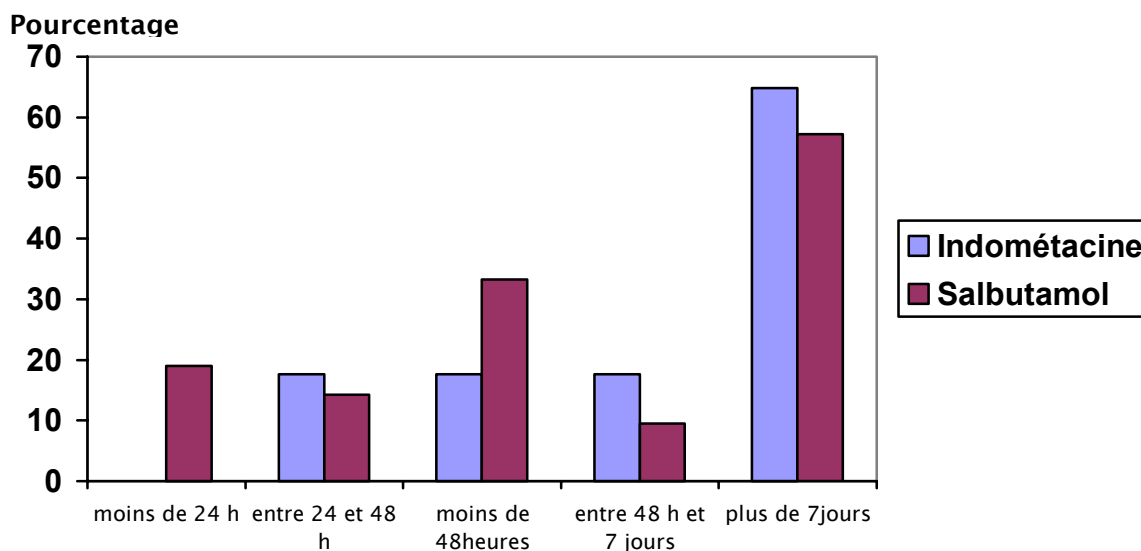


Figure 2 : analyse du délai d'accouchement par rapport au groupe thérapeutique

L'analyse statistique ne trouve pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes avec une puissance statistique qui est de 15 %.

1-2 Délai d'accouchement en fonction la dilatation cervicale au sein de chaque groupe thérapeutique :

Dans le groupe Indométacine, toutes les patientes ayant accouché entre 24 et 48 heures avaient à l'admission une dilatation cervicale ≥ 2 cm.

66.7 % des patientes ayant accouché entre 48 heures et 7 jours avaient à l'admission un col dilaté à 2 cm ou plus.

Et seulement 27.3 % des patientes qui ont accouché au delà d'une semaine avait un col dilaté à 2 cm ou plus à l'admission.

Dans le groupe salbutamol, 75% des patientes qui ont accouché avant 24 heures avaient à l'admission une dilatation cervicale ≥ 2 cm.

33.3% des patientes qui ont accouché entre 24 et 48 heures, 50% des patientes ayant accouché entre 48 heures et 7 jours et uniquement 8.3% des patientes qui ont accouché au delà de 7 jours avaient, à l'admission, un col dilaté à 2 cm ou plus.

Tableau 16 : analyse du délai d'accouchement par rapport au groupe thérapeutique et à la dilatation cervicale à l'admission

| Délai d'accouchement | Groupe indométacine | | | Groupe salbutamol | | |
|------------------------------|---------------------|-------------|----------|-------------------|-------------|----------|
| | < 2 cm | ≥ 2 cm | Valeur p | < 2 cm | ≥ 2 cm | Valeur p |
| <24h | 0 | 0 | - | 1 | 3 | 0.052 |
| ≥ 24 h et < 48h | 0 | 3 | 0.08 | 2 | 1 | 0.65 |
| ≥ 48 h et \leq 7jours | 1 | 2 | 0.45 | 1 | 1 | 0.5 |
| ≥ 1 semaine | 8 | 3 | 0.04 | 11 | 1 | 0.02 |
| Total | 9 | 8 | - | 15 | 6 | - |

L'analyse statistique trouve une différence statistiquement significative dans les deux groupes entre les patientes qui ont accouché après une semaine. Cette différence par rapport à la dilatation cervicale à l'admission. Les patientes qui avaient une dilatation cervicale inférieure à 2 cm avaient moins de risque d'accoucher avant une semaine dans les deux groupes.

Pour les autres patientes, la différence de dilatation à l'admission n'est pas significative.

1-3 Délai d'accouchement en fonction des antécédents d'accouchement prématuré au sein de chaque groupe thérapeutique :

Dans le groupe indométacine on a noté 2 cas d'antécédent d'accouchement prématuré, ces deux patientes ont accouché au-delà de 7 jours. Dans le groupe salbutamol, une seule patiente avait un antécédent d'accouchement prématuré et a accouché avant 24 heures du début de la tocolyse. La différence entre les deux groupes n'est pas significative, ainsi l'antécédent d'accouchement prématuré n'a pas d'influence sur nos résultats.

Tableau 17 : analyse du délai d'accouchement par rapport au groupe thérapeutique et aux antécédents d'accouchement prématuré

| Antécédents d'accouchement prématuré | Groupe indométacine | | | Groupe salbutamol | | |
|--------------------------------------|---------------------|-----|----------|-------------------|-----|----------|
| | non | oui | Valeur p | non | oui | Valeur p |
| < 24h | 0 | 0 | - | 3 | 1 | 0.19 |
| ≥ 24h et < 48h | 3 | 0 | - | 3 | 0 | - |
| ≥ 48h et < 7jours | 3 | 0 | - | 2 | 0 | - |
| ≥ 1semaine | 9 | 2 | 0.51 | 12 | 0 | - |
| Total | 15 | 2 | - | 20 | 1 | - |

1-4 Délai d'accouchement fonction du résultat de l'examen cyto bactériologique des urines au sein de chaque groupe thérapeutique :

Dans le groupe indométacine, l'examen cyto bactériologique des urines était positif chez une seule patiente, cette dernière a accouché entre 48 heures et 7 jours du début de la tocolyse. Dans le groupe salbutamol, l'examen cyto bactériologique des urines était positif chez 3 patientes dont une a accouché entre 48 heures et 7 jours et 2 patientes ont accouché au-delà de 7 jours. L'analyse statistique ne trouve pas de différence entre les groupes.

Tableau 18 : analyse du délai d'accouchement par rapport au groupe thérapeutique et aux résultats de l'ECBU

| ECBU | Groupe indométacine | | | Groupe salbutamol | | |
|------------------|---------------------|---------------------|------|-------------------|---------------------|------|
| | positif | Négatif ou non fait | P | positif | Négatif ou non fait | P |
| <24h | 0 | 0 | - | 0 | 4 | - |
| ≥24h et < 48h | 0 | 3 | - | 0 | 3 | - |
| ≥48h et < 7jours | 1 | 2 | 0.17 | 1 | 1 | 0.27 |
| ≥1 semaine | 0 | 11 | - | 2 | 10 | 0.61 |
| Total | 1 | 16 | - | 3 | 18 | - |

1-5 Délai d'accouchement fonction de l'antibiothérapie reçue ou non au sein de chaque groupe thérapeutique :

Dans le groupe indométacine, 66.7 % des patientes qui ont accouché entre 24 et 48 heures ont reçu une antibiothérapie pendant leur hospitalisation, 33.3 % des patientes qui ont accouché entre 48 heures et 7 jours et 45.5 % des patientes qui ont accouché au delà de 7 jours.

Dans le groupe salbutamol, 25 % des patientes qui ont accouché avant 24 heures ont reçu une antibiothérapie à l'admission. Aucune des patientes qui ont accouché entre 24 et 48 heures n'a reçu d'antibiotiques. 50 % des patientes qui ont accouché entre 48 heures et 7 jours ont reçu une antibiothérapie durant l'hospitalisation et 25 % de celles qui ont accouché après une semaine du début de la tocolyse.

L'analyse ne trouve pas de différence statistique, ainsi l'antibiothérapie ne semble pas influencer les résultats.

Tableau 19 : analyse du délai d'accouchement par rapport au groupe thérapeutique et à la prescription d'antibiothérapie

| Antibiothérapie | Groupe indométacine | | | Groupe salbutamol | | |
|------------------|---------------------|-----|------|-------------------|-----|------|
| | Oui | non | P | oui | non | p |
| <24h | 0 | 0 | - | 1 | 3 | 0.69 |
| ≥24h et < 48h | 2 | 1 | 0.45 | 0 | 3 | 0.42 |
| ≥48h et < 7jours | 1 | 2 | 0.54 | 1 | 1 | 0.42 |
| ≥ 1 semaine | 5 | 6 | 0.62 | 3 | 9 | 0.64 |
| Total | 8 | 9 | - | 5 | 16 | - |

2- Analyse des effets secondaires maternels chez les deux groupes thérapeutiques :

Deux patientes du groupe salbutamol avaient présenté lors du traitement des effets secondaires des bêtamimétiques à type de palpitation et tachycardie ayant nécessité une diminution de la dose du traitement, une de ces deux patientes a accouché avant 48 heures de la tocolyse, et l'autre a accouché après 3jours du début de la tocolyse.

Aucune patiente du groupe indométacine n'a présenté d'effets secondaires de l'indométacine ni de la progestérone naturelle.

3- Analyse de l'âge gestationnel au moment de l'accouchement en fonction du groupe thérapeutique

La moyenne d'âge gestationnel à l'accouchement est de 36.1 SA dans le groupe indométacine et 35.0 SA dans le groupe salbutamol.

L'analyse statistique ne trouve pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0.38$).

Tableau 20 : analyse de l'age gestationnel au moment de l'accouchement par rapport au groupe thérapeutique

| Tocolyse | Observés | Moyenne | Ecart-type | Minimum | médiane | Maximum | mode |
|--------------|----------|---------|------------|---------|---------|---------|------|
| Indométacine | 17 | 36.1 | 4.6 | 29.0 | 38.0 | 41.0 | 40.0 |
| Salbutamol | 21 | 35.0 | 4.6 | 28.0 | 36.0 | 42.0 | 39.0 |

4- Analyse de l'état des nouveaux nés en fonction du groupe thérapeutique :

Dans le groupe indométacine, on a noté 2 cas de détresse respiratoire néonatale (11.8 %), un cas de nouveau né avec Apgar à la naissance inférieur à 7 et aucun décès néonatal n'a été observé. La moyenne de poids néonatal est de 2898.2 g.

Dans le groupe salbutamol, on a noté un seul cas de détresse respiratoire néonatale, 3 cas soit 14.2% chez qui l'Apgar était ≤ 7 et un cas de décès néonatal. La moyenne de poids néonatal est de 2436.7 g.

Le nouveau né décédé est issu d'une grossesse non suivie, sa mère âgée de 22 ans a été admise avec une menace d'accouchement prématurée à 33 SA. L'échographie faite à l'admission n'a pas révélé d'anomalies. La mère a reçu une cure complète de corticothérapie. L'accouchement a eu lieu 26 heures après le début de la tocolyse. L'examen du nouveau né a trouvé des signes de détresse respiratoire avec un Apgar à 6/10 après réanimation et un poids à 1300 g.

L'analyse statistique n'a pas objectivé de différence significative entre les deux groupes en terme de résultats néonataux.

Tableau 21 : analyse de l'état des nouveaux nés par rapport aux groupes thérapeutiques

| Etat du nouveau né | Groupe indométacine | Groupe salbutamol | Valeur de p |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|-------------|
| Apgar \leq 7 à la naissance | 1 (5.9%) | 3 (14.2%) | 0.38 |
| Détresse respiratoire | 2 (11.8%) | 1 (4.8%) | 0.42 |
| Décès néonatal | 0 (0%) | 1 (4.8%) | 0.55 |
| Moyenne Poids néonatal | 2898.2 g | 2436.7 g | 0.64 |

DISCUSSION

I) Rappels sur la menace d'accouchement prématuré

La menace d'accouchement prématuré est l'une des pathologies les plus fréquentes pendant la grossesse. Responsable de prématurité, elle constitue une cause importante de morbidité et de mortalité néonatale. En France, l'incidence de prématurité est d'environ 6.8 % [4]. Elle va jusqu'à 11 % aux Etats Unies [5].

Sa physiopathologie est compliquée, et implique plusieurs facteurs. Ses étiologies sont représentées principalement par les infections, les malformations utérines, les grossesses multiples, les hydramnios, les ruptures prématurées de membranes et certaines pathologies placentaires et maternelles [3].

1. Eléments diagnostic de la menace d'accouchement prématuré :

Devant une menace d'accouchement prématuré, il s'agit d'évaluer le risque pour que l'accouchement ait lieu effectivement prématurément.

Pour le faire, on se guide sur l'existence ou non de facteurs de risque de prématurité et sur des critères cliniques et para cliniques de sévérité de la menace d'accouchement prématuré.

1-1 Facteurs de risque :

Les facteurs de risque sont multiples, sociaux, culturels et médicaux. Ils regroupent des données telles que :

- l'âge
- la parité
- les antécédents obstétricaux : curetage, interruption volontaire de grossesse, avortement tardif ou accouchement prématuré.
- le mode de vie : apprécié par le niveau d'études, l'activité professionnelle, la situation maritale.

Ils permettent de sélectionner une population à risque de prématurité dans la population générale.

De nombreux scores ont été établis dont principalement le coefficient de risque d'accouchement prématuré de PAPIERNIK, qui attribue un nombre de 1 à 5 points à 35 facteurs présumés de risque d'accouchement prématuré et permet d'identifier les populations concernées par le risque de menace d'accouchement prématuré et de prévoir une mise en place adaptée des mesures préventives [3].

Certains facteurs de risque ne sont pas modifiables ; par exemple les antécédents obstétricaux et la parité. D'autres facteurs sont théoriquement modifiables, mais cela pose en pratique de gros problèmes de mise en œuvre : c'est le cas des professions fatigantes et du niveau d'éducation.

1-2 Etude clinique :

Les critères cliniques de diagnostic de menace d'accouchement prématuré sont : la présence de contractions utérines intenses, fréquentes et douloureuses, et l'apparition de modifications cervicales chez une patiente dont l'âge de la grossesse est entre 22 et 36 SA + 6 jours. L'âge gestationnel doit être précisé soit à partir de la date des dernières règles ou du rapport fécondant soit à partir d'une échographie du premier trimestre [3, 5, 6].

L'interrogatoire cherche à mettre en évidence l'existence de contractions utérines et établit leurs caractéristiques, vérifie l'absence de métrorragies de leucorrhées et de signes fonctionnels urinaires, et recherche la notion de rupture prématurée des membranes qui se manifeste par un écoulement vaginal permanent de liquide clair d'odeur fade et souvent abondant.

L'examen clinique a pour objectif d'évaluer les contractions utérines et les modifications cervicales, et aussi de rechercher des signes d'infection urogénitale ou générale.

Le toucher vaginal permet de préciser les modifications cervicales : la longueur du col, sa dilatation, sa position et sa consistance. Mais c'est un examen qui reste très subjectif avec une faible reproductibilité entre examinateurs différents.

Des études ont montré qu'un raccourcissement du col n'est pas correctement reconnu par le toucher vaginal tant que la longueur du col est supérieure à 30 mm. Elles ont conclu que le toucher vaginal n'est pas performant pour évaluer une dilatation de l'orifice interne du col. Ce dernier n'est pas accessible par le toucher vaginal lorsque l'orifice externe reste fermé [7].

L'utilisation de la tocométrie externe permet d'objectiver les contractions utérines et d'en repérer celles non ressenties par les patientes. Mais elle n'améliore, par contre, ni le diagnostic ni le pronostic de la menace d'accouchement prématuré. Il existe d'autres moyens pour évaluer la contractilité utérine (électrohystérogaphie) mais qui restent du domaine de la recherche [6].

Au terme de l'examen clinique, les données recueillies permettent d'établir un score de tocolyse (tableau 22).

Tableau 22: Score de tocolyse (d'après Gruber W. et Baumgarten K.)[3]

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------|----------|--------------|---------------------|------|---------|
| Contractions | absentes | irrégulières | Régulières <10 | - | - |
| R.P.M. | - | - | probable | - | Franche |
| Saignement | - | modéré | Important >100ml | - | - |
| Dilatation col | - | 1 cm | 2 cm | 3 cm | ≥ 4 cm |

Tableau 23: La probabilité de succès de blocage du travail est fonction du score de tocolyse.

| Score de tocolyse | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | ≥ 7 |
|-------------------|-----|----|----|----|----|---|-----|
| Travail arrêté % | 100 | 90 | 84 | 38 | 11 | 7 | 0 |

1-3 Etude para-clinique :

Il existe des tests et des examens qui permettent d'améliorer la prédiction du risque d'accouchement prématuré devant un tableau de menace d'accouchement prématuré.

1-3-1 L'échographie du col utérine et obstétricale

Cet examen est plus reproductible que le toucher vaginal avec une variabilité intra et inter-observateur inférieure à 10 % [6].

Il doit se faire par voie endovaginale, vessie vide. On mesure la longueur du col de l'orifice externe à l'orifice interne fermé (longueur de col utile). On évalue l'ouverture éventuelle de l'orifice interne et on précise la position de la poche des eaux par rapport au canal cervical. A cette mesure passive, on rajoute une mesure dynamique après pression sur le fond utérin ou au moment d'une contraction utérine pour chercher une éventuelle modification cervicale.

Les critères retenus pour définir un risque d'accouchement prématuré sont : un raccourcissement du col utérin au dessous de 30 mm, un orifice interne ouvert d'au moins 5 mm, voire une protrusion de la poche des eaux dans le vagin (diagnostic visuel sans mesure). Les valeurs minimums utilisées sont variables selon les auteurs : entre 20 et 30 mm pour la longueur cervicale et 3 à 6 mm pour la largeur de l'orifice interne, 3 mm en général pour la protrusion [6].

Différents stades de gravité sont définis par ordre croissant : un col raccourci mais fermé à l'orifice interne (en « T »), une ouverture de l'orifice interne en « Y », puis en « V », puis en U.

On note une notion dynamique dans cette stadification : une patiente peut présenter hors contraction utérine un col en « T », mais le col peut se modifier après une contraction pour devenir en « V » par exemple.

L'échographie endovaginale pour l'évaluation du col utérin lors des MAP à une sensibilité comprise entre 73 % et 100 %, une spécificité entre 44 % et 78 %, une valeur prédictive positive autour de 55 % et une valeur prédictive négative autour de 90%. elle a une meilleure sensibilité que le toucher vaginal, mais il ne doit pas remplacer l'examen clinique [6].

elle doit être précédée par une échographie obstétricale qui permet de rechercher des malformations fœtales pouvant contre indiquer un traitement tocolytique. Et permet d'apprécier les mensurations fœtales, la position du placenta et la quantité du liquide amniotique.

1-3-2 Les marqueurs biologiques prédictifs

Ces marqueurs sont nombreux, mais sont pour la plupart des auteurs au stade d'évaluation scientifique. On cite :

La fibronectine, qui est une glycoprotéine ubiquitaire assurant l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire. Normalement absente dans les sécrétions cervico-vaginales entre la 21ème et la 37ème SA, elle peut être libérée sous l'influence de protéases lors de la séparation des tissus fœtaux de l'utérus maternel [8, 9].

L'alphafoetoprotéine, synthétisée par les macrophages intra-amniotiques activés, pénètre dans le compartiment maternel par voie trans-placentaire lors d'une séparation entre la décidua et le placenta au site d'insertion [3, 9].

Les facteurs vaginaux de l'inflammation, telles les cytokines vaginales, les métalloprotéinases et autres sont en cours d'évaluation [3, 9].

Les marqueurs hormonaux : la corticotrophin–releasing hormone plasmatique qui s'élève plusieurs semaines avant une menace d'accouchement prématuré, et L'oestriol salivaire [3, 9].

1-3-3 Le bilan biologique

Le bilan biologique a pour principal objectif de rechercher des éléments en faveur d'infection le plus souvent urogénitale. Ce bilan comprend en principe :

- une numération formule sanguine.
- un dosage de la protéine C réactive.
- des prélèvements vaginaux à la recherche essentiellement du streptocoque B, du Neisseria gonorrhoeae, du Listeria, du Mycoplasma hominis, du Trichomonas, de l'Ureaplasma urealyticum et des bactéroïdes fragilis.
- un examen cytobactériologique des urines (recherche des E. Coli).
- en cas d'hyperthermie des hémocultures avec recherche de Listériose.

2- Traitement de la menace d'accouchement prématuré :

Le traitement de la menace d'accouchement prématuré comporte trois volets :

- Un traitement visant à arrêter le processus de travail prématuré : la tocolyse.
- Un traitement visant à préparer le nouveau né à sa prématurité en cas d'échec de la tocolyse : la corticothérapie et la transfert in utéro dans un centre où existe une réanimation néonatale.
- Un traitement des facteurs aggravants, essentiellement anti-infectieux.

2-1 La corticothérapie anténatale :

Tous les efforts concernant la prématurité ont pour objectif de préserver la santé du nouveau né en diminuant la mortalité et la morbidité à court et à long terme.

La corticothérapie constitue l'intervention la plus bénéfique dans ce sens, connue par son action maturative sur le poumon fœtal. Elle est associée à une nette réduction de la mortalité néonatale (risque relatif 0.69), des syndromes de détresse respiratoire néonatale (risque relatif 0.66), de l'hémorragie cérébro-ventriculaire (risque relatif 0.54) et des entérocolites nécrosantes (risque relatif 0.46) [10, 11, 12].

Il n'y a pas de contre-indications pédiatriques à la corticothérapie maternelle. Des contre-indications maternelles existent, mais sont exceptionnelles et non absolues. Ce sont : le diabète mal équilibré, l'œdème pulmonaire, l'hypertension artérielle sévère mal contrôlée, l'infection sévère évolutive.

La corticothérapie n'est pas recommandée au delà de 34 semaines d'aménorrhée. Cependant, jusqu'à ce terme, elle est jugée indispensable. Ainsi, la tocolyse a souvent pour objectif de retarder l'accouchement le temps nécessaire à l'administration du corticoïde et à son efficacité. Le maximum d'effets bénéfiques est obtenu pour un accouchement entre 24 heures et une semaine suivant la cure [13, 14].

Il existe actuellement deux corticoïdes de synthèse dont l'efficacité sur la maturation pulmonaire fœtale est démontrée : la bétaméthasone (Célèstene) 12 mg toutes les 24 heures pendant 48 heures ; ce qui représente une seule cure courte. La dexaméthasone n'est plus recommandée du fait du risque accru de leucomalacie périventriculaire [4, 11].

La voie intramusculaire est la voie préférentielle d'utilisation. La voie intraveineuse pouvant entraîner plus d'effets secondaires pour la mère et le fœtus, et n'ayant pas fait l'objet d'essais randomisés, ne peut être d'usage [11]. Timothy J. et al ont expérimenté la voie intra

amniotique chez les moutons, les résultats ont mis en évidence une amélioration de la fonction pulmonaire mais avec des taux de mortalité et de morbidité suggérant que leur usage clinique reste inapproprié [15].

Les cures sont renouvelables trois fois, à une semaine d'intervalle (quatre cures au maximum). Il semble que l'administration anténatale de cures répétées comparée à une cure unique améliore la fonction pulmonaire, notamment chez les nouveaux nés avant 28 semaines d'aménorrhée. Cependant les études ne permettent pas de manière formelle de comparer les bénéfices de cette répétition par rapport aux risques infectieux et aux effets sur la croissance foétale [14].

2-2 Le traitement des facteurs aggravants:

Il s'agit essentiellement des infections vaginales et urinaires présentes lors d'une menace d'accouchement prématuré.

L'infection est le plus souvent asymptomatique. Elle pose problème, au niveau pratique, quant à l'attitude thérapeutique qui doit en découler. En cas de menace d'accouchement prématuré à membranes intactes avec signes d'infection urinaire ou vaginale et en cas de RPM, l'antibiothérapie est indispensable. Par contre, le problème se pose quand la menace d'accouchement prématuré est à membranes intactes sans signes infectieux : Faut-il traiter systématiquement toutes les MAPs même si elles sont asymptomatiques ? Quelle est la place de l'antibiothérapie chez les patientes présentant une bactériurie asymptomatique, ou un prélèvement vaginal positif sans signes d'infection systémique ?

L'antibiothérapie systématique dans les menaces à membranes intactes ne semble pas réduire le taux d'infection néonatale ou périnatale et ne diminue pas la morbidité néonatale. De même chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré avec colonisation bactérienne vaginale sans signes infectieux évidents, il n'y a pas d'élément dans la littérature permettant de recommander la prescription systématique d'antibiotiques [16]. Le traitement antibiotique des bactériuries asymptomatiques semble, par contre, efficace pour réduire le risque de prématurité et la morbidité infectieuse maternelle [16].

2-3 Autres mesures:

Le repos au lit et la diminution de l'activité physique, sont des mesures communément recommandées mais il n'existe pas d'études randomisées prospectives qui ont évalué l'efficacité du repos au lit en cas de menace d'accouchement prématuré dans les grossesses mono-fœtales. Certaines études ont exploré cette intervention pour les grossesses multiples mais leurs résultats sont contradictoires [17].

L'hydratation est aussi de pratique commune lors de la prise en charge des menaces d'accouchements prématurés. Peu nombreuses sont les études randomisées qui ont évalué cette pratique, elles n'ont objectivé aucun bénéfice notable [17].

2-4 Le traitement tocolytique

La tocolyse se définit par l'inhibition pharmacologique de l'activité utérine précoce. Même si elle est encore imparfaite, elle se justifie étant donné les retombées potentielles car la prématurité reste une cause importante de mortalité et de morbidité néonatale [18, 19].

Il est nécessaire avant tout traitement tocolytique de mener une réflexion quant à l'opportunité de l'instauration de ce traitement. Il faut garder à l'esprit qu'une menace d'accouchement prématuré peut être révélatrice d'une pathologie materno-fœtale contre-indiquant la poursuite de la grossesse.

Il faut considérer comme contre indications absolues à la tocolyse :

- Toute malformation fœtale létale.
- Une souffrance fœtale aigue ou subaiguë.
- Une infection ovulaire.
- Une mort in utéro.
- Une pathologie maternelle grave contre-indiquant la poursuite de la grossesse.

Et comme contre-indications relatives de la tocolyse :

- Une hémorragie maternelle en fonction de la cause et de son retentissement.
- Un retard de croissance in utéro en fonction de la cause et de la gravité de cette souffrance fœtale chronique.

Enfin la probabilité élevée d'échec à la tocolyse doit faire discuter son instauration :

- En fonction de la sévérité de la menace notamment si la dilatation du col atteint 3 à 4 cm.
- En fonction du terme.

Nombreuses sont les molécules reconnues par leur effet tocolytique. Leurs mécanismes d'action diffèrent selon la classe thérapeutique (tableau 24) [20]. Le choix de la molécule à utiliser doit prendre en compte son efficacité, ses possibles effets secondaires sur la mère et le fœtus, le rapport bénéfices risques et le rapport bénéfices coût.

- Les bêtamimétiques

Les bêtamimétiques ont été utilisées pour la première fois en 1961 dans le cadre du traitement de la menace d'accouchement prématuré, par Bishop et al [21]. Ce sont des catécholamines qui stimulent les récepteurs bêta adrénergiques de l'utérus, permettant ainsi d'obtenir l'effet utéro-relaxant, et de certains autres organes (bronches, intestins, vaisseaux périphériques, cœur et muscle strié). Toutes les bêtamimétiques utilisées actuellement stimulent à des degrés variables les récepteurs bêta 2 mais aussi les récepteurs bêta 1, même ceux dits

bêta2 sélectifs. Ces derniers qui sont des produits de synthèse non catécholaminiques dérivant de la molécule de l'adrénaline.

L'effet tocolytique des bêtamimétiques s'exerce directement au niveau du myomètre par stimulation de l'adényl-cyclase, qui stimule la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique

et entraîne un effet myorelaxant immédiat. Ils inhibent également la formation des gaps junctions myométriales.

A part l'effet myorelaxant des bêtamimétiques, ils agissent à d'autres niveaux ce qui peut expliquer certains effets secondaires ou même contre indiquer ce traitement chez certaines patientes. Leurs effets hémodynamiques sont à l'origine de tachycardie, de diminution des résistances périphériques avec une augmentation du débit cardiaque et probablement de la tension artérielle. Leurs effets métaboliques nombreux peuvent avoir un retentissement cardiovasculaire non négligeable. Ils ont aussi un effet relaxant du muscle bronchique avec diminution de la vasoconstriction bronchique. Et certains d'entre eux, notamment le salbutamol, sont considérés comme des antidépresseurs potentiels. Ils ont un effet oculaire participant à la chute de la tension oculaire.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens remonte à une trentaine d'années. Le premier essai clinique dans le cadre du traitement des menaces d'accouchement prématuré a été publié en 1974 par Zuckerman [22]. L'indométacine reste la molécule la plus connue parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens par son effet tocolytique.

Ils inhibent par compétition la cyclo-oxygénase, bloquant ainsi la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxide G₂, précurseur des prostaglandines qui sont responsables des contractions utérines. Il existe en fait deux isoformes de la cyclooxygénase : COX1 et COX2. Seule l'inhibition de l'activité de la COX2 semble être nécessaire pour avoir un effet myorelaxant [23].

- Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques ont été utilisés comme tocolytiques pour la première fois en 1980 par Ulmsten et al [24]. Connus par leurs indications dans le traitement de l'hypertension

artérielle et de l'angor, seuls trois molécules entre eux ont démontré un effet myorelaxant sur le myomètre : la nifédipine, la nicardipine et le vérapamil.

Les inhibiteurs calciques agissent par fermeture des canaux calciques membranaires voltage dépendants, empêchant ainsi l'entrée passive des ions calcium de l'espace extracellulaire vers le compartiment intracellulaire. En empêchant l'augmentation de la concentration intracellulaire en ions calcium, ils inhibent la contraction des muscles lisses vasculaires et utérins.

- Les sels de magnésium

Parmi les sels de magnésium on distingue les sels organiques (gluconate et aspartate de magnésium) et les sels minéraux (sulfate et chlorure de magnésium). L'utilisation du sulfate de magnésium comme tocolytique a été décrite par Steer et Petrie [25] 1977 lors d'une étude randomisée sur 71 patientes.

Trois hypothèses sur son mécanisme d'action sont avancées :

- à haute concentration, le Mg^{2+} entre en compétition avec le Ca^{2+} au niveau des récepteurs membranaires.
- Le Mg^{2+} pourrait agir sur la pompe calcique du réticulum sarcoplasmique, entraînant une diminution de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} , et donc une baisse de la contractilité.
- Le Mg^{2+} active l'adényl-cyclase ce qui augmente la production de l'adénosine monophosphate cyclique à partir de l'adénosine triphosphosphate, avec pour conséquence un relâchement du myomètre.

Tableau 24 : les principales classes de tocolytiques et leurs mécanismes d'action [20].

| Classe thérapeutique | Molécules utilisées | Mécanisme d'action |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bêtamimétiques | Isoxuprine, terbutaline, ritodrine, salbutamol, nylidrine, hexoprenaline, fenoterol | Fixation sur récepteurs β_1 et β_2 , augmentation synthèse de l'acide adénosine monophosphorique cyclique, effet myorelaxant |
| Inhibiteurs calciques | Nicardipine, nifédipine | Inhibition de l'entrée du Ca^{2+} en intracellulaire au niveau du muscle lisse |
| Magnésium | Gluconate Mg, sulfate Mg, chlorure Mg, oxyde Mg | Mg entre en compétition avec Ca^{2+} au niveau des récepteurs membranaires + agit sur la pompe calcique du réticulum sarcoplasmique \rightarrow augmentation du temps de repolarisation et diminution de la force des contractions |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens | Indométacine | Inhibe la production des prostaglandines |
| Ethanol | Ethanol | Inhibe la libération de l'hormone antidiurétique et de l'ocytocine |

- Les antagonistes de l'ocytocine

Ils ont été mis au point récemment et ont montré qu'ils pouvaient induire une diminution de l'activité du myomètre. Le Mpa¹D-Tyr (Et)²-Thr⁴-Orn⁸ ou atosiban est le premier antagoniste de l'ocytocine utilisé en clinique. Il est un inhibiteur compétitif de l'ocytocine au niveau de son récepteur myométrial.

L'Atosiban agit comme antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs utérins. Il bloque ces récepteurs et prévient ainsi l'afflux intracellulaire du calcium. Il permet donc de réduire l'activité contractile utérine. Par ailleurs, les antagonistes d'ocytocine, suggèrent par leur haute spécificité pour le myomètre, qu'ils pourraient être relativement dépourvus d'effets secondaires.

- Le monoxyde d'azote

Les médicaments donneurs de monoxyde d'azote, principalement la trinitrine, ont été utilisés en premier lieu dans des situations de tocolyse d'urgence : hypertonie utérine, rétraction du col utérin ou en vue de la réalisation de version par manœuvres externes ou internes. Ils inhibent de façon très importante la contraction des muscles lisses de vaisseaux, mais aussi du tractus digestif et de l'appareil génito-urinaire. 3 types d'actions sont envisagés pour le monoxyde d'azote : l'activation de la guanylate cyclase, qui est l'effet majeur, s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de guanine monophosphate cyclique et d'une diminution de la concentration en calcium intracellulaire [26].

- Autres tocolytiques

L'Ethanol était, pendant une longue période, le principal tocolytique en vigueur aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, mais ne l'est plus actuellement. Il agit par inhibition de la production d'ocytocine par la post-hypophyse donc par effet indirect, il empêche la contractilité du myomètre. Le taux d'alcoolémie efficace varie de 0.8 à 1.6g/l. A cette concentration, l'ivresse

maternelle et le risque de dépression respiratoire néonatale constituent des effets secondaires gênants. Plusieurs études ont évalué son utilisation reste tout de même très controversée [20, 27].

D'autres molécules, dont l'utilisation peut être intéressante en terme de traitement des menaces d'accouchement prématuré, sont en cours d'évaluation : les antagonistes des récepteurs bêta3 adrénergiques, les inhibiteurs de phosphodiesterase4 [28], les inhibiteurs urinaires de la trypsine.

- La progestérone

La progestérone pourrait posséder de multiples sites d'action chez la femme enceinte. Elle exerce un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines et la formation des gap junctions myométriales. Elle peut avoir, probablement, un effet myorelaxant pouvant améliorer l'action d'autres tocolytiques [29]. En principe, il n'y a pas de contre-indications formelles, mais la progestérone peut être déconseillée au cas de cholestase gravidique ou de cytolyse. La progestérone naturelle utilisée par voie orale est très bien tolérée même sur de longues durées de traitement. Elle peut, par contre, induire ou démasquer une cholestase gravidique, voir une cytolyse souvent régressive à l'arrêt du traitement. Sa tolérance fœtale et néonatale est excellente et à ce jour aucun retentissement fœtal ou néonatal n'a été noté. Elle se présente sous deux formes : Progestérone naturelle micronisée Utrogestan (capsules 100/200 mg) et La 17 alpha-hydroxy-progestérone Tocogestan (ampoules de 2 ml).

Cinq études concernant des effectifs limités ont été publiées entre les années 60 et 90 en cas de travail prématuré instauré [30]. La progestérone était administrée seule contre un placebo dans les études de Fuchs et Stakemann [31] 1960, de Brenner et Hendricks [32] 1962 et d'Erny et al [33] 1986, ou associée à un bêtamimétique 1991 ou encore comparée à un bêtamimétique dans l'étude de Kauppila et al 1980 [34]. Aucune de ces études n'a permis de montrer une supériorité de la progestérone par rapport au placebo ou à un bêtamimétique. L'utilisation de la

progesterone à des fins de tocolyse une fois la menace d'accouchement prématuré installée n'a donc aucune justification scientifique à la lecture de ces études. Une méta analyse publiée par Jodie Dodd et al 2005 [35], objective une prolongation de la grossesse liée à la supplémentation en progesterone chez les patientes à haut risque d'accouchement prématuré, mais qui nécessite d'être soutenue par d'autres études évaluant les bénéfices néonataux de cette prescription.

II. Discussion de la méthodologie du travail

Les bêtamimétiques représente le traitement de première intention pour plusieurs auteurs et dans nos services, malgré les effets secondaires surtout maternels parfois graves. Ce traitement nécessite un bilan pré thérapeutique, qui n'est pas toujours réalisable en contexte d'urgence dans nos services. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte présentent une alternative intéressante. Ils ont l'avantage d'une bonne tolérance maternelle. Leur association à la progesterone naturelle n'a pas été étudiée auparavant.

Dans notre travail, on s'est fixé l'objectif d'évaluer si un traitement par indométacine-progesterone naturelle peut avoir de meilleurs résultats que le traitement habituel par salbutamol dans la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré.

Dans la littérature on a trouvé 5 études comparant l'indométacine à un bêtamimétique : Morales et al 1989 [36], Kurki et al 1991 [37], Eronen et al 1991 [38], Besinger et al 1991 [39], Bivins et al 1993 [40].

1- Type d'étude

Les études rapportées dans la littérature suggèrent que tous les bénéfices et les effets secondaires des tocolytiques courants sont susceptibles d'être marginales. Dans cette situation seuls les essais randomisés contrôlés fournissent une méthode fiable pour éviter les biais.

Notre travail est un essai clinique randomisé mais qu'on n'a pas réalisé en double aveugle par défaut de moyens. Nous avons pu suivre toutes les patientes jusqu'à

l'accouchement. Et l'évaluation des résultats n'a pas été faite en aveugle. Selon Thornton [39] 7 études /13 concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été faites en double aveugle et 9/16 de celles qui étudient les bêtamimétiques.

Tableau 25: Méthodes utilisées pour éviter les biais selon l'analyse de Thornton [41]

| Tocolytique | Double aveugle lors du ttt | | | Taux du suivi | | | Aveuglement des évaluations des résultats | | |
|-------------------------------------|----------------------------|-----|----------|---------------|-----------------|----------|-------------------------------------------|-----|----------|
| | oui | non | imprécis | Bon >90% | Mauvais <90% | imprécis | oui | non | imprécis |
| bêtamimétiques | 9 | 3 | 4 | 13 | 1 | 2 | 9 | 1 | 6 |
| Antagonistes d'ocytocine | 6 | - | - | 6 | 0 | - | 0 | 1 | 5 |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens | 7 | 6 | - | 11 | 2 | - | 8 | - | 5 |
| Inhibiteurs calciques | 0 | 12 | - | 6 | 6 | - | 0 | 12 | - |
| Sulfate de magnésium | 2 | 21 | - | 6 | 4 | 13 | 2 | 21 | - |
| Monoxyde d'azote | 1 | 5 | - | 1 | 1 | 3 | 1 | 4 | - |

2- Taille de l'échantillon

Thornton a reporté la moyenne des échantillons dans les études des tocolytiques. Il a trouvé que la moyenne dans chaque groupe est de 53 pour les études des bêtamimétiques, de 126 pour les études des antagonistes de l'ocytocine, de 31 pour les études des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de 43 pour les études des inhibiteurs calciques, de 41 pour celles du sulfate de magnésium et de 46 pour celles du monoxyde d'azote [41].

Dans notre étude on a recruté uniquement 38 patientes. 17 patientes ont reçu le traitement par indométacine associée à la progestérone, et 21 patientes ont reçu le traitement par salbutamol.

Comparé aux autres études notre échantillon est parmi les plus faibles (tableau 26). Il est proche de la taille de l'échantillon de Besinger 1991 qui a réalisé son étude lui aussi sur 18 mois. Il est inférieur à celui de l'étude de Kurki 1991 réalisée sur une période de 3 ans et 5 mois, et de l'étude de Morales 1989 faite sur une durée de une année.

La faiblesse de l'échantillon dans notre travail est en rapport avec :

- La durée de l'étude qui est de 18 mois.
- Sa réalisation dans un service qui n'est pas l'unique service de la région recevant et prenant en charge les cas de menace d'accouchement prématuré.

Tableau 26 : comparaison de taille de l'échantillon entre notre étude et les autres études qui comparent l'indométacine à un bêtamimétique

| Auteurs | Taille échantillon | Bêtamimétiques | indométacine |
|---------------------|--------------------|----------------|--------------|
| | Initiale/finale | | |
| Notre travail | 38/38 | 21 | 17 |
| Morales et al 1989 | 106/106 | 54 | 52 |
| Besinger et al 1991 | 40/40 | 18 | 22 |
| Kurki et al 1991 | 60/60 | 30 | 30 |
| Eronen et al 1991 | 27/27 | 13 | 14 |
| Bivins et al 1993 | 71/65 | 32 | 33 |

3- Critères d'inclusion/ exclusion

Morales 1989 a inclus dans son étude les patientes se présentant pour un travail prématuré (défini par la présence de contractions utérines $\geq 4\text{CU}/20\text{min}$ avec dilatation cervicale progressive ou effacement) à membranes intactes, au cours d'une année, et dont l'âge

gestationnel est inférieur à 32 semaines d'aménorrhée. Les critères d'exclusion pour lui comportaient : la dilatation cervicale > 4cm, l'infection amniotique ou les pyélonéphrites, les contre-indications aux tocolytiques, les cas de retard de croissance intra-utérins et les anomalies fœtales congénitales incompatibles avec la vie [36].

Besinger 1991 a choisi les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré à membranes intactes dont l'âge gestationnel varie entre 23 et 34 semaines d'aménorrhée. Admises au cours d'une période de 18 mois. Les patientes acceptées sont celles présentant des contractions utérines $\geq 4/20$ minutes ou $8/60$ minutes avec une modification cervicale documentée par un seul examinateur > 2cm ou un effacement > 75%. Celles exclues sont celles se présentant avec une dilatation cervicale > 4 cm, une rupture prématurée des membranes ou qui ont un cerclage cervical en place [39].

Kurki 1991 a recruté (pendant une période de 3ans et 5 mois) les patientes présentant un travail prématuré avec comme critères d'inclusion : un âge gestationnel entre 25 et 34 semaines d'aménorrhée, des contractions utérines douloureuses toutes les 10 minutes, une dilatation cervicale entre 2 et 4 cm, un Bishop entre 1 et 9, des membranes intactes, un liquide amniotique en quantité normale et l'absence d'anomalies fœtales. Et étaient considérées comme non éligibles les grossesses multiples, les cas de retards de croissances utérins, les cas de dilatation cervicale > 4 cm, les ruptures de membranes, les cas de placenta praevia, les patientes ayant déjà reçu un autre traitement tocolytiques et celles présentant des contre indications aux tocolytiques [37].

Eronen 1991 a inclus dans son étude les patientes traitées pour menace d'accouchement prématuré (au cours d'une période de 16 mois) qui correspondent aux critères suivants : un âge gestationnel entre 24 et 34 SA, des contractions utérines toutes les 10 minutes pendant au moins 2 heures, un changement cervical documenté, une grossesse monofoetale et des membranes intactes. Ont été exclues, les patientes avec retard de croissance intra-utérin,

chorioamniotite, placenta praevia, hypersensibilité aux salicylés, antécédents d'ulcère et les cas d'hypertension maternelle.

Bivins 1993, dans son étude, a recruté les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré entre 26 et 32 semaines d'aménorrhée.

Notre étude a inclus les patientes se présentant pour menace d'accouchement prématuré avec des contractions utérines positives ≥ 2 CU/10min avec modifications cervicales (dilatation ou effacement). Ainsi, notre étude manque de définition précise des modifications cervicales par rapport aux études publiées par Besinger 1991 et Kurki 1991. Morales 1989 et Eronen 1991 n'ont pas précisé, eux aussi, la signification exacte des modifications cervicales.

Dans notre travail on a choisi une tranche d'âge gestationnel entre 28 SA 0/7 et 33 SA 6/7. La limite supérieure de l'âge gestationnel dans notre étude est comparable à celles exigées par Besinger, Kurki et Eronen. Ce qui est en rapport avec le risque de complications fœtales et néonatales après cet âge. Alors que la limite inférieure dans notre étude est plus grande que les autres études ; elle est de 28 SA. Ceci est en rapport avec les possibilités de prise en charge des nouveaux nés dans nos services de néonatalogie.

Comme les autres études nous avons choisi uniquement les menaces à membranes intactes.

Dans notre travail, les critères d'exclusion comportaient : les patientes se présentant à dilatation de plus de 4 cm à l'admission, les cas de souffrance fœtale ou de chorioamniotite et les cas de contre-indications aux tocolytiques. Nos critères sont comparables à ceux des autres études.

4-Le protocole thérapeutique

Dans notre étude, on a comparé le salbutamol en cure de 48 heures par voie parentérale et soutenue par un traitement d'entretien par voie orale à l'indométacine (200 mg/jour) en cure de 48 heures associée à la progestérone naturelle maintenue jusqu'à 34 SA. Nous avons choisi la

voie d'administration, le dosage et la répartition des doses selon les recommandations publiées par Carbonne et Tsatsaris 2002 [42].

Morales 1989 a comparé l'indométacine isolée en cure de 48 heures à la ritodrine. Dans les études de Kurki 1991 et de Eronen 199, l'indométacine isolée a été comparée en cure de 72 heures à la nylidrine. Besinger 1991, quant à lui, a comparé l'indométacine et la ritodrine, toutes les deux prescrites à long terme (traitement jusqu'à 35 SA). (Tableau 27)

Bivins 1993, dans son étude, a comparé les deux traitements (terbutaline, indométacine) dans la prévention de l'accouchement prématuré après réussite de la tocolyse en phase aigue. Les deux traitements ont été prescrits par voie orale après arrêt des contractions utérines jusqu'à l'accouchement. Pour le groupe indométacine, à 34 semaines d'aménorrhée, le traitement a été remplacé par la terbutaline.

Tableau 27 : comparaison des protocoles des tocolytiques entre notre étude et les autres études

| | β mimétiques | Indométacine | En cas d'échec ttt |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Notre travail | salbutamol 0.5 mg : 5 ampoules en perfusion de 500 cc de SS9% /24 h pendant 48h puis relais par voie rectale par Salbumol 1mg suppositoire (1suppo toutes les 6 heures) jusqu'à 35 SA | 200 mg d'indométacine par jour répartie en 2 prises toutes les 12 heures pendant uniquement 2 jours associée à l'utrogestan 100 mg 1 capsule intra vaginale 3 fois par jour jusqu'à 35 SA | <u>Si persistance des CU</u> Repos au lit + hydratation PAS D AUTRE TOCOLYSE ALTERNATIVE <u>Si récidence des CU</u> 2 ^{ème} cure du tocolytique, (mais pas avant une semaine de la 1 ^{ère} cure si ttt par indométacine) |
| Besinger1991 | Ritodrine 100 à 350 µg/min IV jusqu'à 8-12 h après arrêt des CU. + Réhydratation 125 ml/h en IV. Dose d'entretien : 2.5-5 mg/4à6 h per os jusqu'à 35SA | 50mg indométacine per os puis 25 à 50 mg/4 h jusqu'à arrêt des CU + Réhydratation 125 ml/h en IV puis 25 mg par voie orale jusqu'à 35SA. | Bolus de sulfate de magnésium 4g puis perfusion 2-4 g/heure jusqu'à arrêt des CU, puis continuer le ttt selon le groupe thérapeutique. |
| Morales1989 | Ritodrine 50µg/min en IV. Augmenter de 50 µg toutes les 20 min jusqu'à arrêt des CU (dose max. 350 µg) | 1 suppo 100mg si CU persistent ajouter 1 suppo sinon passer à voie orale 25 mg/4 h pendant 48 h | Sulfate de magnésium en bolus 5 g puis 2-4 g/h |
| Kurki1991 | Nylidrin 50 µg/ min (en perf. SS) à augmenter jusqu'à 100-150 µg/ min | 1 suppo 100mg suivi de 2cp de 50mg per os après 8h. puis 50mg/8h per os pendant 2 ^{ème} et 3 ^{ème} jour | - |
| Eronen1991 | Nylidrin à commencer par 50µg/ min jusqu'à 150 µg/ min | 1 suppo 100 mg suivi de 50mg/8h per os pendant 72h | - |

5-Les caractéristiques des patientes

Dans notre étude, l'analyse des caractéristiques des patientes à l'admission n'a trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes thérapeutiques (tableau 28).

Tableau 28 : Caractéristiques des patientes après randomisation, dans notre étude

| | Bêtamimétique (n=21) | Indométacine + progestérone (n=17) | Valeur p |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------|
| Age des patientes | 24.9 ± 5.6 | 23.9 ± 4.8 | NS |
| Primipares | 12 (57.1%) | 5 (29.4%) | NS |
| Age gestationnel | 30.3 ± 1.6 | 30.6 ± 1.8 | NS |
| Antécédent d'accouchement prématuré | 1 (4.8%) | 2 (11.8%) | NS |
| Hauteur utérine | 26.1 ± 2.9 | 26.2 ± 3.3 | NS |
| Dilatation cervicale ≥ 2cm | 6 (28.6%) | 8 (47.05%) | NS |
| ECBU positif | 3 (14.3%) | 1 (5.9%) | NS |
| CRP positive | 1 (4.8%) | 0 (0%) | NS |
| Antibiothérapie | 5 (23.8%) | 8 (47.1%) | NS |

NS : différence statistiquement non significative.

Pour les autres études, l'analyse des caractéristiques des patientes après randomisation n'a généralement pas trouvé de différence statistiquement significative entre les groupes thérapeutiques.

Tableau 29 : caractéristiques des patientes des études qui comparent l'indométacine aux
bêtamimétiques

| Auteur | Besinger1991 | | Morales1989 | | Kurki1991 | | Eronen1991 | |
|-------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| Ttt reçu | Ritodrine (18) | Indo. (22) | Ritodrine (54) | Indo. (52) | Nylidrin (30) | Indo. (30) | Nylidrin (13) | Indo. (14) |
| Age | 20±6 | 23±10 | 20.9±4.1 | 21.8±3.9 | 29.1±1.1 | 29±1.0 | 28.9±4.8 | 30.1±5.8 |
| Race noire | 89% | 73% | 56% | 39% | - | - | - | - |
| primipares | 56% | 45% | - | - | 43.3% | 46.6% | - | - |
| ATCD AP | 6 | 6 | 17 | 10 | - | - | - | - |
| avortements | 7 | 26 (DS) | - | - | - | - | - | - |
| AG admis. | 29.9±6.2 | 29.8±4.9 | 29.3±2.4 | 29.0±2.9 | 30.2±0.5 | 29.4±0.5 | 30.5±2.9 | 28.5±3.2 |
| Dilat. col | 1.8±1.7 | 1.9±1.3 | 2.5 | 2.5 | Bishop | Bishop | - | - |
| Effac col | 61±35 % | 60±39 % | - | - | > 6 : 33% | > 6 : 30% | - | - |
| Grossesse gémellaire | 11 | 14 | 4 | 2 | - | - | - | - |

Ttt reçu : traitement reçu ; Indo : indométacine ; ATCD AP antécédent d'accouchement prématuré ; AG admis. : Age gestationnel à l'admission ; dilat. Col : dilatation du col ; Effac. Col : effacement du col ; DS : différence statistiquement significative.

III. Résultats des traitements par les principaux tocolytiques

1- Bêtamimétiques

Les contre-indications des bêtamimétiques sont essentiellement cardiaques: toutes les cardiopathies même en absence d'insuffisance cardiaque, les coronaropathies, les troubles du rythme cardiaque, l'hyperthyroïdie, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, les troubles psychiatriques et l'allergie au bêtamimétiques. Certaines situations peuvent constituer des contre-indications relatives comme l'hypertension artérielle sévère, le diabète déséquilibré, l'artériosclérose, le glaucome et la migraine.

Un bilan pré thérapeutique s'impose avant d'instaurer la tocolyse par bêtamimétiques. Il doit comporter au minimum un examen cardiovasculaire, un électrocardiogramme et un ionogramme sanguin.

Les bêtamimétiques utilisés comme tocolytiques sont : Isoxsuprine, terbutaline, ritodrine et le salbutamol. Les plus recommandés sont la ritodrine et la terbutaline [43]. La terbutaline est utilisée en sous-cutanée 25 mg toutes les 20 minutes puis toutes les 3 heures. la ritodrine est recommandée avec une dose initiale de 50-100 µg/min et en augmentant de 50 µg/min toutes les 10 minutes jusqu'à l'arrêt des contraction utérines sans dépasser 350 µg/min [43].

L'efficacité des bêtamimétiques dans la tocolyse est authentifiée par de nombreux essais contrôlés randomisés [20, 44].

1-1 versus placebo

Tan et Devendra 2006 [44], ont trouvé dans leur méta analyse 7 études comparant les bêtamimétiques à un placebo.

1-1-1 Prolongation de la grossesse

En effet, Tan et Devendra a trouvé que les bêtamimétiques réduisent, par rapport au placebo, le risque d'accouchement dans les 24 premières heures (odds ratio 0.35 ; CI95% [0.25-0.50]), le risque d'accouchement dans les 48 heures (odds ratio 0.53 ; CI95% [0.40-0.71]) et dans la semaine qui suit le début de la tocolyse (odds ratio 0.65 ; CI95% [0.51-0.84]) [44].

D'après Anotayanonth et al, qui ont analysé les études du « Cochrane Pregnancy and Childbirth Group» [45], les bêtamimétiques réduisent le nombre de femmes qui accouchent avant 48 heures (RR 0.63, 95% CI 0.53-0.75). Il n'a pas été noté de réduction du risque d'accouchement après 7 jours.

Dans notre travail on a trouvé que 19 % des patientes traitées par salbutamol ont accouché avant 24 heures contre 10.5 % selon Tan et Devendra. Dans notre étude, 33.3 % des patientes sous salbutamol ont accouché avant 48 heures contre 21.8 % selon Tan et Devendra. Et enfin, 42.8 % de nos patientes sous salbutamol ont accouché avant 7 jours contre 42.7 % selon Tan et Devendra. Cette différence avec nos résultats peut être en rapport avec notre utilisation du salbutamol qui pourrait être moins efficace que la ritodrine ou la terbutaline utilisées par les autres études. Pourtant Anotayanonth et al, d'après l'analyse des études qui ont comparé les bêtamimétiques entre eux, ne trouvent pas d'éléments solides en faveur d'une molécule particulière.

Tableau 30 : les bêtamimétiques comparés au placebo ou aux non traitées concernant la prolongation de la grossesse selon méta analyse de Tan et Devendra 2006 [44]

| Résultats | No d'études | Traitement | Contrôle | Odds Ratio | 95% CI |
|------------------------------|-------------|------------|----------|------------|-----------|
| Accouchement avant 24 heures | 5 | 50/474 | 120/478 | 0.35 | 0.25-0.50 |
| Accouchement avant 48 heures | 4 | 118/541 | 158/460 | 0.53 | 0.42-0.71 |
| Accouchement avant 7jours | 6 | 211/494 | 265/497 | 0.65 | 0.51-0.84 |

95% CI : intervalle de confiance 95%

Le traitement d'entretien par voie orale ne semble pas efficace en terme de prévention d'accouchement prématuré et de mortalité et morbidité néonatale [46].

1-1-2 Tolérance maternelle

Leurs effets secondaires maternels sont fréquents, essentiellement cardiovasculaires. Ils peuvent être graves : œdème aigu du poumon, trouble du rythme cardiaque, infarctus du myocarde. Jusqu'à cette année au moins 24 décès maternels associés au bêtamimétiques a été officiellement déclaré [47]. Ces effets secondaires sont favorisés par les traitements prolongés à

doses fortes, et, pour les œdèmes pulmonaires par une charge hydrique trop importante, par la prescription concomitante de corticoïdes et par les grossesses multiples [48, 49].

Des effets secondaires maternels moins graves d'ordre métabolique méritent cependant l'attention : il s'agit de possibles hypokaliémies, de perturbations du métabolisme glucidique. Enfin des manifestations de nervosité, des tremblements, des cauchemars sont fréquents. Ils sont bénins mais entraînent pour la femme un inconfort qui peut rendre le traitement pénible.

D'après la méta analyse de Kristen Gyetvai et al [27], les bêtamimétiques sont associés à un risque élevé d'œdème pulmonaire (odds ratio 7.47 ; 95% CI 0.15–376.69), de douleurs thoraciques (odds ratio 6.17, 95% CI 3.31–11.51), de troubles du rythme cardiaque (odds ratio 3.11, 95% CI 0.84–11.58), de palpitations (odds ratio 10.15, 95% CI 7.42–13.87), de dyspnée (odds ratio 6.57, 95% CI 3.87–11.18), de nausées (odds ratio 1.90, 95% CI 1.27–2.83), de vomissements (odds ratio 1.79, 95% CI 1.11–2.87), d'hyperglycémie (odds ratio 3.39, 95% CI 2.35–4.90), d'hypokaliémie (odds ratio 6.43, 95% CI 4.53–9.14) et de nécessité d'arrêt du traitement (odds ratio 11.49, 95% CI 4.80–27.54).

D'après Anotayanonth et al [45], les bêtamimétiques sont associés, de façon significative, à plusieurs effets secondaires (douleur thoracique, dyspnée, tachycardie, palpitation, hypokaliémie, hyperglycémie, nausées et vomissements) responsables d'arrêt du traitement.

Dans notre travail, on a noté chez uniquement deux patientes du groupe salbutamol (9.5 %) des effets secondaires à type de palpitations et tachycardie ce qui a nécessité la diminution des doses du traitement. Ce taux est inférieur à celui rapporté par Gyetvai et al (47.6%), ce qui peut être en rapport avec la faiblesse de notre échantillon ou avec des problèmes de recueil des effets secondaires chez les patientes.

1-1-3 Résultats néonataux

Certains effets secondaires sur le fœtus sont rares, à savoir l'itération du flux utéro-placentaire, des arythmies cardiaques, des cas d'ischémie cardiaque d'hémorragie intra ventriculaire et d'hypoglycémie.

Malheureusement, les résultats néonataux selon Tan et Devendra ne semblent pas être différents entre patientes traitées par bêtamimétiques et celles par placebo [44] : il n'a pas été noté de réduction du risque de décès néonatal (odds ratio 1.08 ; CI95% [0.72–1.62]), du risque de détresse respiratoire néonatale (odds ratio 0.76 ; CI95% [0.57–1.01]) , du risque d'hémorragie intra ventriculaire (odds ratio 0.70 ; CI95% [0.43–1.15]) ni du risque d'entérocolite ulcéronécrosante (odds ratio 0.36 ; CI95% [0.05–2.59]) [44].

D'après Kristen Gyetvai et al [27], 32 nouveaux nés sur 399 traités par bêtamimétiques ont présenté une persistance du canal artériel (odds ratio 0.75, 95% CI 0.46–1.20), 42/455 ont présenté une hypoglycémie (odds ratio 1.33, 95% CI 0.83–2.13), 46/438 ont développé un septicémie néonatale (odds ratio 1.60, 95% CI 0.29–8.88) et 332/601 un poids à la naissance inférieur à 2500g (odds ratio 0.79, 95% CI 0.61–1.01).

D'après Anotayanonth et al [45], aucun bénéfice en terme de décès périnataux n'est noté (risque relatif 0.84, 95% CI 0.46–1.55), ni en terme de décès néonataux (risque relatif 1.00, 95% CI 0.48–2.09). Aucun effet bénéfique n'a été observé sur les syndromes de détresse respiratoire néonatales (risque relatif 0.87, 95% CI 0.71–1.08).

Dans notre travail, nous avons noté un cas de décès néonatal dans un tableau de prématurité avec détresse respiratoire. 14.2 % des nouveaux nés exposés au salbutamol avaient un appgar < 7 à la naissance, 4.8 % une détresse respiratoire et la moyenne du poids à la naissance était de 2436.7g.

1-2 versus anti-inflammatoires non stéroïdiens

Cinq études ont comparé les bêtamimétiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré (Tableau 26). Aucune n'a trouvé de différence significative dans la moyenne de prolongation de la grossesse ni dans la moyenne du poids néonatal. Seulement une étude réalisée par Kurki et Al [37] a objectivé une supériorité de l'indométacine pour la prolongation de la grossesse entre 24 et 48 heures et au delà de 7 jours.

1-3 versus autres tocolytiques

Plusieurs autres études ont comparé les bêtamimétiques à d'autres tocolytiques [20].

1-3-1 versus inhibiteurs calciques

Ils ont été comparés aux inhibiteurs calciques dans 11 essais randomisés. King et al 2003 ont réévalué leurs résultats dans une méta analyse [50], et Vassilis Tsatsaris et al dans une méta analyse 2001[51]. Deux études en 1997, réalisées par Jannet et Al [52] (nicardipine versus salbutamol) et par Papatsonis et Al [53] (nifedipine versus ritodrine) ont trouvé une supériorité des inhibiteurs calciques dans au moins un de leurs résultats.

En terme de prolongation de la grossesse : selon Vassilis Tsatsaris et al [51], la nifédipine semble plus efficace en terme de prolongation de la grossesse de plus de 48 heures (odds ratio 1.52, 95% CI 1.03–2.24) et au delà de 34 semaines d'aménorrhée (odds ratio 1.87, 95% CI 1.11–3.15). Aucune différence entre les deux traitements n'est noté en terme de prolongation au delà de 37 semaines d'aménorrhée. Une autre étude publiée en 2003, par Raymajhi et Pratap [54] a comparé la nifédipine à l'isoxsuprine et n'a pas trouvé de différence significative entre les deux traitements.

En terme de tolérance maternelle : le traitement par nifédipine est associé à un risque plus faible d'arrêt du traitement par rapport aux bêtamimétiques (odds ratio 0.12, 95% CI 0.05–0.29) [51]. Une autre étude plus récente de Papatsonis et al [55] rapporte que la nifédipine est associée à une faible incidence d'effets secondaires hémodynamiques et métaboliques par rapport à la ritodrine.

En terme de résultats néonataux : pas de différence entre les deux traitements en terme de mortalité néonatale. La nifédipine est par contre associée à un risque plus faible de détresse néonatale (odds ratio 0.57, 95% CI 0.37–0.89) et de nécessité de transfert en unité de soins intensifs (odds ratio 0.65, 95% CI 0.43–0.97) [51]. Houtzager et al 2006 [56] ont comparé les

effets psychosociaux et sur au niveau des fonctions motrices sur les enfants exposés en période anténatale à la ritodrine ou à la nifédipine. Ils ont remarqué que les deux groupes sont semblables concernant les résultats à long terme.

1-3-2 versus antagonistes de l'ocytocine

Nous avons trouvé 7 études qui ont comparé les bêtamimétiques à l'atosiban. Trois essais randomisés les plus larges (The European atosiban study Group 2001[57], The French/Australien Investigators Group 2001[58], Moutquin et al [59]) n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux traitements en terme de prolongation de la grossesse ni en terme de résultats néonataux.

Le "Worldwide Atosiban versus beta-agonists study Group" 2001 [60] a ré-analysé les résultats de ces trois études. Il a défini l' « effectiveness » par le pourcentage de femmes qui n'ont pas accouché avant 7 jours après le début du traitement. Et a défini l' « efficacy » par le pourcentage de femmes qui n'ont pas accouché avant 7 jours et qui n'ont pas nécessité un autre tocolytique alternatif. Ainsi, il a trouvé une différence en faveur de l'atosiban en terme d' « efficacy » avec un pourcentage de 62 % dans le groupe atosiban contre 49 % dans le groupe bêtamimétiques.

En terme de tolérance maternelle, il y avait plus de cas d'arrêt du traitement dans le groupe bêtamimétiques que dans le groupe atosiban (15.4 % contre 1.1 %, $p < 0.05$). Les

bêtamimétiques étaient responsables de plus d'effets secondaires cardiovasculaires (82.2 % contre 8.3 %, $p < 0.05$). Deux cas d'œdème pulmonaire aigu et un cas d'ischémie myocardiaque ont été notés dans le groupe bêtamimétiques [60].

Les deux traitements sont comparables en terme de morbidité néonatale : l'admission dans une unité de soins intensifs néonataux (31.4 % pour l'atosiban contre 29.8 % pour les bêtamimétiques, $p > 0.05$), le syndrome de détresse respiratoire néonatale (19.5 % pour l'atosiban contre 19.7 % pour les bêtamimétiques, $p > 0.05$) et l'hémorragie cérébrale (4.4 %

pour l'atosiban contre 5.3 % pour les bêtamimétiques, $p > 0.05$). En terme de mortalité néonatale, le taux est de 14.7 pour 1000 dans le groupe atosiban et de 27.7 pour 1000 dans le groupe bêtamimétiques sans que la différence ne soit significative [60].

Une étude récente menée par Shim et al 2006 [61] a comparé la ritodrine à l'atosiban. Elle a mis en évidence une différence significative en faveur de l'atosiban en terme de prolongation de la grossesse au delà de 7 jours (60.3 % atosiban contre 34.9 % ritodrine). Il n'a pas été noté de différence significative en terme de prolongation de plus de 48 heures (68.3 atosiban contre 58.7 % ritodrine). Les effets secondaires maternels ont été observés plus dans le groupe ritodrine (70.8 % contre 7.9 %) avec des cas d'arrêt du traitement uniquement dans le groupe ritodrine (20 %). En terme de résultats néonataux, aucune différence entre les deux traitements n'a été notée. Le taux de mortalité néonatale était de 1.6 % dans le groupe atosiban contre 3.2 % dans le groupe ritodrine. Le syndrome de détresse respiratoire et la persistance de canal artériel ont été observés uniquement dans le groupe atosiban [61].

Ainsi, l'atosiban semble avoir plus d'avantages que les bêtamimétiques.

1-3-3 versus éthanol

Comparés à l'éthanol dans 3 essais randomisés (voir tableau 26), les bêtamimétiques étaient supérieurs dans la prolongation de la grossesse de plus de 3 jours et en terme de moyenne d'âge gestationnel à l'accouchement, sans que ceci améliore les résultats néonataux [20].

1-3-4 versus sulfate de magnésium

Quatre essais randomisés et deux non randomisés ont comparé les bêtamimétiques au sulfate de magnésium (voir tableau 26). Trois des essais randomisés n'ont trouvé aucune différence significative dans les résultats néonataux entre les deux traitements. Les essais non randomisés ont conclu à une supériorité du sulfate de magnésium dans la moyenne de prolongation de grossesse, l'accouchement après 37 semaines d'aménorrhée et la moyenne du poids néonatal [20].

Tableau 26 : les études comparant l'efficacité des bêtamimétiques [20]

| Source | Efficacité | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------|------------|-------|------------|------|--------|--------|--------|-----------|---------|
| | T. échant | étude | AG adm | AG M | Prol M | Prol J | Prol S | Acct term | P naiss |
| β-mimétiques versus placebo/ no ttt | | | | | | | | | |
| Hesseldahl1979 | 199/176 | RCT | 20-37 | - | - | NA | NA | - | NA |
| Merkatz et al 1980 | 366/313 | RCT | 20-36 | + | + | NA | NA | + | + |
| Larsen et al 1986 | 125/99 | RCT | 20-36 | + | + | NA | NA | - | - |
| Leveno et al 1986 | 106/106 | RCT | 24-33 | - | - | + | - | NA | NA |
| Canadian PL investigator group 1992 | 708/708 | RCT | 29-35 | NA | NA | + | - | NA | NA |
| Guinn et al 1997 | 179/179 | RCT | 20-34 | - | - | NA | NA | - | NA |
| T1 : β-mimétiques versus T2 : inhibiteurs calciques | | | | | | | | | |
| Read & Welby 1986 | 60/60 | N-RCT | 20-35 | NA | < | NA | NA | NA | NA |
| Meyer et al 1990 | 58/58 | RCT | 22-35 | NA | - | NA | NA | - | - |
| Bracero et al 1991 | 49/42 | RCT | 20-36 | - | NA | - | - | - | < |
| Kupferminc 1993 | 71/71 | RCT | 26-34 | NA | NA | - | NA | - | NA |
| Smith 1993 | 52/NA | RCT | 20-35 | - | NA | NA | NA | NA | NA |
| Jannet et al 1997 | 90/86 | RCT | 25-35 | < | NA | NA | NA | < | - |
| Papatsonis 1997 | 185/173 | RCT | 20-33(4/7) | < | NA | < | < | NA | - |
| GarciaVelasco1998 | 52/52 | RCT | 26-34 | NA | - | NA | NA | - | - |
| Koks et al 1998 | 102/102 | RCT | 24-34 | NA | NA | - | - | Na | - |
| T1 : β-mimétiques versus T2 : Sulfate de magnésium | | | | | | | | | |
| Cotton et al 1984 | 54/54 | RCT | 26-34 | NA | NA | - | - | - | NA |
| Tchilinguirian1984 | 67/67 | RCT | 24-36 | NA | NA | - | NA | NA | NA |
| Hatjis et al 1987 | 74/64 | RCT | 20-35 | NA | NA | | NA | NA | NA |
| Wilkins et al 1988 | 120/120 | RCT | 25-36 | NA | NA | - | - | - | NA |
| Chau et al 1992 | 98/98 | N-RCT | 23-35 | NA | < | - | < | < | < |
| DeVeciana 1995 | 73/73 | RCS | <36 | - | - | NA | NA | NA | - |
| T1 : β-mimétiques versus T2 : anti-inflammatoires non stéroïdiens | | | | | | | | | |
| Gamissans 1978 | 44/44 | RCT | 20-36 | NA | NA | < | NA | < | < |
| Morales et al 1989 | 106/106 | RCT | ≤32 | NA | NA | NA | NA | NA | - |
| Kurki et al 1991 | 60/60 | RCT | 25-34 | - | - | </- | NA | NA | - |
| Eronen et al 1991 | 80/80 | RCT | 24-34 | < | - | NA | NA | NA | - |
| T1 : β-mimétiques versus T2 : Ethanol | | | | | | | | | |
| Castren et al 1975 | 194/194 | RCT | 24-36 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Lauersen 1977 | 150/135 | RCT | 20-36 | NA | NA | > | NA | NA | NA |
| Caritis et al 1982 | 92/85 | RCT | 20-36 | NA | > | > | NA | NA | - |

AG : age gestationnel ; adm : admission ; M : moyenne ; prol : prolongation grossesse ; J : jours ; S : semaine ; Acct term : accouchement à terme ; P naiss : poids à naissance ; T.échant : taille de l'échantillon initiale/finale; NA : résultats non présentés ; RCT : essai randomisé contrôlé ; N-RCT : essai non randomisé ; RCS : étude de cohort rétrospective ; - : traitement ne parait pas bénéfique par rapport au placebo ou au T2

2- Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les contre indications des AINS sont de trois ordres :

- Maternelles : l'allergie, l'ulcère gastroduodéal évolutif ou récidivant, l'insuffisance hépatique ou rénale sévère et l'hypertension artérielle.
- Fœtales : la sténose aortique, l'oligoamnios et les désordres hématologiques.
- Obstétricales : l'infection amniotique, la dilatation cervicale ≥ 4 cm, le terme ≥ 34 semaines d'aménorrhée et l'accouchement imminent.

A part l'indométacine (inhibiteur non sélectif de COX1 et COX2), d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibant de façon préférentielle COX2 ont été évalué dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré : le Sulindac, le nimesulide et le célécoxib [62].

En pratique, l'indométacine est la plus utilisée. Elle est administrée par voie orale ou rectale. La voie vaginale est du domaine de la recherche [63, 64]. Ce traitement doit être de courte durée (48 à 72 heures) de dose 150 à 200 mg/jour répartie en deux à trois prises [42]. Les recommandations de l'American College of Obstetricians and Gynecologists proposent une dose de charge de l'indométacine de 50 mg par voie rectale ou 50-100 mg par voie orale puis 25-50 mg par voie orale toutes les 6 heures pendant 48 heures [43]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne doivent jamais être prescrits au delà de 34 semaines d'aménorrhée ou en cas d'accouchement imminent.

La surveillance du traitement se fait par examen échographique avec doppler fœtal au bout de 48 heures permettant d'évaluer le volume du liquide amniotique et de rechercher une constriction ou une fermeture prématurée du canal artériel.

2-1 versus placebo

Trois études ont comparé les anti-inflammatoires non stéroïdiens à un placebo : Zuckerman et al 1974 [22], Niebyl et al 1980 [65] et Panter et al 1999 [66]. Elles ont été réunies dans la métaanalyse de Gyetvai 1999 [27] et de Tan et Devendra 2006 [44].

2-1-1 Prolongation de la grossesse

L'indométacine semble diminuer le risque d'accouchement avant 48 heures (odds ratio 0.12, 95 % CI 0.05–0.32), avant 7 jours (odds ratio 0.07, 95 % CI 0.02–0.27) et avant 37 semaines d'aménorrhée (odds ratio 0.09, 95 % CI 0.03–0.34), d'après Gyetvai et al [27]. Tan et Devendra rejoignent ces résultats [44]. D'après King et al 2005, l'indométacine semble réduire le risque d'accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée (risque relatif 0.21 dans une seule étude) [67].

Dans notre travail on a trouvé qu'aucune des patientes traitées par indométacine n'a accouché avant 24 heures. Et 17.6 % de nos patientes ont accouché avant 48 heures contre 11.7 % selon Tan et Devendra [44] et Gyetvai [27]. Et enfin, 35.2 % de nos patientes sous indométacine ont accouché avant 7 jours contre 16.6 % selon Tan et Devendra. Logiquement, on aurait dû avoir des résultats meilleurs que ceux avancés par les autres études vu qu'on a associé la progestérone à l'indométacine. Ce qui nous incite à remettre en question l'intérêt de l'association indométacine progestérone. Ces études sont de faible puissance [44] (8.37 % et 10.39 %).

Tableau 27 : l'indométacine comparé au placebo ou aux non traitées concernant la prolongation de la grossesse selon méta analyse de Tan et Devendra 2006 [44]

| Résultats | No d'études | Traitement | Contrôle | Odds Ratio | 95% CI |
|------------------------------|-------------|------------|----------|------------|-----------|
| Accouchement avant 48 heures | 2 | 4/34 | 22/36 | 0.08 | 0.02–0.29 |
| Accouchement avant 7jours | 1 | 3/18 | 15/18 | 0.04 | 0.01–0.23 |

2-1-2 Tolérance maternelle

Les effets secondaires maternels sont essentiellement digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, ulcérations gastro-duodénales et parfois des hémorragies digestives. Des cas de thrombopénie ou d'allongement du temps de saignement peuvent s'observer, mais il n'a jamais été décrit d'hémorragie exacerbée lors d'une grossesse sous indométacine.

D'après Gyetvai et al [27], l'analyse des résultats maternels a objectivé des effets secondaires maternels associés au traitement par indométacine à type de nausées (odds ratio 7.84, 95 % CI 0.47–130.47), de chorioamniotites (odds ratio 7.94, 95 % CI 0.47–133.27) et d'hémorragie du post-partum (odds ratio 5.09, 95 % CI 1.13–22.91). Aucune patiente n'a nécessité un arrêt du traitement.

Dans notre travail nous n'avons noté aucun effet secondaire chez nos patientes traitées par indométacine. Le nombre faible explique que nous n'avons pas observé d'effets secondaires vu que ces derniers sont rares.

2-1-3 Résultats néonataux

Les effets secondaires sont essentiellement fœtaux. Ils sont les plus préoccupants et semblent plus importants dans certaines situations (traitement de plus de 72 heures, naissance survenant moins de 48 heures après l'arrêt du traitement et chez les grands prématurés).

La fermeture prématurée du canal artériel constitue la complication majeure. Elle peut survenir en période néonatale comme en période anténatale impliquant un possible défaut cardiaque, du fait de l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires. Cette complication a été décrite pour des traitements de longue durée par l'indométacine et non pour les cures courtes de moins de 48 heures. Le risque semble augmenter avec l'âge gestationnel. A 32 semaines d'aménorrhée, il est estimé à 50% des cas.

L'indométacine peut être responsable d'une diminution de la diurèse fœtale avec possibilité d'oligoamnios généralement réversible après arrêt du traitement. Ceci est observé lors des traitements de longue durée, nécessitant une surveillance de l'index amniotique.

Sandruck et al ont conclu lors d'une étude sur 61 patientes ayant reçu une cure courte d'indométacine (48 heures) que ce dernier ne cause pas de changement du volume amniotique lorsqu'il est administré en cure de 48 heures [68].

L'entérocolite ulcéro-nécrosante peut être observée lorsque l'exposition anténatale dépasse les 48 heures, chez le prématuré de très faible poids. Le risque d'hémorragie intra ventriculaire reste discuté, certaines études trouvent un rapport avec le traitement par indométacine alors que d'autres semble lier le risque à l'association d'autres facteurs [69, 70].

Une méta analyse publiée par Loe et al 2005 [71], trouve que l'indométacine n'augmente pas le risque d'effets secondaires néonataux. Savage et al 2007 ont eux aussi trouvé que l'indométacine même prescrite a long terme est associé à un risque faible de fermeture prématurée du canal artériel et d'oligoamnios [72]. Mais, vu que les travaux inclus sont de faible puissance, le risque néonatal ne peut pas être exclu.

Cordero et al 2003, ont trouvé que la tocolyse par indométacine ne modifie pas la réponse du canal artériel au traitement postnatal par indométacine chez les nouveaux nés de faible poids de naissance [73].

Comparée au placebo l'indométacine ne semble pas améliorer le profil néonatal. Selon Tan et Devendra [44] leur utilisation ne semble pas réduire le risque de décès néonatal (odds ratio 1.48, 95 % CI 0.24–9.20), de détresse respiratoire (odds ratio 0.61, 95 % CI 0.16–2.30) ni d'entérocolite ulcéronécrosante (odds ratio 1.4, 95 % CI 0.22–9.69). D'après Gyevai et al [27], l'indométacine permet de réduire le risque d'accouchement avec poids de naissance moins de 2500g (odds ratio 0.07, 95 % CI 0.02–0.27).

Dans notre travail, 5.9 % des nouveaux nés exposés à l'indométacine avaient un appgar < 7 à la naissance, 11.8 % une détresse respiratoire néonatale et le poids à la naissance était en moyenne de 2898.2g. Ainsi nos résultats rejoignent celles de Gyevai en terme de pourcentage de détresse respiratoire néonatale (11.7 %).

2-2 versus autres tocolytiques

L'évaluation de l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (indométacine) a fait l'objet de plusieurs études :

– versus sulfate de magnésium par Morales et Madhav 1993 [74]

– versus bêtamimétiques par Morales et al 1989 [36], Besinger et al 1991 [39], Kurki et al 1991 [37], Eronen et al 1991 [38] et Bivins et al 1993 [40].

Comparée aux bêtamimétiques, l'indométacine semble être plus efficace dans la prolongation de la grossesse entre 24 et 48 heures mais sans aucune différence concernant le poids néonatal [37].

Morales et Madhav 1993 [74], en comparant l'indométacine au sulfate de magnésium, n'ont trouvé aucune différence significative concernant la prolongation de la grossesse et le poids néonatal.

D'autres études ont évalué l'efficacité et la tolérance d'autres anti-inflammatoires plus sélectifs : Sawdy et al 2003 ayant comparé l'indométacine au sulindac et au nimesulide ont trouvé qu'ils sont responsables d'effets secondaires fœtaux identiques [62]. Stika et al 2002 ont trouvé que la sûreté du célécoxibe à court terme est supérieure à celle de l'indométacine [75].

3- Inhibiteurs calciques

Les contre-indications des inhibiteurs calciques sont : l'allergie à la molécule, les cardiopathies sévères maternelles, l'hypotension, l'insuffisance hépatique, l'association à un bêtamimétique [50].

Le principal problème posé par l'utilisation des inhibiteurs calciques pendant la grossesse est leur puissant effet antihypertenseur qui peut faire craindre un effet délétère sur la circulation utéro-placentaire. Cet effet a surtout été démontré lors de l'utilisation des inhibiteurs calciques à doses massives ou sous forme de bolus intraveineux. Lors de l'utilisation par voie orale, dans le traitement tocolytique, il n'a pas été mis en évidence de modification significative de la pression artérielle, ni de modification de la vélocimétrie doppler utérines ou ombilicales. En

revanche l'utilisation sublinguale à des doses élevées entraîne une hypotension systolique et diastolique et une apparition de décélérations du rythme cardiaque fœtal. D'autres effets secondaires bénins peuvent survenir, tels des céphalées, une rougeur du visage et des oedèmes des jambes.

En pratique, la Nifédipine est la plus utilisée. La posologie recommandée par l'American College of obstetricians and Gynecologists est de 30 mg comme dose de charge suivie de 10–20 mg toutes les 4 à 6 heures [43]. Une surveillance de la pression artérielle tous les 15 minutes se révèle nécessaire pendant les deux premières heures du traitement avec une surveillance du rythme cardiaque fœtal et des contractions utérines.

3-1 versus placebo

Aucune étude jusqu'à nos jours n'a tenté de comparer l'efficacité des inhibiteurs calciques à un placebo dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré.

Lengelet et al 2007, ont noté des cas de détresses respiratoires maternelles chez des patientes traitées par nifédipine surtout en cas de grossesses multiples [76]. Ces observations incitent à prendre plus de précautions chez ce groupe de patientes.

Une étude a recherché une association entre l'hémorragie intraventriculaire (HIV) chez les nouveaux nés prématurés et l'utilisation de la nifédipine. Les auteurs ont conclu que la nifédipine n'augmente pas le risque d'HIV chez les nouveaux nés prématurés [77].

3-2 versus antagonistes d'ocytocine

Deux études ont comparé la nifédipine à l'atosiban. La première étude est menée par Aravinthan Coomarasamy et al 2003 [78]. Cette étude est basée sur une comparaison par méthode indirecte. Elle a permis de conclure que la nifédipine est associée à une réduction significative du risque de détresse respiratoire néonatale (odds ratio 0.55, 95% CI 0.32–0.97). La nifédipine semble augmenter le nombre de femmes qui accouchent après 48 heures même si la

différence est non significative dans ce cas. Ainsi, la nifédipine semble plus efficace que l'atosiban selon cette comparaison indirecte.

La deuxième étude menée par Kashanian et al 2005, est un essai randomisé contrôlé [79]. Ses résultats ont permis de conclure à la supériorité de l'atosiban surtout sur le plan tolérance maternelle. La différence entre les deux traitements a été statistiquement significative en terme de tolérance maternelle. 17.5 % des femmes traitées par atosiban ont présenté des effets secondaires du traitement contre 40 % du groupe nifédipine. Dans les autres résultats, la différence n'était pas significative. La nifédipine a permis de retarder l'accouchement de 48 heures dans 75 % des cas contre 82.5 % pour l'atosiban. Le pourcentage de femmes qui ont accouché après une semaine était de 75 % pour l'atosiban contre 65 % pour la nifédipine. Ceci mène à déduire que l'atosiban est plus efficace et sécuritaire que la nifédipine. Cette conclusion est en désaccord avec celle de Aravinthan Coomarasamy et al 2003 [78]. Mais vu que cette dernière est une comparaison indirecte, les résultats de Kashanian et al 2005 [79] ont plus de valeur.

3-3 versus autres tocolytiques

Plusieurs études ont comparé les inhibiteurs calciques à d'autres tocolytiques. Ils ont été comparés le plus souvent aux bêtamimétiques (tableau 28).

Glock et Morales [80] 1993, Floyd et al 1995 [81] et Larmon et al 1999 [82] les ont comparés au sulfate de magnésium.

3-3-1 Prolongation de la grossesse

King et al 2003 ont réunis ces études dans une méta analyse [50] et ont conclu que l'utilisation des inhibiteurs calciques diminue le risque d'accouchement avant 7 jours du début du traitement et avant 34 semaines d'aménorrhée. Les inhibiteurs calciques semblent avoir un avantage en terme d'accouchement après 37 semaines d'aménorrhée, au delà de 48 heures et en terme de prolongation de la grossesse.

3-3-2 Tolérance maternelle

Le risque de survenu des effets secondaires maternels est aussi réduit par l'utilisation des inhibiteurs calciques (risque relatif 0.32, 95% CI 0.05–0.36) [50].

3-3-3 Résultats néonataux

D'après King et al, la comparaison des inhibiteurs calciques à d'autres tocolytiques (les bêtamimétiques et le sulfate de magnésium) montre un bénéfice en faveur des inhibiteurs calciques en terme d'âge gestationnel à l'accouchement, avec une réduction du risque de détresse respiratoire néonatale (risque relatif 0.63, 95% CI 0.46–0.88). Les inhibiteurs calciques réduisent le risque d'entérocolite ulcéronécrosante (risque relatif 0.21, 95% CI 0.05–0.96), d'hémorragie intraventriculaire (risque relatif 0.59, 95% CI 0.36–0.98) et d'admission en unité de soins intensifs néonatale (risque relatif 0.78, 95% CI 0.64–0.95). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en terme de poids néonatal, de septicémie néonatale, de mortalité néonatale et d'apgar à la naissance [50].

Deux études plus récentes menée par Raymajhi et al 2003 [54] et Papatsonis et al 2003 [55] soutiennent ces résultats. Houtzager et al 2006 [56], ont suivi les enfants exposés à la ritodrine et la nifédipine et n'ont objectivé aucune influence de ces traitements à long terme.

Ainsi, la nifédipine semble être un tocolytique très efficace. C'est le premier tocolytique qui parait bénéfique en terme de morbidité néonatale. Comparé aux bêtamimétiques, elle présente plusieurs avantages [83, 84]. C'est le tocolytique de choix chez les diabétiques, puisqu'il ne modifie pas le métabolisme glucidique. Mais d'autres études sont nécessaires pour décider du protocole adéquat.

Tableau 28 : les résultats des différentes études randomisées comparant la Nifédipine aux bêtamimétiques comme tocolytiques selon la méta analyse de Berkman et al [20]

| auteur | N Nif/β2 | prolong > 48h | | ↓ prématurité | | NICU | | Morbidity Néonatale | | ARDS | | Interruption Ttt | |
|----------------------------|-------------|------------------|-------|------------------|-----|------|-------|------------------------|------|-------|-------|---------------------|------|
| | | Nif | β2 | Nif | β2 | Nif | β2 | Nif | β2 | Nif | β2 | Nif | β2 |
| | | Read 1986 | 20/20 | 15 | 9 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Janky 1990 | 30/32 | - | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ferguson 1990 | 33/33 | 27 | 23 | 9 | 14 | 4 | 4 | 0 | 4 | - | - | 2 | 0 |
| Bracero 1991 | 26/23 | 16 | 13 | - | - | 1 | 5 | 0 | 2 | 6 | 11 | 1 | 0 |
| Smith 1993 | 28/24 | - | - | 18 | 12 | - | - | 0 | 0 | - | - | 0 | 0 |
| Kupfermirc 1993 | 36/35 | 28 | 26 | 18 | 15 | 4 | 8 | 0 | 0 | 12 | 15 | 0 | 1 |
| Papatsonis 1997 | 95/90 | 74 | 57 | 29 | 18 | 20 | 33 | 0 | 12 | 47 | 59 | 7 | 6 |
| Koks 1998 | 32/25 | 17 | 18 | 13 | 9 | 9 | 6 | 0 | 0 | 16 | 10 | 3 | 1 |
| Garcia- Velasco 1998 | 26/26 | 23 | 24 | 22 | 23 | 3 | 3 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Total | 326/ | 200/ | 170/ | 109/ | 91/ | 91/ | 41/ | 0/ | 19/ | 84/ | 97/ | 13/ | 8/ |
| | 308 | 268 | 252 | 250 | 233 | 233 | 259 | 312 | 291 | 256 | 239 | 326 | 308 |
| | | 74.6% | 67.5% | 43.6% | 39% | 39% | 15.8% | 0% | 6.5% | 32.8% | 40.6% | 3.8% | 2.5% |

N: nombre; Nif: nifedipine; β2+: bêtamimétiques; NICU: soins intensifs néonataux; ARDS: syndrome de détresse respiratoire aigu.

4- Antagonistes de l'ocytocine

Les contre-indications sont celles de tout traitement tocolytique en plus de l'hypersensibilité connue à l'Atosiban.

Les effets secondaires sont négligeables et se résument à quelques rares nausées et vomissement. La tension artérielle et la fréquence cardiaque maternelles ne sont pas modifiées.

En pratique, l'Atosiban est utilisé par voie intraveineuse exclusive, avec un bolus de 6.75 mg dans 0.9 ml de sérum physiologique en une minute. Puis, une consolidation du traitement par 300 µg/min dans du glucosé à 5% pendant 3 heures. Puis, 100 µg/min pendant 15 à 45 heures [85].

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'efficacité de l'Atosiban comparé à un placebo, aux bêtamimétiques et aux inhibiteurs calciques [86].

4-1 versus placebo

Goodwin et al 1994 [87], par Sibai et al 1997 [88], par Silver et al 1997 [89] et par Romero et al 2000 [90] ont comparé l'atosiban à un placebo. Tan et Devendra ont réunit ces études dans leur méta-analyse [44].

4-1-1 prolongation de la grossesse

D'après Tan et Devendra, l'atosiban semble réduire le risque d'accouchement avant 24 heures, 48 heures et 7 jours (tableau 29).

Tableau 29 : l'Atosiban comparé au placebo ou aux non traitées concernant la prolongation de la grossesse selon méta analyse de Tan et Devendra 2006 [44]

| Résultats | No d'études | Traitement | Contrôle | Odds Ratio | 95% CI |
|------------------------------|-------------|------------|----------|------------|-----------|
| Accouchement avant 24 heures | 1 | 67/246 | 107/255 | 0.52 | 0.36-0.75 |
| Accouchement avant 48 heures | 2 | 86/302 | 115/311 | 0.68 | 0.48-0.95 |
| Accouchement avant 7jours | 1 | 93/246 | 130/255 | 0.58 | 0.41-0.83 |

95% CI : intervalle de confiance 95%

4-1-2 tolérance maternelle

D'après Goodwin et al 1994 [87], l'atosiban semble être lié à un risque important de nausées (odds ratio 2.28, 95% CI 1.26-4.13). Il ne paraît pas lié à un risque de dyspnée (odds ratio 0.22, 95% CI 0.05-0.89) ni de douleurs thoraciques (odds ratio 0.28, 95% CI 0.10-0.75).

4-1-3 résultats néonataux

D'après Goodwin et al 1994 [87], l'utilisation de l'atosiban est associée à un risque de détresse respiratoire néonatale (odds ratio 7.66, 95% CI 0.78-75.15) et de persistance du canal artériel (odds ratio 7.52, 95% CI 0.46-121.76).

Papatsonis et al 2005, dans une revue qui inclut 6 études, n'ont pas objectivé une supériorité de l'atosiban par rapport au placebo en terme de résultats néonataux [91].

4-2 versus autres tocolytiques

4-2-1 versus bêtamimétiques

Voir chapitre bêtamimétiques.

4-2-2 versus inhibiteurs calciques

Voir chapitre inhibiteurs calciques.

4-2-3 versus anti-inflammatoires non stéroïdiens

Nous n'avons trouvé aucune étude de ce genre.

4-2-4 versus sulfate de magnésium

Nous n'avons trouvé aucune étude de ce genre.

5- Autres tocolytiques

5-1 Monoxyde d'azote

La nitroglycérine paraît être aussi efficace que la ritodrine concernant la prolongation de la grossesse avec moins d'effets secondaires maternels [92], malgré la fréquence des céphalées (30%) chez les patientes recevant la nitroglycérine par rapport à celle traitées par ritodrine (1%). Black et al 1999 Rapportent moins d'effets secondaires cardiovasculaires chez les patientes traitées par nitroglycérine, comparées à celles recevant la ritodrine [93]. Cependant, l'usage de la nitroglycérine est associé à une vasodilatation maternelle et fœtale avec risque d'hypotension maternelle. L'expérience est actuellement limitée en terme d'effets sur le fœtus et le nouveau né. L'usage clinique du monoxyde d'azote reste, par conséquence, du domaine expérimental [93, 94].

5-2 Sulfate de magnésium

Les contre-indications du sulfate de magnésium incluent des contre-indications absolues : la myasthénie grave et les blocs cardiaques ; et des contre-indications relatives tels les pathologies rénales et les infarctus cardiaques récents.

Son rôle de compétiteur du calcium, étendu à l'ensemble de l'organisme, suggère que le sulfate de magnésium pourrait avoir de nombreux effets secondaires. Les effets secondaires maternels sont doses dépendantes. La survenue de nausées, diarrhée, faiblesse musculaire, hypotension et bouffées vasomotrices n'est pas rare. La dépression respiratoire peut se produire si le taux sérique du sulfate de magnésium atteint 14-18 mg/dL, et l'arrêt cardiaque si il dépasse 18 mg/dL. Dans ces cas l'antidote à administrer est le gluconate de calcium 1g par voie intraveineuse. Une diminution des réflexes ostéo-tendineux s'observe si le taux sérique

atteint 12mg/dL, sa recherche constitue un élément essentiel de la surveillance et la prévention des surdosages [95]. Certains cas d'hypocalcémie maternelle ont été observés [96]. L'oedème pulmonaire aigu été reporté dans 1% des cas, le risque augmentant en cas de grossesse multiple, de surcharge hydrique et en cas d'association thérapeutique [97]. Le fœtus peut également souffrir en cas d'utilisation prolongée de sulfate de magnésium, et des cas de dépression respiratoire fœtal, ont été rapportés surtout si taux sérique du magnésium au niveau du cordon ombilical atteint 4–11 mg/dL. Généralement, il s'agit d'effets secondaires mineurs tels une hypotonie ou un retard d'émission méconiale [95].

Le sulfate de magnésium est utilisé par bolus intraveineux de 4–6 g en 20 minutes, suivi d'une dose d'entretien de 2–3 g/heure selon les recommandations de l'American College of Obstetriciens and Gynecologists [43]. La surveillance est essentiellement clinique : fonction cardiorespiratoire et réflexes ostéo–tendineux ; et biologique : le statut électrolytique.

Plusieurs études ont comparés le sulfate de magnésium au placebo et à d'autres tocolytiques. Une méta analyse ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sulfate de magnésium à visée tocolytique a été publiée dans la Cochrane Data Base 2002 [98]. Cette méta-analyse pose certains problèmes puisque dans les essais inclus, le sulfate de magnésium était comparé à divers traitements, et les critères d'inclusion des patientes dans ces essais étaient très variables. Néanmoins, cette méta analyse a montré non seulement l'inefficacité du sulfate de magnésium à visée tocolytique, mais surtout un excès de mortalité infantile dans le groupe d'enfants traités par le sulfate de magnésium [98]. L'utilisation du sulfate de magnésium reste par conséquence déconseillée par plusieurs auteurs [99].

IV. Analyse des résultats des études comparant les bêtamimétiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens

1– Prolongation de la grossesse

Pour Morales et al. 1989 [36], l'indométacine et la ritodrine étaient efficaces de façon égale en terme de prolongation de la grossesse au delà de 48 heures et au delà de 7 jours. Ils ont permis de retarder l'accouchement de 48 heures dans 94% des cas pour l'indométacine et 83% des cas pour la ritodrine.

Besinger et al. 1991 n'ont, eux aussi, trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements en terme de prolongation de la grossesse [39]. Dans leur étude, l'indométacine a permis de retarder l'accouchement de plus de 48 heures dans 91% des cas, et la ritodrine dans 83% des cas. Les deux traitements ont retardé la grossesse de plus de 7 jours dans 68% pour l'indométacine et de 67% pour la ritodrine. Et, en terme de prolongation de la grossesse au delà de 35 semaines d'aménorrhée, l'indométacine était efficace dans 41% des cas et la ritodrine dans 39% des cas, sans différence statistiquement significative entre les deux. L'âge gestationnel moyen à l'accouchement dans leur étude était de 35.5 ± 5.7 pour les patientes traitées par indométacine et de 33.8 ± 7.1 pour les patientes traitées par ritodrine ; la différence n'est pas statistiquement significative.

Bivins et al 1993, dans leur étude ne trouvent pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements (indométacine versus terbutaline) en terme de prolongation de la grossesse au delà de 34 semaines d'aménorrhée [40].

Dans l'étude de Eronen 1991, dont l'objectif est de comparer l'inoffensivité et non l'efficacité des deux traitements, les résultats n'objectivent aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements en terme d'âge gestationnel à l'accouchement [38]. Dans cette étude, la moyenne d'âge gestationnel à l'accouchement était de 36.1 ± 5.5 semaines d'aménorrhée dans le groupe traité par indométacine, et de 34.2 ± 4.1 dans le groupe traité par nylidrine.

Nous aussi dans notre étude, on n'a pas trouvé de différence significative entre les deux traitements en terme de prolongation de la grossesse. Aucune patiente du groupe indométacine n'a accouché avant 24 heures tandis que 19% du groupe bêtamimétiques ont accouché avant ce délai. 17.6% du groupe indométacine ont accouché entre 24 et 48 heures et 14.3% du groupe

bêtamimétiques. 17.6% du groupe indométacine ont accouché entre 48 heures et 7 jours et seulement 9.5% du groupe bêtamimétiques. La grossesse a été prolongée au delà de 7 jours chez 64.8% du groupe indométacine et 57.2% du groupe bêtamimétiques. L'analyse de l'âge gestationnel à l'accouchement trouve que dans le groupe de patientes traitées par indométacine la moyenne est de 36.01 ± 4.6 semaines d'aménorrhée et elle est de 35.0 ± 4.6 semaines d'aménorrhée dans le groupe traité par bêtamimétiques. L'absence de différence statistiquement significative dans notre étude ne permet pas de dire que les deux traitements sont de la même efficacité. Ceci étant dû à la faiblesse de notre échantillon qui est de 38 patientes et dont la puissance n'atteint pas les 20 %.

Kurki dans son étude sur 60 patientes, a trouvé par contre une différence significative entre les deux traitements en terme de prolongation de la grossesse au delà de 48 heures en faveur de l'indométacine [37]. Dans son travail, il a trouvé que l'indométacine a permis de prolonger la grossesse de 48 heures et de 72 heures dans 96% et 90% des cas respectivement. La nylidrine a prolongé la grossesse de 48 heures dans uniquement 76% des cas, et de 72 heures dans 73% des cas. L'indométacine a permis d'atteindre 37 semaines d'aménorrhée chez 70% des patientes, alors que pour les patientes traitées par nylidrine 43% seulement des patientes ont accouché après 37 semaines d'aménorrhée. La différence est significative entre les

deux traitements en terme de prolongation de la grossesse de 48 heures et au delà de 37 semaines d'aménorrhée

Tableau 30 : comparaison des délais d'accouchement entre notre étude et les autres études qui comparent l'indométacine à un bêtamimétique.

| | Notre travail | | Morales 1989 | | Besinger 1991 | | Kurki 1991 | | Eronen 1991 | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|--------------|---------|---------------|---------|------------|---------|-------------|---------|
| | Indo. | βmimét. | Indo. | βmimét. | Indo. | βmimét. | Indo. | βmimét. | Indo. | βmimét. |
| Délai d'accouchement par rapport au début de la tocolyse (%) | | | | | | | | | | |
| > 24h | 100 | 81 | - | - | - | - | 100 | 100 | - | - |
| > 48h | 82.4 | 66.7 | 94 | 83 | 91 | 83 | 96 | 76 | - | - |
| > 7 j | 64.8 | 57.2 | 75 | 70 | 68 | 67 | - | - | - | - |
| Moyenne de l'âge gestationnel à l'accouchement (semaines d'aménorrhée ± écart type) | | | | | | | | | | |
| | 36.1± | 35.0± | - | - | 35.5± | 33.8± | 36.7± | 35.2± | 36.1± | 34.2± |
| | 4.6 | 4.6 | | | 5.7 | 7.1 | 0.8 | 0.8 | 5.5 | 4.1 |

2- Tolérance maternelle

Dans notre étude, deux patientes du groupe Bêtamimétiques (9.5%) avaient présenté lors du traitement des effets secondaires à type de palpitation et tachycardie ayant nécessité une diminution de la dose du traitement, une de ces deux patientes a accouché avant 48 heures de la tocolyse, et l'autre a accouché après 3 jours du début de la tocolyse. Aucune patiente du groupe indométacine n'a présenté d'effets secondaires de l'indométacine ni de la progestérone naturelle. Nous n'avons pas noté de différence significative à ce niveau.

Morales et al 1989 ont eux aussi trouvé que l'indométacine est associée à une bonne tolérance maternelle (aucun effet secondaire n'est constaté), alors que les bêtamimétiques étaient responsables d'effets secondaires maternels cardiovasculaires et métaboliques dans 24% des cas [36]. Ils ont noté un cas de trouble du rythme cardiaque, deux cas de douleur thoracique, trois cas de tachycardie et sept cas d'hypotension.

Besinger 1991, quant à lui, a trouvé que plus de 80% des patientes traitées par bêtamimétiques ont présenté des effets secondaires souvent cardiovasculaires. Ceci a nécessité l'arrêt du traitement chez une seule patiente. Dans le groupe traité par indométacine très peu de

plaintes ont été notées. Aucune différence significative n'a été notée en terme de tolérance gastro-intestinale. L'incidence des symptômes gastro-intestinaux était de 54 % dans le groupe indométacine contre 44 % dans le groupe ritodrine [39].

Kurki a trouvé une différence statistiquement significative entre les deux traitement : 20% des patientes traitées par indométacine ont présenté des effets secondaires du traitement (palpitations, nausées, vertige) contre 83% du groupe traité par nylidrine (palpitations, tremblement, vomissements, diarrhée, vertige). La nylidrine était responsable de diminution de la pression artérielle systolique avec augmentation de la pression diastolique. Elle était à l'origine d'augmentation du rythme cardiaque de 145.1 ± 1.4 à 157.1 ± 2.1 battements par minute. L'indométacine, par contre, n'a pas causé de changement de la pression artérielle ni du rythme cardiaque [37].

Pour Bivins et al, 53% des patientes traitées par terbutaline ont présenté des effets secondaires du traitement ce qui a nécessité l'arrêt du traitement chez une seule patiente [40].

3- Tolérance fœtale et résultats néonataux

Nous n'avons noté dans notre travail aucun cas d'oligoamnios dans les deux groupes. L'analyse des résultats néonataux n'a pas objectivé de différence statistiquement significative entre les deux traitements. Dans le groupe indométacine on a constaté dans 11.8 % des cas une détresse respiratoire néonatale, contre 4.8% dans le groupe traité par bêtamimétiques. 14.2 % du groupe bêtamimétiques ont présenté un Apgar ≤ 7 à la naissance contre 5.9 % du groupe indométacine. La moyenne du poids néonatal est de 2898.2 dans le groupe indométacine contre 2436.7 dans le groupe bêtamimétique. Un seul cas de décès néonatal a été noté dans le groupe bêtamimétiques.

Eronen 1991 a exploré la tolérance fœtale du traitement. Dans son travail, il a constaté que les vitesses systoliques et diastoliques dans le canal artériel ont augmenté après administration d'indométacine indiquant la constriction chez neuf foetus, et ont excédé les

vitesse correspondantes dans les fœtus du groupe de nylidrine. Cependant, il n'y a pas de changement dans la vitesse du flux des artères pulmonaires. Pour Eronen, le changement de la vitesse du flux dans le canal artériel semble lié à l'âge gestationnel. Il recommande une surveillance hémodynamique fœtale par échocardiographie en cas de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens [38].

Dans l'étude de Bivins 1993, 27% des fœtus ont présenté une constriction de canal artériel et 38% un oligoamnios [40].

Dans l'étude de Morales et al 1989, aucune différence statistique n'a été notée entre les deux traitements en terme de résultats néonataux, à l'exception de la fréquence des hyperglycémies néonatales dans le groupe ritodrine chez les patientes qui ont accouché au cours du traitement. La moyenne du poids néonatal était de 2001g pour le groupe ritodrine et de 2178g pour le groupe indométacine. L'Apgar à la naissance était en moyenne de 7.3 dans le groupe ritodrine et de 6.9 dans le groupe indométacine. Aucun cas de fermeture prématurée du canal artériel ou d'hypertension pulmonaire n'a été constaté dans cette étude [36].

Dans l'étude de Besinger 1991, il n'a pas été noté de différence statistiquement significative entre les deux traitements en terme de résultats néonataux. Dans cette étude, la moyenne de poids néonatale était de 2189 ± 1104 g dans le groupe ritodrine, et de 2090 ± 1202 g dans le groupe indométacine. L'Apgar à 5 minute était en moyenne de 8.2 ± 2.3 dans le groupe ritodrine et de 7.8 ± 2.3 dans le groupe indométacine. Le pH artériel ombilical était de 7.31 de moyenne dans le groupe ritodrine et de 7.30 dans le groupe indométacine. La moyenne de jours en unité de soins intensive était de 11.1 ± 18.7 dans le groupe ritodrine et de 8.4 ± 21.4 dans le groupe indométacine. 8% des nouveau-nés de mères traitées par indométacine ont présenté une persistance du canal artériel et aucun de ceux exposés à la ritodrine. L'hémorragie

intra ventriculaire a été notée dans 10 % des nouveau-nés du groupe ritodrine et dans 12 % du groupe indométacine. Et 5% des nouveau-nés du groupe ritodrine sont décédé contre 4 % du groupe indométacine [39].

Kurki 1991 n'a trouvé, lui aussi, aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements en terme de résultats néonataux. Dans son étude le poids moyen à la naissance était de 2892.0 dans le groupe indométacine, et de 2558.3 dans le groupe nylidrine. L'Apgar à la naissance était ≤ 6 chez 4 patientes dans chaque groupe. Un syndrome de détresse respiratoire a été constaté chez 3 patientes du groupe indométacine contre 2 patientes du groupe nylidrine. Deux cas de persistance du canal artériel ont été observés dans chaque groupe. Trois de ces cas ont été traité médicalement. Le quatrième enfant, dont la mère a reçu l'indométacine, a nécessité un traitement chirurgical. Un seul décès dans le groupe indométacine a été noté. Ce décès était en rapport avec une septicémie à streptocoque B avec hémorragie intraventriculaire [37].

4- Coût du traitement

Morales et al 1989, a été le seul à comparer le coût des deux traitements. Il a conclu que l'indométacine est 17 fois moins chère que la ritodrine [36].

Dans notre travail, nous avons comparé l'association indométacine–progestérone naturelle au salbutamol. Le coût de la cure de 48 heures était d'environ 41.8 DH pour le salbutamol (Ventoline). Pour l'indométacine, le coût de la cure de 48 heures était de 25 DH (Idol+Utrogestan). Ainsi, le salbutamol coûte presque le double de l'association indométacine–progestérone naturelle.

CONCLUSION

La menace d'accouchement prématuré constitue l'une des pathologies les plus fréquentes pendant la grossesse. Elle est la cause prédominante de la mortalité et la morbidité néonatale. Sa prise en charge comporte plusieurs volets. La tocolyse en représente un volet important. Elle permet de prolonger la grossesse. Son intérêt reste tout de même controversé. Mais du moins elle permet d'accorder au praticien le temps de la mise en œuvre d'autres pratiques qui eux ont prouvé leurs bénéfices néonataux. Seuls la corticothérapie anténatale et le transfert in utéro dans les centres disposant d'une réanimation néonatale ont prouvé leur efficacité dans la diminution de la mortalité et la morbidité néonatale.

Plusieurs tocolytiques existent, mais le choix de la molécule idéale est difficile. Dans notre pratique, c'est le salbutamol qui est le tocolytique de première intention. Ce traitement nécessite, vu ces effets secondaires maternels fréquents, une surveillance rigoureuse et un bilan initial parfois non disponible dans nos services. D'autres alternatives existent. L'indométacine est connue par sa bonne tolérance maternelle, mais il peut être responsable d'effets secondaires fœtaux parfois graves.

Dans notre travail on a essayé de comparer ces deux traitements. Le salbutamol versus l'indométacine associée à la progestérone naturelle (qui elle a une bonne tolérance materno-fœtale). Nos résultats n'ont pas objectivé de différence significative entre les deux traitements en terme de prolongation de la grossesse et en terme de résultats néonataux. L'indométacine associée à la progestérone naturelle est 1.67 fois moins chère que le salbutamol.

Vu que la taille de notre échantillon est faible, et que sa puissance n'atteint pas les 20%, il est nécessaire de continuer la recherche pour pouvoir tirer des conclusions plus précises.

A la lumière de notre recherche bibliographique, d'autres molécules semblent plus intéressantes : les antagonistes de l'ocytocine et les inhibiteurs calciques. Ainsi nous recommandons la mise en disposition de ces molécules dans nos services afin de pouvoir mieux gérer nos patientes et probablement effectuer d'autres travaux de recherche. L'utilisation des

tocolytiques doit rester individualisée et basée sur les conditions maternelles, les effets secondaires probables et l'âge gestationnel.

RESUMES

Résumé

La menace d'accouchement prématuré constitue l'une des pathologies les plus importantes et les plus fréquentes de la grossesse. Elle est responsable d'un taux de mortalité et de morbidité néonatal important. Le traitement des menaces d'accouchement prématuré a pour objectif principal d'améliorer le pronostic néonatal. Pour ceci, la prise en charge se base sur la corticothérapie, le transfert in utéro dans un centre équipé de soins intensifs néonataux, la tocolyse et le traitement des facteurs aggravants. Plusieurs tocolytiques existent. Le salbutamol reste la molécule la plus utilisée dans nos services. Elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires maternels parfois graves. Autres molécules sont disponibles. L'indométacine est une alternative, elle a l'avantage d'une bonne tolérance maternelle mais son usage est limité par les effets secondaires fœtaux.

Nous avons réalisé une étude dont l'objectif est de comparer le salbutamol à l'indométacine associé à la progestérone dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes.

Notre travail est un essai thérapeutique randomisé prospectif. Il inclut les patientes de 18 ans ou plus admise dans un tableau de travail prématuré à membranes intactes et dont l'âge gestationnel est compris entre 28 et 34 semaines d'aménorrhée. 38 patientes ont été réparties en deux groupes : l'un a reçu le salbutamol (21 patientes) et l'autre l'indométacine en cure de 48 heures associée à la progestérone (17 patientes). L'analyse de nos résultats n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux traitements en terme de prolongation de la grossesse de 24, 48 heures et 7 jours. L'indométacine a permis de retarder l'accouchement de 24 heures dans 100 % des cas de 48 heures dans 82.4 % et de 7 jours dans 64.8 %. Le salbutamol a retardé l'accouchement de 24 heures dans 81 % des cas, de 48 heures dans 66.7 % des cas et de 7 jours dans 57.2 % des cas. Deux patientes du groupe salbutamol (9.5%) avaient présenté lors du traitement des effets secondaires à type de palpitation et tachycardie et aucune patiente du groupe indométacine n'a présenté d'effets secondaires de l'indométacine ni de la progestérone naturelle. L'analyse des résultats néonataux n'a pas objectivé de différence

statistiquement significative entre les deux traitements. Et on a noté un seul cas de décès néonatal dans le groupe salbutamol. L'analyse du coût trouve que le salbutamol est 1.67 fois plus cher que l'association indométacine-progestérone naturelle.

Nos résultats rejoignent ceux de Morales 1989, Besinger 1991 et Bivins 1993.

Vu que la taille de notre échantillon est de faible puissance statistique, il est nécessaire de continuer la recherche pour pouvoir tirer des conclusions plus précises.

Summary

Spontaneous preterm labor and delivery constitutes one of the most important and the most frequent pathologies of the pregnancy. It is responsible for an important neonatal rate of mortality and for morbidity. The treatment of the preterm labor has for main objective to improve the neonatal forecast. For this, it consists of the corticosteroid therapy, the transfer to a center with neonatal intensive care facilities, the tocolysis and the treatment of the aggravating factors. Several tocolytics exists. The salbutamol remains the molecule the most used in our services, but it exhibits various and potentially serious maternal side-effects. Other molecules are available. The indomethacin is an alternative, it has the advantage of a good maternal tolerance but its usage is limited by the foetal side effects.

We realized a study which the objective is to compare the salbutamol with the indomthacin associated with the progesterone in the treatment of preterm labor with intact membranes.

Our study is a forward-looking randomized comparative trial. It includes the patients of 18 years old or more admitted with a premature labor with intact membranes and which the gestational age is understood between 28 and 34 weeks gestation. 38 patients were distributed in two groups: the one received the salbutamol (21 patients) and the other one the indomthacin in cure of 48 hours associated with the progesterone (17 patients).

The analysis of our results did not find statistically significant difference between both treatments in term of delaying delivery for at least 24, 48 hours and 7 days. The indomthacin allowed delaying the delivery of 24 hours in 100 % of the cases, of 48 hours in 82.4 % and 7 days in 64.8 %. The salbutamol delayed the delivery of 24 hours in 81 % of the cases, 48 hours in 66.7 % of the cases and 7 days in 57.2 % of the cases. Tocolysis with indomethacin was associated with no maternal side effects, whereas salbutamol treatment was accompanied by maternal side effects 9.5 % the time (two patients had presented a palpitation and tachycardia). The analysis of the neonatal results did not objectives statistically significant difference between both

treatments. And we noted a single neonatal death in the salbutamol group. Tocolysis with the association indomethacin–progesterone was 1.67 times less costly than tocolysis with salbutamol. Our results join those of Morals 1989, Besinger 1991 and Bivins 1993.

Considering that the size of our sample is of low statistical power, it is necessary to continue research to be able to draw more precise conclusions.

ملخص

يعد المخاض قبل الأوان أحد أهم أمراض الحمل. و هو مسؤول عن نسبة وفيات ونسبة مرضية ولادية مهمة. إن الهدف الأسمى من معالجة المخاض قبل الأوان هو تحسين التكهات الولادية. من أجل ذلك، يعتمد تطبيب هذه الحالات على المعالجة بالستيرويدات القشرية، و نقل الجنين داخل الرحم إلى مستشفى يتوفر على وحدة عناية مركزة للمواليد، و إيقاف المخاض، و معالجة العوامل المسببة و المفاومة للحالة.

يوجد العديد من الفصائل الدوائية الحالة للمخاض. ويعد السالبوتامول الأكثر استعمالا في مصالحننا. غير أنه قد يتسبب في تأثيرات جانبية للأم ذات خطورة متفاوتة. هنالك فصائل دوائية أخرى، مثل الأندوميثاسين و هو يوفر للأم تحملا جيدا. لكن استعماله محدود بسبب تأثيراته الجانبية على الجنين.

لقد أنجزنا بحثا سريريا، الهدف منه مقارنة السلبوتامول بالأندوميثاسين مضاف إليه البروجيستيرون المصغر في إطار المعالجة الحالة للمخاض للحالات ذوات الغشاء السلوي غير ممزق.

إن بحثنا عبارة عن تجربة سريرية استباقية و معشاة. و هو يضم المريضات ذوات عمر الثمانية عشر سنة فما فوق، اللواتي تقدمن للمعاينة من أجل المخاض قبل الأوان ما بين 28 و 34 أسبوعا من انقطاع الطمث. و ذلك خلال مدة 18 شهرا. تكونت عينتنا من 38 مريضة. قمنا بتوزيعهن على مجموعتين: مجموعة عولجت بالسالبوتامول (21 مريضة) و مجموعة عولجت بالأندوميثاسين مضاف إليه البروجيستيرون المصغر (17 مريضة). لم نجد بعد تحليل النتائج أي فرق معبر إحصائيا بين المجموعتين فيما يخص تمديد الحمل و النتائج الوليدية. و قد مكن الأندوميثاسين من تمديد الحمل أكثر من 24 ساعة عند كل المريضات، و أكثر من 48 ساعة عند 81% من المريضات، و أكثر من 7 أيام عند 64.8% من الحالات. أما السلبوتامول فقد مدد الحمل أكثر من 24 ساعة عند 81% من المريضات، و أكثر من 48 ساعة عند 66.7% منهن، و أكثر من 7 أيام عند 57.2% من الحالات. و قد اشتكت مريضتان (9.5%) من التأثيرات الجانبية للسالبوتامول. و تمثلت تلك العوارض في تسارع و خفقان في القلب. بينما لم تشتك أي مريضة في مجموعة الأندوميثاسين. إن تحليل النتائج الوليدية لا يظهر فرقا إحصائيا بين المجموعتين. غير أنه قد دوننا حالة وفاة وليدية ضمن مجموعة السالبوتامول. و قد بينت مقارنة تكلفة العلاجين أن السالبوتامول يكلف أكثر ب 1.67 مرة من الأندوميثاسين مضاف إليه البروجيستيرون.

و قد توافقت النتائج التي حصلنا عليها مع نتائج بحوث موراليس 1989، بيسينجير 1991 و بيفينس 1993. و بما أن العينة التي استعملناها ضعيفة إحصائيا، فانه من الضروري استكمال البحث من أجل استنباط نتائج أكثر دقة.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. **Melissa L. McPheeters, William C. Miller, Katherine E. Hartmann, David A. Savitz, Jay S. Kaufman, Joanne M. Garrett and John M. Thorp**
The epidemiology of threatened preterm labour: A prospective cohort study
Am J Obstet Gynecol 2005;192(4): 1325-1329
2. **Penny McParland, Griff Jones, David Taylor**
Preterm labour and prematurity
Current Obstet Gynecol 2004 ; 14 : 309-319
3. **Horovitz J, Guyon F, Roux D, Dubecq JP**
Accouchement prématuré
EMC (Elsevier, paris) Obstétrique 1996 : 5-076-A-10
4. **Castaigne V. Picone O. Frydman R.**
Accouchement du prématuré
EMC (Elsevier SAS, Paris) Gynécologie/Obstétrique 2005 : 5-035-A-30
5. **Robert L. Goldenberg**
The management of preterm labour
Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 1020-37
6. **F. Goffinet, G. Kayem**
Diagnostic et pronostic de la menace d'accouchement prématuré à l'aide de l'examen clinique et de l'échographie
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002, 31(Suppl 7): 5S22-5S34
7. **Soneck JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S**
Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination
Obstet Gynecol 1990; 76: 172-175

8. **Amy O. Stevens, Suneet P. Chauhan, Everett F. Magann, Rick W. Martin, James A. Bofill, Julie L. Cushman, John C. Morrison**
Foetal fibronectin and bacterial vaginosis are associated with preterm birth in women who are symptomatic for preterm labour
Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1582-9
9. **Ida Vogel, Poul Thorsen, Allison Curry, Puk Sandager and Niels Uldbjerg**
Biomarkers for the prediction of preterm delivery
Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84(6) : 516
10. **Crowley P**
Prophylactic corticosteroids for preterm birth
Cochrane Database Syst Rev 2000, (2):CD000065
11. **M. -V. Senat**
Les corticoids dans la maturation pulmonaire foetale: comment et quand les prescrire?
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31(Suppl 7) : 5S105-5S113
12. **Neilson JP**
Cochrane Update: antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.
Obstet Gynecol 2007; 109 (1) : 189-90.
13. **Mark J. M. Nijland**
Foetal exposure to corticosteroids: how low can we go?
J physio 2003; 549(1): 1
14. **Kristin J. McLAUGHLIN, Caroline A. CROWTHER, Natalie WALKER and Jane E. HARDING**
Effects of a single course of corticosteroids given more than 7 days before birth: A systematic review
Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43: 101-106
15. **Timothy J. M. Moss, Neil P. Mulrooney, Ilias Nitsos, Machiko Ikegami, Alan H. Jobe, and John P. Newnham**
Intra-amniotic corticosteroids for preterm lung maturation in sheep
Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1389-95

- 16. Chaim W, Maymon E, Mazor M.**
A review of the role of trials of the use of antibiotics in women with preterm labor and intact membrane
Arch Gynecol Obstet 1998; 261: 167-172
- 17. Robert L. Goldenberg**
The management of preterm labour
Obstet Gynecol 2002; 100: 1020-37
- 18. Jacquemyn Y.**
Use of tocolytics: what is the benefit of gaining even more time?
BJOG 2006; 113 (suppl 3) : 78-80
- 19. Di Renzo GC, Roura LC; European Association Of perinatal Medecine-Study Group On preterm Birth**
Guidelines for the management of spontaneous preterm labor
J Perinat Med 2006; 34 (5):359-66
- 20. Nancy D. Berkman, John M. Thorp, Jr, Kathleen N. Lohr, Timothy S. Carey, Katherine E. Hartmann, Norma I. Gavin, Victor Hasselblad and Anjolie E. Idicula**
Tocolytic treatment for the management of preterm labour: A review of the evidence
Am J Obstet Gynecol 2003; 188(6) : 1648-1659
- 21. Bishop EH, Woutersz TB**
Arrest of premature labour
J Am Med Assoc 1961; 178 : 116
- 22. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, Katzuni E**
Further study of the inhibition of premature labour by indomethacin. Part I. clinical experience
J. Perinatol Med 1984; 12 : 12-24
- 23. Barjot Ph. Durin L**
Menace d'accouchement prématuré : la tocolyse par anti-inflammatoires non stéroïdiens
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ; 30 : 231-237

- 24. Ulmsten U, Andersson KE, Wingerupl**
Treatment of premature labour with the calcium antagonist nifedipine
Arch. Gynecol. 1980; 229 : 1-5
- 25. Steer CM, Petrie RH**
A comparison of magnesium sulphate and alcohol for the prevention of premature labor
Am J Obstet Gynecol 1977; 129 : 1-4
- 26. Ingemar Ingemarsson and Ronald F. Lamont**
An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth
Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82 : 1-9
- 27. Kristen Gyetvai, Mary E. Hannah, Ellen D. Hodnett, and Arne Ohlsson**
Tocolytics for preterm labour: A systematic review
Obstet Gynecol 1999 ; 94 : 869-877
- 28. Stéphanie Oger, Céline Méhats, Mary S. Barnette, Françoise Ferré, Dominique Cabrol, and Marie-Josèphe Leroy**
Anti-inflammatory and utero-relaxant effects in Human myometrium of new generation phosphodiesterase 4 inhibitors
Biol Reprod 2004; 70 : 458-464
- 29. Boonsri Chanrachakul, Fiona Broughton Pipkin, Averil Y. Warren, Sabaratnam Arulkumaran and Raheela N. Khan**
Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium
Am J Obstet Gynecol 2005; 192 (2) : 458-463
- 30. Di Renzo G.C, Rosati A., Mattei A, Gojnic A, Gerli S**
The changing role of progesterone in preterm labour
BJOG 2005; 112 (1) Page 57
- 31. FUCHS F, STAKEMANN G.**
Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone.
Am J Obstet Gynecol. 1960; 79 : 172-6.

32. **BRENNER WE, HENDRICKS CH.**
Effect of medroxyprogesterone acetate upon the duration and characteristics of human gestation and labour
Am J Obstet Gynecol. 1962 ; 83 : 1094-8
33. **Erny R, Pigne A, Prouvost C, et al.**
The effects of oral administration of progesterone for premature labor
Am J Obstet Gynecol 1986; 154 : 525-529.
34. **Kauppila A, Hartikainen-Sorri AL, Janne O, Tuimala R, Jarvinen PA.**
Suppression of threatened premature labour by administration of cortisol and 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a comparison with ritodrine.
Am J Obstet Gynecol. 1980; 138(4) :404-8
35. **Jodie M. Dodd, Caroline A. Crowther, Robert Cincotta, Vicki Flenady and Jeffrey S. Robinson**
Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis
Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84 : 526-533
36. **Morales J. Walter, Smith G. Stephen, Angel L. Jeffrey, O'Brien F. William, And Knuppel A. Robert**
Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labour: A randomized study
Obstet Gynecol 1989; 74 : 567-572
37. **Kurki Tapio, Marianne Eronen, Riitta Lumme, And Olavi Ylikorkala**
A randomized double-dummy comparison between indomethacin and nylidrin in threatened preterm labour
Obstet Gynecol 1991; 78 : 1093-1097
38. **Eronen Marianne, Erkki Pesonen, Tapio Kurki, Olavi Ylikorkala, and Mikko Hallman**
The effects of indomethacine and a β -sympathomimetic agent on the foetal ductus arteriosus during treatment of premature labour: A randomised double-blind study
Am J Obstet Gynecol 1991 ; 164 : 141-146

- 39. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR**
Randomised comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labour
Am J Obstet Gynecol 1991 ; 164(4) : 981-988
- 40. Bivins HA, Newman RB, Fyte DA, Campbell BA, Stramm SL**
Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline sulfate for the long term suppression of preterm labour
Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1065-70
- 41. Thornton JG**
The quality of randomised trials of tocolysis
BJOG 2006; 113(suppl 3) : 93-95
- 42. Carbonne B. Tsatsaris V.**
Menace d'accouchement prématuré: quels tocolytiques utiliser?
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002; 31(suppl 7) : 5S96-5S104
- 43. John M. Thorp**
Management of preterm labour: ACOG Practice Bulletin No 43
Obstet Gynaecol 2003; 101(5) :1039-1047
- 44. Tan T C, Devendra K, Tan L K, Tan H K**
Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review
Singapore Med J 2006; 47(5) : 361-366
- 45. Anotayanonth S., Subhedar N.V., Garner P., Neilson J.P., Harigopal S**
Betamimetics for inhibiting preterm labour
Cochrane Database Syst Rev. 2004; 18 (4): CD004352
- 46. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P.**
Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour.
Cochrane Database Syst Rev. 2006; 25 (1):CD003927

47. **Oei S.G.**
Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006, 126 : 137–145
48. **Steve Caritis**
Adverse effects of tocolytic therapy
BJOG 2005; 112 (Suppl 1): 74–78
49. **John P. Elliott, Niki B. Istwan, Debbie Rhea, Gary Stanziano**
The occurrence of adverse events in women receiving continuous subcutaneous terbutaline therapy
Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 : 1277–82
50. **King James F., Flenady Vicki, Papatsonis Dimitri, Dekker Gustaaf and Carbonne Bruno**
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 : 192–198
51. **Vassilis Tsatsaris , Dimitri Papatsonis, Francois Goffinet, Gus Dekker et Bruno Carbonne**
Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists : a meta-analysis
Obstet Gynecol 2001; 97: 840–7
52. **Jannet D, Abankwa A, Guyard B, Cabronne B, Marpeau L, Milliez J**
Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labour: a prospective randomized study
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 73 : 11–6
53. **Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA**
Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labour: a randomized multicenter study
Obstet Gynecol 1997; 90 : 230–4

54. **Raymajhi R, Pratap K**
A comparative study between nifedipine and isoxsuprine in the suppression of preterm labour
Kathmandu Univ Med J 2003; 1(2) :85-90
55. **Papatsonis DN, Van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA**
Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis
BJOG 2003; 82 (1) :5-10
56. **Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DN, Samsom JF, Van Geijn HP, Bleker OP, Van Wassenaer AG**
Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour
Br J Obstet Gynecol 2006 ; 113 (3) : 324-31
57. **The European atosiban study Group**
The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labour: a randomized, double-blind, controlled study
Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80(5) : 413-22
58. **The French/Australian Investigators Group**
Treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 98(2) : 177-85
59. **Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al**
Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labour: a multicenter effectiveness and safety study
Am J Obstet Gynecol 2000; 182(5) : 1191-9
60. **Worldwide Atosiban versus beta-agonists study Group**
Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour
Br J Obstet Gynecol 2001; 108: 133-142

61. **Shim J-Y, Park YW, Yoon BH, Cho YK, Yang J-H, Lee Y, Kim A**
Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women
Br J Obstet Gynecol 2006; 113 : 1228-1234
62. **Sawdy Robert J., Shiromi Lye, Nicholas M. Fisk and Phillip R. Bennett**
A double-blind randomized study of foetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labour
Am J Obstet Gynecol 2003; 188(4) : 1046-1051
63. **Wilbert Fortson, Kay D.A. Beharry, Stephen Nageotte, Jeremy H. Sills, Yuri Stavitsky, Tamerou Asrat and Houchang D. Modanlou**
Vaginal versus oral indomethacin in a rabbit model for non-infection-mediated preterm birth: An alternate tocolytic approach
Am J Obstet Gynecol 2006; 195(4) : 1058-1064
64. **Yoram Abramov, Michel Nadjari, Daniel Weinstein, Inbar Ben-Shachar, Vladinir Plotkin And Yossef Ezra**
Indomethacin for Preterm Labour: A Randomized Comparison of Vaginal and Rectal-Oral Routes
Obstet Gynecol 2000; 95: 482-486
65. **Niebyl JR, Blake DA, White RD et al**
The inhibition of premature labour with indomethacin
Am J Obstet Gynecol 1980; 136 : 1014-9
66. **Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS et al**
The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomized placebo controlled trial
Br J Obstet Gynecol 1999; 106 : 467-73

- 67. King J, Flenady V, Thornton S**
Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour
Cochrane Database Syst Rev 2005; 18 (2): CD001992
- 68. Sandruck Julie C., William A. Grobman, MBA, Susan E. Gerber**
The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume
Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1443-5
- 69. Raymond D. Suarez, William A. Grobman and Barbara V. Parilla**
Indomethacin tocolysis and intraventricular haemorrhage
Obstet Gynecol 2001; 97(6) : 921-925
- 70. Soraya Abbasi, Jeffrey S. Gerdes, Harish M. Sehdev, Sara S. Samimi and Jack Ludmir**
Neonatal outcome after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study.
Am J Obstet Gynecol 2003; 189(3): 782-785
- 71. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM**
Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis
Obstet Gynecol 2005; 106(1):173-179
- 72. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN**
The safety of prolonged indomethacin therapy
Am J Perinatol 2007 Apr 19; [Epub ahead of print]
- 73. Cordero L, NanKervis CA, Gaudner D, Giannone PJ**
The effects of indomethacin tocolysis on the post-natal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely low birth weight infants
J Perinatol 2007; 27(1):22-7.
- 74. Morales WJ, Madhav H**
Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulphate in the management of preterm labor: a randomized study
Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 97-102

75. **Stika Catherine S., Gilad A. Gross, Gustavo Leguizamon, Susan Gerber, Roni Levy, Amit Mathur, Lisa M. Bernhard, D. Michael Nelson and Yoel Sadovsky**
A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor
Am J Obstet Gynecol 2002; 187 (3) : 653-660
76. **Lengelet JE, Van Geijn HP, Van Schijndel RJ, Noordegrofen AV, Bolte AC**
Indications for respiratory complications during the use of oral nifedipine as tocolytic agent, especially in patients with multiple pregnancies
Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151(3): 198-205
77. **Nguon B, Zupan-Simunek V, Audibert F, Preaux N.**
Tocolysis with calcium-channel blockers and intraventricular hemorrhage.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007 Mar 27; [Epub ahead of print]
78. **Aravinthan Coomarasamy, Ellen M. Knox, Harry Gee, Fujian Song, Khalid S. Khan**
Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with indirect comparison of randomised trials
BJOG 2003; 110: 1045-1049
79. **Kashanian M, Akbarian AR, Sltanzadeh M.**
Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor
BJOG 2005; 91(1) : 10-14
80. **Glock JL, Morales WJ**
Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulphate in the management of preterm labor: a randomized study
Am J Obstet Gynecol 1993; 169 : 960-4
81. **Floyd RC, McLaughlin BN, Perry KG Jr, Martin RW, Sullivan CA, Morrison JC**
Magnesium sulphate or nifedipine hydrochloride for acute tocolysis of preterm labor: Efficacy and side effects
J Maternal-Fetal Invest 1995; 5: 25-29

- 82. Larmon J, Ross B, May W, Dickerson G, Fischer R, Morrison JC**
Oral nifedipine versus intravenous magnesium sulphate for the treatment of preterm labor
Am J Obstet Gynecol 1999; 181 : 1432–1437
- 83. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B**
Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour
Cochrane Database Syst Rev 2003(1): CD 002255
- 84. Kim A, Shim JY**
Emerging tocolytics for maintenance therapy of preterm labor: oxytocin antagonists and calcium channel blockers
BJOG 2006; 11(suppl3): 113–5
- 85. Georges Abitayeh, Vassilis Tsatsaris, François Goffinet, Dominique Cabrol**
New tocolytic agents
Eur Clinics Obstet Gynaecol 2005 ; 1: 29–35
- 86. Aravinthan Coomarasamy, Ellen M. Knox, Harry Gee, Khalid S. Khan**
Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review
Med Sci Monit 2002; 8(11): RA268–273
- 87. Goodwin TM, Paul PR, Silver H et al**
The effect of oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human
Am J Obstet Gynecol 1994; 170 : 474–478
- 88. Sibai BM, Romero R, Schanz-Ramos L, Valenzuela G, Veille JC, Tabor B**
A double-blind, placebo controlled trial of an oxytocin-receptor antagonist in the treatment of preterm labor
Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 52
- 89. Silver H, Valenzuela G, Schanz-Ramos L, Sibai B, Goodwin T**
Maternal side effects and safety of the oxytocin receptor antagonist atosiban
Am J Obstet Gynecol 1997; 176: S45

- 90. Romero R, Sibai BM, Sanchez–Ramos L et al**
An oxytocin receptor antagonist (Atosiban) in the treatment of preterm labor : a randomized, double–blind, placebo controlled trial with tocolytic rescue
Am J Obstet Gynecol 2000; 182(5) : 1173–83
- 91. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H**
Oxytocin receptors antagonists for inhibiting preterm labour
Cochrane Database Syst Rev 2005, 20(3): CD004452
- 92. Ingemar Ingemarsson and Ronald F. Lamont**
An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth
Acta Obstet Gynecol Scand 2003 ; 82 : 1–9
- 93. Black Rebecca S., Christoph Lees, Catherine Thompson, Andrew Pickles and Stuart Campbell**
Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine
Obstet Gynecol 1999; 94 : 572–6
- 94. Duckitt K, Thornton S**
Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour
Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD002860
- 95. Azria E. Tsatsaris V. Goffinet F. Kayem G. Mignon A. Cabrol D.**
Le sulfate de magnesium en obstétrique: données actuelles
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33(6) C1
- 96. Stephanie L. Koontz, Steven A. Friedman, Martin L. Schwartz**
Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulphate and nifedipine
Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1773–6
- 97. John M. Samol, Donna S. Lambers**
Magnesium sulphate tocolysis and pulmonary oedema: The drug or the vehicle
Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1430–2

- 98. Crowther CA, Hiller Je, Doyle LW**
Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labor
Cochrane Database Systematic Review 2002: CD001060
- 99. Grimes DA, Nanda K.**
Magnesium sulfate tocolysis : time to quit
Obstet Gynecol 2006 ; 108 (4) : 986-989
- 100. Marc J. N. C. Keirse**
The history of tocolysis
BJOG 2003; 110 (suppl 20) : 94-97
- 101. Matthews Mathai**
Can we reduce preterm births?
Indian J Med Res 2005 ; 121 : 80-82