

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES EN MATIÈRE DE TOCOLYSE

P. EMONTS (1), J.M. FOIDART (2)

RÉSUMÉ : Permettre l'arrêt de contractions utérines responsables d'une menace sévère d'accouchement prématuré en présence d'un fœtus ou d'une future mère en parfaite santé, sans altérer leur état, est un objectif primordial en termes de mortalité et de morbidité fœtales, mais aussi en termes de dépense de soins de santé, vu le coût considérable de la prise en charge pédiatrique des très grands prématurés. Là est l'objectif des médicaments tocolytiques et l'enjeu de la recherche dans ce domaine.

MOTS-CLÉS : *Prématurité - Tocolyse - Accouchement prématuré - Travail prématuré*

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Au sens étymologique du mot, tocolyse vient du grec tokos «accouchement» et lysis «dissolution». Ce mot englobe tout mécanisme ou produit qui permet, ou du moins tente, d'empêcher un accouchement de se produire. Par accouchement, il faut, bien entendu, lire accouchement prématuré car cela n'aurait aucun sens de s'opposer médicalement au déroulement normal d'un accouchement à terme. L'accouchement prématuré se définit comme la survenue d'un accouchement entre 24 et 37 semaines d'aménoorrhée (SA).

Par ailleurs, selon le terme de naissance, on divise la prématurité en plusieurs niveaux de gravité (1) :

- la très grande prématurité pour des naissances survenant entre 24 SA et 27 6/7 SA,
- la grande prématurité pour des naissances survenant entre 28 SA et 32 6/7 SA,
- la prématurité moyenne pour des naissances survenant entre 33 SA et 36 6/7 SA.

Il est important de noter que, bien plus que le poids de naissance, l'âge gestationnel reste l'élément pronostique majeur concernant le devenir du nouveau-né.

L'incidence de l'accouchement prématuré est de 7 % en Europe, de 11 % en Amérique du Nord et de 10 % en Afrique et en Asie (2). L'accouchement prématuré demeure la première cause de mortalité périnatale avec une mortalité inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. De plus, la survie de ces enfants grands prématurés

UPDATE IN TOCOLYSIS

SUMMARY : Preterm birth is the most common underlying cause of perinatal morbidity and mortality in nonanomalous infants. Treatment of preterm labor with tocolytic medication is an important part of improving perinatal outcome. Choosing a tocolytic agent requires consideration of efficacy and safety. It is the aims of the present research.

KEYWORDS : *Preterm birth - Preterm labor - Tocolysis*

s'accompagne d'une augmentation de la morbidité néonatale à court et à long termes, surtout pour la grande prématurité. Ainsi, les données du groupe d'étude EPIPAGE (France) (3) rapportent une prévalence d'infirmité motrice cérébrale de 8 % pour les enfants nés avant 33 SA. Chez nous, l'étude EPIBEL (4) a confirmé la morbidité importante liée à un accouchement très prématuré avec un taux de 24% de séquelles sévères. Dans la période de très grande prématurité, chaque jour supplémentaire de maintien du bébé dans le ventre de sa maman augmente la survie de 3 % (5) (Fig. 1) et permet une économie de 2.000 euros par jour en frais pédiatriques de soins intensifs (6).

La tocolyse est donc un traitement adjuvant essentiel qui permet, non seulement de retarder une naissance prématurée, mais aussi d'améliorer la qualité de survie du prématuré en apportant le laps de temps nécessaire à un traitement de maturation pulmonaire par une cure de bêta-méthasone (Célestone Chronodose®) et à un transfert *in utero* vers un centre de soins MIC-NIC («maternal intensive care») combiné à un «neonatal intensive care»).

MODALITÉS DE LA TOCOLYSE

Il n'existe pas, dans la littérature, de limites inférieures de termes gestationnels clairement définis pour la mise en route d'une tocolyse, la majorité des études portant sur des patientes d'âge gestationnel supérieur à 20 SA. La limite supérieure est plus nette : il n'existe pas d'essais randomisés sur la tocolyse au-delà de 34 SA ni d'étude validant l'intérêt d'une tocolyse au-delà de cet âge sur un bénéfice éventuel en terme de maturité pulmonaire fœtale. Il n'y a donc aucune preuve objective de l'intérêt de l'installation d'une tocolyse avant 20 SA et après 34 SA (7).

Les contre-indications absolues de la tocolyse sont, bien entendu, les conditions qui rendent

(1) Chef de Clinique ULg, responsable des grossesses à haut risque (MIC), service d'Obstétrique, (2) Chef de Service et Chef du Département Universitaire de Gynécologie-Obstétrique, Professeur ordinaire, CHR de la Citadelle, Liège.

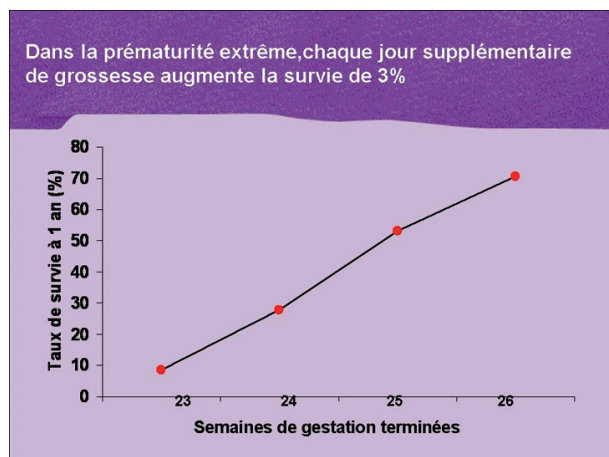


Figure 1 : survie dans l'extrême prématurité

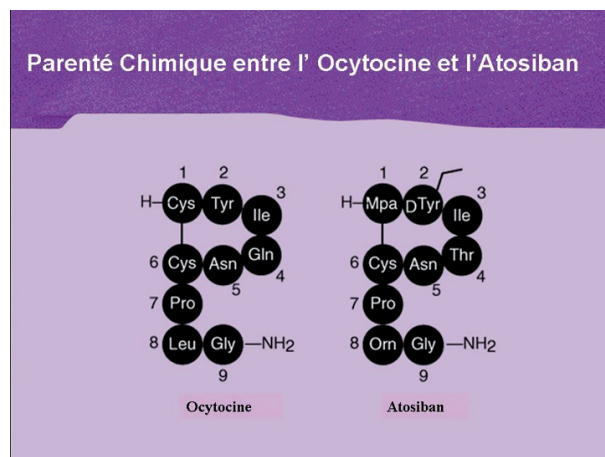


Figure 2 : Analogie structurelle ocytocine - atosiban

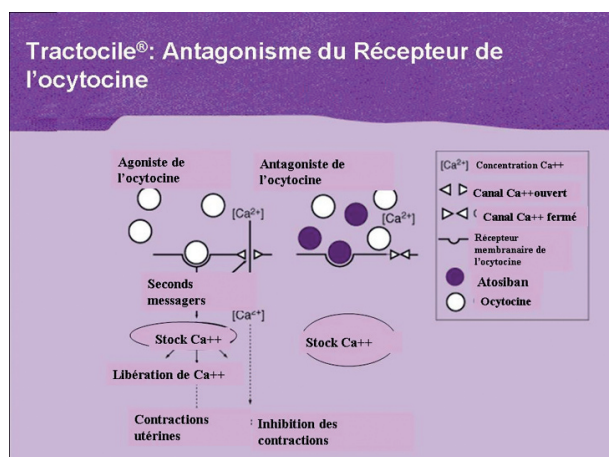


Figure 3 : Effet antagoniste de l'atosiban sur le myomètre

dangereuse ou insensée la poursuite de la grossesse, à savoir :

- la chorioamniotite,
- les pathologies fœtales mettant en jeu le pronostic vital *in utero*,
- les malformations fœtales létales,
- les pathologies maternelles contre-indiquant la poursuite de la grossesse.

Les contre-indications relatives de la tocolyse découlent de l'appréciation de la balance bénéfices/risques de la prolongation de la grossesse.

Pour ce qui est de la durée du traitement tocolytique, la majorité des essais n'ont validé une efficacité de la tocolyse que sur un délai de 48 heures, sans qu'un traitement d'entretien ou un relais n'ait démontré une efficacité dans la prolongation de la grossesse (7). La réalité du terrain est toutefois bien différente et certaines tocolyses doivent être maintenues sur de longues durées, l'arrêt du traitement entraînant immédia-

tement une reprise des contractions utérines. La littérature considère qu'il s'agit là d'une nouvelle menace d'accouchement prématuré.

CHOIX DU TOCOLYTIQUE

Ce choix dépend, d'une part, de critères généraux comme le respect des contre-indications ou des tolérances médicamenteuses respectives et, d'autre part, de critères propres à chaque institution comme la disponibilité des produits ou le coût de la molécule. Seules cinq familles de tocolytiques ont traversé l'épreuve d'études contrôlées contre placebo et ont prouvé leur efficacité en termes de prolongation de la grossesse en présence d'une menace avérée d'accouchement prématuré. Ces cinq familles sont :

- les bêta-2 mimétiques,
- les inhibiteurs calciques,
- les donneurs de monoxyde d'azote (NO),
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- les antagonistes de l'ocytocine.

Le tableau I résume ces principaux tocolytiques, leur mode d'action, leurs effets secondaires, tant maternels que fœtaux, et les molécules utilisées.

Actuellement, dans le Service Universitaire d'Obstétrique, notre choix, basé sur l'efficacité de la molécule, son innocuité relative et son coût de revient, est le suivant :

- traitement de première intention : inhibiteurs calciques = nifédipine (Adalat®),
- traitement de deuxième intention : antagonistes de l'ocytocine = atosiban (Tractocile®).

Ce deuxième choix devient un premier choix en cas de grossesse multiple, de très grande pré-

TABLEAU I : PRINCIPAUX TOCOLYTIQUES, MODE D'ACTION, EFFETS SECONDAIRES, MOLÉCULES

Famille	Mode d'action	Effets secondaires maternels	Effets secondaires fœtaux	Molécules utilisées
β-mimétiques	Stimulation récepteurs β-adrénergiques utérins	Cardiovasculaires (arythmie, ischémie, OAP) Métaboliques (hyperglycémie) Neuromusculaires (tremblements)	Cardiovasculaires (tachycardie) (hypoglycémie) Neurologiques ?	Ritodrine (Prépar®) Fénoterol (Bérotec®)
Inhibiteurs calciques	Inhibition canaux calciques type II	Cardiovasculaires (hypotension, bouffées de chaleur, flush, céphalées)	Cardiovasculaires (tachycardie, parfois ARCF)	Nifédipine (Adalat®) Nicardipine (Rydene®)
AINS	Inhibition synthèse endogène des prostaglandines	Ceux des AINS (ulcère, hémorragie digestive, thrombopénie, allergie)	Péjoratifs = Fermeture prématurée canal artériel Altération fonction rénale	Indométacine (Indocid®) Dolcidium® Sulindac (Clinoril®) Nimésulide (Mesulid®)
Donneurs de NO	Myorelaxation par déphosphorylation des chaînes de myosine	Cardiovasculaires (céphalées, hypotensions)	Indirects (ARCF par hypotension maternelle)	Tocolyse d'urgence Nitroglycérine (Nitrodyll® patch, Nitrolingual® aérosol)
Antagoniste de l'ocytocine	Blocage des récepteurs à l'ocytocine	Rares (allergies, nausées, céphalées)	Néant	Atosiban (Tractocile®)

maturité en menace sévère et d'échec bien sûr de la nifédipine. L'utilisation d'AINS ou de donneurs de NO est tout à fait ponctuelle et réservée à des cas bien précis, dont le cadre dépasse l'objectif de cet article. La perfusion intraveineuse de β2-mimétiques est abandonnée dans notre service en raison du rapport risque/bénéfice plus élevé que celui des autres classes thérapeutiques.

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES

La nécessité d'inhiber efficacement des contractions utérines trop précoces, responsables d'une menace réelle d'accouchement prématuré, justifie, tant les retombées en termes de mortalité et de morbidité fœtales sont importantes, toutes les tentatives de recherche visant, non seulement à mettre en évidence de manière précise et précoce la menace d'accouchement prématuré, mais aussi à améliorer l'arsenal thérapeutique des produits tocolytiques (8). L'étude exhaustive des mécanismes complexes de l'initiation du travail d'accouchement sert de substrat à toutes les nouvelles voies de recherche de molécules tocolytiques.

L'atosiban (Tractocile®), aujourd'hui utilisé en clinique, en est un exemple récent. Construit comme inhibiteur compétitif des récepteurs de l'ocytocine du muscle utérin, il ne diffère, au niveau moléculaire, de l'ocytocine que par quelques acides aminés (Fig. 2). De par son site d'action spécifique, l'atosiban peut arrêter des contractions utérines sans avoir la moindre incidence maternelle sur le plan cardio-vasculaire, pulmonaire ou neurologique, et sans exercer le moindre effet métabolique au niveau des lipides et des glucides (Fig. 3).

Malheureusement, cette molécule est de fabrication onéreuse et elle représente, pour notre système de soins de santé, une dépense considérable par rapport aux autres tocolytiques. Ce coût de revient la fait passer dans l'arsenal thérapeutique en deuxième intention et est le seul vrai frein à son utilisation massive. Comme souvent, la recherche se heurte à cette antithèse qui est, d'une part, la performance et l'innocuité d'une molécule et, d'autre part, son coût d'utilisation. Il faut pourtant pondérer cette dépense en ne perdant pas de vue, d'une part, le coût considérable d'une prise en charge journalière d'un grand prématuré dans un service de Néonatalogie et,

d'autre part, le coût secondaire de la prise en charge de complications maternelles ou fœtales. En pratique, nous avons réservé l'utilisation de l'atosiban aux menaces d'accouchements prématurés correctement documentées par :

1) des contractions utérines objectivées par le CTG (4/30 min);

2) une modification du col (raccourcissement du col d'au moins 50 % objectivé en échographie endovaginale);

3) idéalement une présence vaginale de fibronectine fœtale détectée par un kit de dépistage immuno-enzymologique ou par une présence d'IGFBP-1 (test de dépistage Actim[®]PROM), tous deux marqueurs d'une présence de liquide amniotique dans le vagin, conséquence d'une fissuration de la poche des eaux ou d'une transsudation de liquide amniotique en cas de menace sévère d'accouchement prématuré.

C'est certainement la raison pour laquelle d'autres firmes travaillent actuellement sur un vaste programme de recherches randomisées (9) afin d'accréditer des molécules très proches de l'atosiban. L'arrivée sur le marché d'autres molécules aussi performantes que l'atosiban, tant en efficacité qu'en sécurité, aura certainement un effet positif sur le coût de revient de ces produits.

Il existe encore de nombreuses possibilités pharmacologiques d'inhibition de la contraction utérine et différents laboratoires de recherche soutenus par des firmes pharmaceutiques se sont lancés dans la mise au point de molécules agissant sur les différents canaux de la contraction utérine (potassium channel blockers, relaxine, calmoduline inhibitor,...) ou sur l'inhibition de la maturation cervicale (anti-prostaglandines, anti-interleukines, prostacyclin activator,...).

Enfin, un autre volet très intéressant de recherche est l'activation des ressources psychiques de la patiente dans le cadre de la menace d'accouchement prématuré en utilisant notamment l'hypnose pour améliorer le bien-être global de la patiente et désactiver son stress qui peut être un élément important agissant sur le seuil de l'épine irritative de son myomètre. Mais il s'agit là d'une toute autre voie d'approche tocolytique dont nous aurons l'occasion de vous reparler dans un avenir proche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schaal JP.— Mécanique et Techniques Obstétricales. 3^{ème} édition. *Sauramps médical*, Montpellier, 2007, 553-558.
2. Victora CG, Langer A, Barros F, et al.— The Latin American Multicenter Trial on psychosocial support during pregnancy : methodology and baseline comparability. Latin American Network for Perinatal and Reproductive Research (LANPER). *Control Clin Trials*, 1994, **15**, 379-394.
3. Larroque B, Marret S, Samain H, Epipage G.— Hémorragies intraventriculaires et leucomalacies: aspects descriptifs. In 31^{ème} Journée de Médecine Périnatale. Paris: *Arnette*, 2001, 183-193.
4. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, et al.— The EPI-BEL Study : Outcomes to Discharge from Hospital for Extremely Preterm Infants in Belgium. *Pediatrics*, 2004, **114**, 663-675.
5. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, et al.— The Swedish national prospective study on extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr*, 1997, **86**, 503-511.
6. Friedman B, Devers KJ, Steiner Ca, Fox S.— The use of expensive health technologies in the era of managed care. *J Health Policy Law*, 2002, **27**, 441-464.
7. Cabrol D, Goffinet F, Carbonne B.— Recommandations pour la pratique clinique: La MAP à membranes intactes. *J Gynecol Obst Biol Reprod*, 2002, **31**, 7-128.
8. Emonts P, Foidart JM.— Le traitement de la menace d'accouchement prématuré par atosiban. *Patient Care*, 2003, **3**, 26-30.
9. Masked F.— Oxytocin receptor antagonist for treatment of preterm labor. *Lancet*, 2007, in press.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Foidart, Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.