

## Chap. II. MATERIELS ET METHODES

### II.1. Type d'étude

Il s'agit d'une revue scientifique des articles déjà publiés dans ce domaine au cours de la période allant de 2002 à 2019 sur les moyens thérapeutiques et efficacité de la tocolyse dans la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré en Afrique et dans d'autres continents.

### II.2. méthodes

Pour trouver les articles nous avons utilisé les moteurs de recherches **Google scholar, medline, PubMed, hinari ainsi que uptodate** en utilisant les mots clés : accouchement prématuré, menace d'accouchement prématuré et la tocolyse.

### II.3. critères d'inclusion et d'exclusion :

#### ***Critères d'inclusion :***

- Revue de littérature sur l'accouchement prématuré, la menace d'accouchement prématuré et la tocolyse
- Les études comparatives.
- Articles publiés dans l'intervalle allant de 2002 jusqu'en 2019
- Etude rédigés en langue française et anglaise.

#### ***Critères d'exclusion :***

- Tous les articles ne parlant pas de la tocolyse également des articles publiés avant 2002.

### Chap. III. RESULTATS ET DISCUSSION

#### III.1. RESULTATS

En combinant les mots clés nous avons retrouvé 19 articles qui traitent de la tocolyse dont 4 répondaient à nos critères d'inclusion parmi lesquels deux publiés en Afrique, un au Brésil et un en Europe (Netherland et Belgique).

#### III.2 DISCUSSION

##### 1. Inhibiteurs des canaux calciques

**Tableau 1.** Utilisation de la nifédipine au centre universitaire de BORGU

	Nifédipine		Total
	Succès	Echec	
Nbre des gestantes	27(90%)	03(10%)	30
Total	27(90%)	03(10%)	30(100%)

30 gestantes ont été soumises à la nifédipine avec un taux de réussite de 90%. (3)

**Tableau 2.** Utilisation de la nifédipine à Conakry

Nifédipine n=42gestantes					
Age moyenne	Antécédents de MAP			Prolongement de la grossesse de 48h	
	L	M	N	Succès	Echec
25,9 ans	31	09	02	37(86,8 %)	5(13,2%)
	(71,1 %)	(23,7 %)	(5,2 %)		

L=pas d'antécédent

M=présence d'antécédent

N=Avortement

Sur 42 gestantes admises pour la MAP, avec 9 cas d'antécédents de MAP (23,7 %) et 2 cas d'avortement (5,2 %). Dans 86,8 % des cas la grossesse a été prolongée au-delà de 48 heures après la première prise de nifédipine, alors qu'on a observé 5 cas d'échec. (7)

**Tableau 3.** Utilisation de la nifédipine au Brésil(9)

	Nifédipine orale N=40	Nifédipine sublinguale N=40
	Prolongement de la grossesse dans les 360 minutes	Prolongement de la grossesse dans les 160 minutes
N	1(2,5%)	8(20%)

Le temps requis pour la tocolyse était significativement moindre avec la nifédipine sublinguale avec une efficacité d'inhiber le travail prématuré dans les 90 minutes.

**Tableau 4.** Tocolyse par nifédipine en Netherland et Belgique. (10)

Nifédipine n=248						
Age gestationnel	Prolongation de grossesse		Arrêt du traitement			Décès maternel
	≥48h	≥7jours	0	1	2	
33,1 (30,5-37)	169(68%)	127(51%)	66(30%)	15(27%)	2(1%)	0

0=En raison de la progression vers le travail

1=En raison d'effets secondaires

2=Raison inconnu

Un arrêt du traitement a été observé chez 66 gestantes à seulement 48h à 7jours après prise du tocolytique pour un taux de prolongement de la grossesse élevé entre 68% et 51%.

## 2. Bêta-mimétiques

Deux bêtamimétiques ont été étudiés dans la littérature internationale : la Ritodrine et le Salbutamol. La Ritodrine n'est plus commercialisée en France et seul le Salbutamol à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Seule la voie intraveineuse est recommandée et a fait la preuve de son efficacité. Le seul essai contrôlé de grande ampleur est une étude multicentrique ayant comparé la Ritodrine et le placebo sur une série de 708 femmes. Les résultats montraient que le traitement par Ritodrine réduit significativement le risque d'accoucher moins de 48 heures ou 7 jours après l'admission. Il existe aussi une tendance à la diminution du nombre de naissances avant 32 SA.(1)

Sur la base des trois essais en double aveugle contrôlés par placebo, l'efficacité des bêtamimétique pour retarder l'accouchement prématuré d'au moins 48 heures ont été constaté en Allemagne (88,7% des réussites, IC à 95% : 0,94 à 1,04, p = 0,772). L'ajout d'un essai en simple aveugle et de deux essais ouverts a abouti à des taux de réussite légèrement plus élevés (90,0% respectivement), mais n'a également donné aucune différence significative (RR = 1,00, IC à 95%: 0,97 à 1,03, p = 0,965) (11)

**Tableau 5.** Utilisation de Salbutamol au centre universitaire de BORGU(12)

Salbutamol n=%	
Succès	17(57,76%)
Echec	13(43,33%)
Total	30(100%)

IL n'a pas de différence significative entre la réussite et l'échec de la tocolyse

## 3. Antagoniste de l'ocytocine

**Tableau 6.** Tocolyse par Atosiban. (10)

Atosiban n=255						
Age gestationnel	Prolongation de la grossesse		Arrêt de traitement			Dèce maternel
32,4 (30,1-35,8)	≥48h	≥7 jours	0	1	2	0
	168(66%)	116(45%)	70(28%)	7(3%)	2(1%)	

0=En raison de la progression vers le travail

1=En raison d'effets secondaires

2=Raison inconnu

Un arrêt du traitement a été observé chez 70 gestantes à seulement 48h à 7jours après prise du tocolytique pour un taux de prolongement de la grossesse élevé entre 66% et 45%.

**Tableau 7.** Présentation de résultats d'une étude faite sur l'Atosiban en 2004(13)

Atosiban n=20			
18SA a 24SA	Premier effet tocolytique	Temps de traitement jusqu'à l'absence de contraction	Prolongement
	3-10min Moyenne=6,5min	3-12h	De 11,1 à 21,7 semaines

Une prolongation de grossesse avec une médiane de 15,6 semaines est observée

**Tableau 8.** Présentation de résultats d'une étude faite sur l'Atosiban en 2005(14)

Atosiban n=250		
Prolongement de la grossesse		
24h	48h	Énième jours
179(73%)	165(67%)	153(63%)

L'efficacité est jugée sur le pourcentage des patientes n'ayant pas accouché ou n'ayant pas nécessité d'autre traitement tocolytique dans les 24 heures (179 :73% dans les 24h, 165 :67% dans le 48h et 153 :62% dans le 7 jours).

**Tableau 9.** Prolongement de la grossesse avec l'Atosiban(15)

Atosiban n=700gestantes	
Prolongation de la grossesse	
48h	7jours
88,9%	79,7%

Le taux de prolongations de la grossesse dans les 48h est supérieur à celui de 7 jours

### III.3. COMPARAISON DE L'EFFICACITE ENTRE TOCOLYTIQUES

**Tableau 10.** Nifédipine (ICC) versus Atosiban (Antagoniste de l'ocytocine)

		Nifédipine N=254	Atosiban N=255
Age gestationnel		33,1(30,5-37)	32,4(30,1-35,8)
Prolongation de la grossesse	≥48h	169(68%)	168(66%)
	≥7jours	127(51%)	116(45%)
Déce maternel		0	0
Arrêt du traitement	0	66(30%)	70(28%)
	1	15(27%)	07(3%)
	2	02(1%)	02(1%)

0=En raison de la progression vers le travail

1=En raison d'effets secondaires

2=Raison inconnu

Dans cette essaie randomiser et contrôlé une prolongation de la grosse supérieure est observée du côté de la nifédipine mais un taux de prolongation de la grossesse inferieure à celui de l'Atosiban qui est de 70%. Et moins d'effet secondaire que l'Atosiban. (10)

#### **Atosiban versus Bêta-mimetique**

L'étude comparative de l'Atosiban par rapport aux bêtamimétiques basée sur des preuves d'efficacité et d'innocuité et évaluant les coûts différentiels de la tocolyse du point de vue du payeur et du fournisseur. Les auteurs ont constaté que le fénotérol qui est de la famille de Bêta-mimetique continu était 509 € plus cher que l'Atosiban dans ce contexte allemand et selon les directives de pratique et les coûts de traitement allemands, l'Atosiban s'est avéré être l'option de traitement préférée en raison des économies de coûts résultant de son profil d'innocuité supérieur.(13)

**Tableau 11. Principaux tocolytiques, mode d'action, Effets secondaires, molécules.(17)**

Famille	Mode d'action	Effets secondaire maternels	Effets secondaires fœtaux	Molécules utilisées
β-mimétiques	Stimulation des récepteurs β-adrénergiques utérins	Cardiovasculaires (arythmie, ischémie, OAP) Métaboliques (hyperglycémie) Neuromusculaires (tremblements)	Cardiovasculaires (tachycardie) Métaboliques (hypoglycémie)	Ritodrine (Prépar®) Fénotérol (Bérotec®)
Inhibiteurs calciques	Inhibition des canaux calciques de 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 du 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 a l'ocytocine	Rares (allergies, nausées, céphalées)	Néant	Atosiban (Tractocile®)

Les effets secondaires sont retrouvés chez 2 à 6% des patient tocolysés par nifédipine (adalate) dont 0.9 à 1.9% d'effets indésirables sévère. Il s'agit majoritairement de céphalées, des flustres et d'hypotensions artérielles. Les données concernant la nicardipine (Loxen) sont plus limitées. Pour ce dernier, il existe des effets indésirables spécifiquement liés à sa voie d'administration (veinites) mais il semble que les autres effets indésirables rapportés ne soient pas plus fréquents. Plusieurs méta-analyse ont mis en évidence une diminution des effets indésirables, matériels lorsqu'on utilise les ICC par rapport aux bêtamimétiques. La comparaison des ICC a l'Atosiban est moins documenté des effets indésirables plus rares sont rapportés sous forme des cas cliniques.il s'agit presque exclusivement de complication cardiovasculaire (dyspnée, OAP, infarctus du myocarde,

hypotension artériels). Elles sont plus fréquentes avec la nicardipine qu'avec la nifédipine. on retrouve des observations similaires en interrogeant la banque national de pharmacovigilance(18)

L'administration intra veineuse de béta-2 mimétique (Hexoprenalin, Fénotérol) a une action tocolytique prouvée. Ils ont par contre, comparativement aux placébos ou aux antagonistes de l'ocytocine, plus d'effets secondaires maternels et ceci d'autant plus lors de l'association avec les corticoïdes (palpitations dans 48% des cas, tremblement dans 39% des cas, céphalées dans 23% des cas, douleurs thoraciques dans 10% des cas). Le risque d'œdème pulmonaire est également augmenté du fait de l'administration d'un volume intra veineux important (1/425). Les effets secondaires peuvent être réduits par l'administration d'un bolus et par une restriction hydrique. Les effets secondaires fœtaux sont une tachycardie et une hypoglycémie si les béta-2 mimétiques ont été administrés dans les 2 jours précédant la naissance. Il est donc recommandé d'administrer la dose minimale nécessaire en contrôlant l'apport volumique. L'effet tocolytique n'est pas retrouvé lors de l'utilisation orale des béta-2 mimétiques.(4)

Les antagonistes de l'ocytocine (Atosiban) ont une efficacité comparable aux béta-2 mimétiques mais présentent nettement moins d'effets secondaires et ont un rapport bénéfice/risque optimal. Les palpitations touchent 2% des patientes, la tachycardie 6%, les céphalées 10%. Aucun effet secondaire grave n'a été jusqu'à la décrit. (4)

En ce qui concerne les effets secondaires maternels, les observations suivantes ont été faites : palpitations, tachycardie, hypertension, hypotension, douleurs thoraciques, difficultés respiratoires, nausées, vomissements, maux de tête, tremblements. (19)