

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**TOME XXVI
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

La menace d'accouchement prématuré à membranes intactes

Recommandations pour la pratique clinique TEXTE COURT*

Promoteur : CNGOF

Comité d'organisation :

D. CABROL, *président*, F. GOFFINET, *coordonnateur*, B. CARBONNE, M. DREYFUS, C. D'ERCOLE

Experts du groupe de travail :

P.-Y. ANCEL (Villejuif), B. CARBONNE (Paris), M. DREYFUS (Caen), C. D'ERCOLE (Marseille), F. GOFFINET (Paris), F. PERROTIN (Tours), P. POULAIN (Rennes), M.-V. SÉNAT (Poissy), D. SUBTIL (Lille), C. VAYSSIERE (Schiltigheim), E. VERSPYCK (Rouen), N. WINER (Nantes)

Lecteurs :

X. AIREAU (Cholet, CH), M. ANDRÉ (Flers, CH), F. AUDIBERT (Clamart, CHU), P. BOISSELIER (Chatellerault, cab. privé), G. DAUPTAIN (Gonesse, CH), J.-M. FIRMIN (Le Havre, CH), P. FOURNET (Mont-Saint-Aignan, CH), J.-Y. GRALL (Rennes, CHU), B. HADDAD (Créteil, CHI), J. HOROVITZ (Bordeaux, CHU), P. KLEIN (Strasbourg, cab. privé), R. KUTNAHORSKY (Colmar, CH), B. LANGER (Strasbourg, CHU), E. LOUIS (Chartres, CHG), B. MARIA (Villeneuve-St-Georges, CHI), J.-M. MAYENGA (Sèvres, CHI), G. MELLIER (Lyon, CH), A. MENSIER (St Herblain, clinique), O. MULTON (St Herblain, clinique) A. RENAUD-GIONO (Saint-Brieuc, CH), P. SAGOT (Dijon, CHU), M. UZAN (Bondy, CHU), Y. VILLE (Poissy, CHI), B. VIVILLE (Strasbourg, CHU)

* Publié le 29 novembre 2002

Le texte long, rapports des experts et bibliographie, sont réunis dans un supplément au *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, J Gyn Obs Biol Reprod, supplément au n° 7, novembre 2002.

La menace d'accouchement prématuré (MAP) survient entre 22 et 36 SA révolues et se caractérise par l'association de modifications cervicales et de contractions utérines (CU) régulières et douloureuses qui conduiront à l'accouchement prématuré en l'absence d'intervention médicale. L'accouchement prématuré peut être soit spontané (dans près de deux tiers des cas), soit provoqué à la suite d'une décision médicale. L'accouchement prématuré spontané est fréquemment précédé d'une MAP (NP3)¹.

La MAP est quantitativement la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse. Le risque réel d'accouchement prématuré est très variable selon les études (15 à 50 %). Ceci est probablement la marque de l'imprécision des critères diagnostiques actuels (NP3).

Les étiologies du travail prématuré « spontané » sont nombreuses et souvent associées entre elles (infection ovulaire, anomalies placentaires, grossesses multiples, incompétence cervico-isthmique...). Les facteurs socio-économiques, psychologiques, environnementaux sont souvent corrélés à l'accouchement prématuré. Cependant, ils ne sont pas retrouvés comme étiologie unique ce qui n'exclut pas leur rôle comme facteur indirect.

La mortalité et la morbidité néonatales sont étroitement liées à l'âge gestationnel à la naissance. L'existence d'une MAP précédant la naissance prématurée n'augmente pas ces risques par rapport aux autres circonstances de naissance prématurée, exception faite de l'infection intra-utérine très liée à la MAP et qui est à l'origine d'un excès de lésions cérébrales chez l'enfant.

1. Niveau de preuve scientifique :

Classification relative à l'efficacité d'une intervention médicale, établie par le *Groupe canadien sur l'examen médical périodique*

NP1 : Preuves obtenues d'au moins un essai clinique randomisé de la façon appropriée.

NP2 : Preuves obtenues d'essais cliniques bien menés, sans randomisation.

NP3 : Preuves obtenues d'études de cohorte ou de cas-témoins bien menées, de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.

NP4 : Preuves obtenues de séries chronologiques multiples, avec ou sans intervention. On peut ainsi considérer les résultats marquants d'essais sans témoins, tels qu'avec la pénicilline dans les années 1940.

NP5 : Preuves fondées sur la base d'opinions expertes reconnues, à partir de l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de Comité d'experts.

I. DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

I. À l'aide de l'examen clinique et de l'échographie

La valeur diagnostique de l'examen clinique est bonne dans les cas extrêmes (col très modifié associé à des contractions utérines régulières ou à l'inverse col très peu modifié avec des contractions rares) (NP3). Dans les situations intermédiaires, les plus nombreuses, la prédiction de l'accouchement prématuré par l'examen clinique est médiocre.

Les scores basés sur l'association de critères cliniques et de facteurs de risque n'ont pas été validés et ne peuvent être recommandés pour les décisions en pratique quotidienne (NP4).

L'utilisation de la tocométrie externe ne permet pas d'améliorer le pronostic de la MAP même si elle permet de repérer plus de contractions utérines (NP4).

L'échographie du col utérin a bénéficié d'une évaluation technique satisfaisante (NP3) ; elle doit être réalisée par voie transvaginale (NP3).

– Cette méthode est plus précise et plus reproductible que le toucher vaginal pour évaluer la longueur cervicale à condition que l'opérateur ait bénéficié d'un apprentissage suffisant (NP3).

– La longueur cervicale est le critère le plus étudié et semble plus discriminant que la largeur de l'orifice interne ou la protrusion des membranes qui doivent être utilisées avec prudence dans les décisions (NP3).

– En cas de MAP, les seuils de longueur cervicale les plus discriminants pour prévoir l'accouchement prématuré se situent entre 20 et 30 mm (NP3). Il est difficile de recommander un seuil particulier : celui-ci sera fonction du choix du clinicien qui privilégiera soit une sensibilité élevée avec une bonne valeur prédictive négative mais avec de nombreux faux-positifs (seuil élevé autour de 30 mm) soit le contraire (seuil bas vers 20 mm).

Au total, l'échographie du col est recommandée car elle apporte un progrès par rapport au toucher vaginal dans l'identification des patientes à risque d'accoucher prématurément en cas de MAP (NP 3). Elle pourrait permettre de diminuer le nombre d'hospitalisations et de traitements inutiles grâce à une meilleure valeur prédictive négative. À l'inverse, pour certaines

patientes mal « étiquetées » par l'examen clinique, elle permettrait d'adopter une prise en charge intensive alors nécessaire (tocolyse intraveineuse, corticoïdes, transferts in utero). Cependant, il n'y a pas de données actuelles pour recommander l'abandon du toucher vaginal pour l'échographie du col dans la prise en charge des patientes.

2. À l'aide de marqueurs biochimiques (hors infection)

Le marqueur le plus utilisé est la fibronectine, glycoprotéine normalement absente des sécrétions cervico-vaginales entre la 21^e et la 37^e semaine.

– La technique fait appel à un écouvillonnage du cul-de-sac vaginal postérieur ou de l'exocol (NP3). Si la méthode ELISA sert de référence, la méthode semi-quantitative semble avoir des résultats superposables. Il n'y a aucun argument scientifique pour répéter les prélèvements. L'existence de rapports sexuels ou d'un toucher vaginal dans les 24 dernières heures ainsi que la présence de métrorragies donnent des résultats faussement positifs (NP3).

– En cas de MAP, la valeur diagnostique de la fibronectine semble être supérieure à celle de l'examen clinique (NP3). Sa valeur prédictive négative est en particulier excellente. Il n'existe cependant aucune étude permettant de dire que le toucher vaginal doit être remplacé par la recherche de fibronectine en pratique clinique. Concernant la comparaison entre ce marqueur et l'échographie du col, aucune étude ne montre une supériorité d'un critère par rapport à l'autre. Il n'existe pas non plus de preuve de l'avantage d'une association des deux paramètres (NP3). Le choix devrait se faire selon l'accessibilité aux techniques et leur coût.

Il n'y a pas de données valides concernant la valeur prédictive d'autres marqueurs biochimiques tels que l'estriol ou la CRH.

II. MAP ET INFECTION

L'infection intra-utérine asymptomatique est liée à la MAP et à la survenue d'un accouchement prématuré (NP2). Son diagnostic n'est le plus souvent porté qu'a posteriori. De nombreux marqueurs ont été étudiés pour diagnostiquer précocement une infection infraclinique. Cependant, si la plupart de ces marqueurs sont associés à un accouchement prématuré (NP2), il n'existe pas de données concernant une conduite à tenir efficace lorsqu'ils sont présents (antibiothérapie anténatale, accouchement). Ils doivent donc être interprétés en fonction des autres éléments (fièvre maternelle, tachycardie fœtale...).

I. Marqueurs infectieux (hors liquide amniotique)

– *Les marqueurs sériques*

La C réactive protéine et l'hyperleucocytose sont de faible sensibilité. Une CRP supérieure à 20 mg/l est fortement liée à un accouchement prématuré.

– *Les marqueurs cervico-vaginaux*

Les infections amniotiques sont souvent d'origine cervico-vaginale (NP2). De nombreux germes pathogènes sont trouvés dans les menaces d'accouchement prématuré (streptocoque B, *E. coli*...) mais leur mise en évidence n'a qu'une valeur pronostique faible (NP3).

La vaginose bactérienne correspond au remplacement de la flore vaginale normale par des germes anaérobies stricts ou facultatifs. Le risque relatif d'accouchement prématuré chez une patiente présentant à la fois une MAP et une vaginose est multiplié par 2 (NP2). Cependant, la causalité directe reste très discutée.

Des marqueurs tels que le nombre de leucocytes ou le dosage des cytokines dans les sécrétions cervico-vaginales n'ont pas fait la preuve de leur valeur.

2. Marqueurs infectieux dans le liquide amniotique

Parmi les nombreux marqueurs infectieux étudiés dans le liquide amniotique, l'interleukine 6 semble avoir la valeur diagnostique la plus élevée sur la survenue d'un accouchement prématuré et d'une infection (NP3). Cependant les bénéfices et les inconvénients de la recherche de marqueurs infectieux par amniocentèse n'ont pas été évalués. La pratique systématique d'une amniocentèse en cas de MAP n'est pas recommandée en pratique courante.

3. Indication des antibiotiques en cas de MAP à membranes intactes

L'administration systématique d'une antibiothérapie en cas de MAP n'est pas recommandée (NP1). En effet, s'il existe une tendance à la prolongation de la grossesse et une réduction des infections maternelles (endométrites), il n'existe aucune réduction de la prématurité et aucune amélioration de l'état néonatal. De plus, une large prescription entraînerait la sélection de germes résistants aux antibiotiques classiques (NP3).

Les traitements locaux vaginaux systématiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour réduire la prématurité et les risques infectieux materno-fœtaux (NP2).

Il n'y a pas d'arguments formels en faveur d'un traitement antibiotique lorsque la MAP est associée à un prélèvement vaginal positif (germes banals, *ureaplasma* ou *chlamydia*) ou à une vaginose bactérienne (NP4).

En population générale, la bactériurie asymptomatique définie par la présence de 100 000 germes/ml, doit être traitée en raison du risque de pyélonéphrite et de prématurité (NP1). Aucune recommandation scientifique n'a été apportée dans un contexte de MAP même s'il semble raisonnable de traiter également (NP5).

III. TOCOLYSE

I. Indications et contre-indications

La plupart des tocolytiques prolongent la grossesse en diminuant le pourcentage d'accouchement à 24 h, 48 h et au 7^e jour. Cependant ces traitements restent sans effet prouvé sur le pronostic néonatal (NP2).

Une tocolyse peut être envisagée en cas d'infection maternelle sans chorioamniotite ou d'hémorragie génitale modérée liée à un placenta praevia (NP4).

Quand débiter un traitement tocolytique ?

Il n'y a pas d'argument objectif pour réfuter une tentative de tocolyse en fonction d'une limite inférieure d'âge gestationnel (NP5).

À partir de quel terme ne faut-il plus tocolyser (ou interrompre la tocolyse) ?

Il n'existe pas d'essai randomisé testant le bénéfice d'une tocolyse après 34 SA. Cependant, un faible risque de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né persiste. Il n'y a pas d'argument pour recommander une recherche biologique de la maturité fœtale par étude du liquide amniotique pour décider d'une tocolyse. Entre 34 et 36 SA, les bénéfices néonataux attendus d'une tocolyse sont à évaluer en fonction des risques et effets secondaires maternels des traitements utilisés et des conditions d'accueil du nouveau-né (NP5).

À partir de quelle dilatation est-il inutile de tocolyser ?

Même en cas de dilatation avancée — jusqu'à 5 ou 6 cm — l'accouchement peut être retardé de 48 heures dans près de 20 à 50 % des cas. L'instauration d'une tocolyse peut se justifier dans cette situation afin de permettre la réalisation d'une corticothérapie à visée de maturation pulmonaire fœtale (NP3).

Quelle doit être la durée du traitement tocolytique d'attaque ?

La plupart des études sur les tocolytiques ont démontré une prolongation de la grossesse d'au moins 48 heures par rapport à un placebo (NP1). Il ne semble pas y avoir de bénéfice à la pour-

suite du traitement au-delà de 48 heures en cas de tocolyse efficace (NP2).

Faut-il prescrire un traitement d'entretien ?

L'instauration d'un traitement d'entretien après 48 heures de tocolyse efficace n'a pas d'intérêt pour la prolongation de la grossesse ou l'état néonatal (NP1). Le traitement d'entretien pourrait réduire les réhospitalisations et la nécessité de re-traitements tocolytiques par voie intraveineuse (NP3).

2. Quels tocolytiques utiliser ?

Efficacité des tocolytiques

Plusieurs classes de tocolytiques ont une efficacité démontrée pour prolonger la grossesse par rapport à un placebo : les bêta-mimétiques (NP1), les antagonistes de l'ocytocine (NP2), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (NP1).

D'autres classes de tocolytiques n'ont pas d'efficacité démontrée par rapport à un placebo (NP1) : sulfate de magnésium, donneurs de monoxyde d'azote (NO), antispasmodiques, progestérogène.

À part, les inhibiteurs calciques n'ont pas fait l'objet d'études contre placebo. En revanche, de nombreuses études randomisées les comparant aux bêta-mimétiques aboutissent à la conclusion d'une efficacité égale ou supérieure (NP1).

Tolérance des tocolytiques efficaces pour prolonger la grossesse

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont efficaces mais leurs effets secondaires fœtaux et néonataux potentiellement graves (syndrome de persistance de la circulation fœtale, insuffisance rénale... ; NP3) pourraient les faire réserver à des situations exceptionnelles par leur sévérité, par la précocité du terme ou par l'inefficacité d'autres thérapeutiques (NP5). Les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase de type II n'apportent pas d'avantage par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens non spécifiques (NP3).

Les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'ocytocine ont une tolérance maternelle supérieure à celle des bêta-mimétiques (NP1).

Tocolyse de première intention

Trois principales classes thérapeutiques peuvent être utilisées avec une efficacité comparable dans le traitement tocolytique de première ligne :

- les bêta-mimétiques (NP1) ;
- les inhibiteurs calciques (NP1) ;
- les antagonistes de l'ocytocine (NP1).

La tolérance des inhibiteurs calciques et des antagonistes de l'ocytocine est supérieure à celle des bêta-mimétiques, cependant l'expérience clinique de ces produits est encore nettement inférieure à celle des bêta-mimétiques.

Le choix du traitement de première intention peut être décidé sur la base d'éventuelles contre-indications — même relatives — aux bêta-mimétiques, de l'existence d'effets secondaires, d'une attitude systématique de service, ou encore de critères économiques (NP5).

IV. LES CORTICOIDES DANS LA MATURATION
PULMONAIRE FŒTALE

Quels corticoïdes ?

Deux corticoïdes ont une efficacité prouvée dans la maturation pulmonaire fœtale : la bétaméthasone et la dexaméthasone (NP1).

Plusieurs arguments sont en faveur de l'utilisation préférentielle de la bétaméthasone :

- L'analyse séparée des données concernant ces deux corticoïdes montre que seule la bétaméthasone a un effet bénéfique prouvé sur la mortalité néonatale (NP1) ;
- L'utilisation de bétaméthasone est associée à une réduction des leucomalacies périventriculaires, ce qui n'est pas le cas avec la dexaméthasone (NP3) ;
- L'utilisation de bétaméthasone ne nécessite qu'une injection quotidienne au lieu de deux.

Les bénéfices d'une cure unique de corticoïdes sont :

- une réduction de 40 % de la mortalité néonatale (NP1) ;
- une réduction de 50 % de la maladie des membranes hyalines (NP1) ;

- une réduction des hémorragies intra-ventriculaires cérébrales néonatales (NP1) ;
- une réduction des entérocolites ulcéronécrosantes (NP1).

Mode d'administration

Le seul mode d'administration évalué des corticoïdes à visée de maturation pulmonaire fœtale est la voie intramusculaire. Aucune étude ne permet de connaître l'efficacité de la voie intraveineuse.

Délai d'efficacité des cures

L'efficacité des corticoïdes est démontrée à partir de 24 heures après le début du traitement et jusqu'à 7 jours (NP1). Il existe des arguments pour penser que l'efficacité peut exister avant 24 heures et après 7 jours. Il paraît utile de débiter une cure de corticoïdes même quand l'accouchement paraît imminent (NP4).

Quand commencer les corticoïdes ?

Le terme de début des corticoïdes en cas de MAP dépend de l'âge gestationnel à partir duquel l'équipe de néonatalogie prend en charge les grands prématurés. La question de la prescription de corticoïdes avant 24 SA se pose peu en pratique.

Quand arrêter les corticoïdes ?

Il n'y a pas de démonstration d'un effet bénéfique des corticoïdes au-delà de 34 SA.

Y a-t-il un intérêt à répéter les cures ?

Il est préférable, lorsque cela est possible, de n'utiliser qu'une cure de corticoïdes. Si la patiente n'a pas accouché au bout de 7 jours, il n'est pas justifié de répéter systématiquement les cures de corticoïdes de manière hebdomadaire. Cependant, si le risque d'accouchement très prématuré semble s'aggraver, une nouvelle cure peut être prescrite (NP5).

La répétition des cures de corticoïdes semble s'accompagner d'une diminution des syndromes de détresse respiratoire, notamment avant 28 SA, sans qu'il soit possible de distinguer la part liée aux effets cumulés des cures de celle liée à la proximité entre la dernière injection et la naissance (NP2).

Certaines études rapportent une diminution du poids de naissance et du périmètre céphalique chez les nouveau-nés exposés à

des cures répétées de corticoïdes in utero, mais avec un devenir à 3 ans similaire à celui des enfants exposés à une cure unique (NP3). Les études n'ont pas montré d'augmentation significative des complications maternelles liées à l'utilisation des corticoïdes.

V. PLACE DU CERCLAGE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MAP

Le recours au cerclage prophylactique en début de grossesse, avant toute modification du col, n'est pas discuté ici.

Il n'existe pas à ce jour d'argument scientifique pour préconiser un cerclage en cas d'apparition de modifications cliniques du col (NP4).

La constatation de modifications échographiques du col, en population à bas risque ou à haut risque (antécédent d'accouchement très prématuré ou de fausse-couche tardive) ne semble pas constituer une indication de cerclage (NP2).

VI. PRISE EN CHARGE À DOMICILE DE LA MAP

La littérature ne fournit pas d'élément satisfaisant pour décider des indications de sortie dans les MAP.

L'enregistrement des contractions en ambulatoire semble inutile (NP3), n'ayant aucune incidence sur le taux de prématurité.

Le suivi à domicile de femmes ayant été traitées et hospitalisées pour une menace d'accouchement prématuré ne réduit pas la prématurité (NP1). En revanche, il augmente nettement la satisfaction des patientes qui en bénéficient.

VII. PRISE EN CHARGE PARTICULIERE DE LA MAP EN CAS DE GROSSESSE MULTIPLE

La part de la grande prématurité (< 33 SA) liée aux grossesses multiples est proche de 20 % (NP1). 72 % des accouchements prématurés de grossesses multiples sont « spontanés » (NP3).

Malgré l'absence d'étude spécifique, l'efficacité de la tocolyse pour prolonger la grossesse semble proche de celle obtenue dans les grossesses uniques (NP4).

Les béta-mimétiques exposent à un risque accru de complications cardiovasculaires, notamment d'œdème aigu du poumon, en cas de grossesse multiple (NP3). Les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'ocytocine peuvent être proposés comme tocolytiques de première intention dans cette situation, du fait de la rareté de leurs effets secondaires cardiovasculaires (NP5).

Le bénéfice des corticoïdes en cas de grossesse multiple est moins bien démontré que pour les grossesses uniques (NP3). En l'absence de données spécifiques, la réalisation d'une corticothérapie selon les mêmes modalités que pour les grossesses uniques est recommandée (NP5).

Il n'y a pas d'intérêt à la réalisation d'une tocométrie à domicile pour le dépistage des contractions en cas de grossesse multiple (NP2)

La tentative d'accouchement différé du deuxième jumeau en cas d'accouchement très prématuré du premier (avant 26 SA) reste une pratique mal évaluée. Elle doit être discutée au cas par cas avec la patiente car elle expose à des complications infectieuses materno-fœtales potentiellement graves. Si elle évite parfois la mort du deuxième jumeau, elle permet rarement d'éviter la grande prématurité et ses risques de séquelles lourdes (NP4).