

UNIVERSITE DE NANTES

UFR MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

TRAITEMENT CONSERVATEUR DU
PLACENTA PRAEVIA : DESCRIPTION DES
PRATIQUES DE PRISE EN CHARGE

Claire VRIGNAUD

Née le 1^{er} Août 1985

Directeur de mémoire : M. le Professeur Boog

Promotion 2005-2009

SOMMAIRE

LEXIQUE

INTRODUCTION	1
1 GENERALITES	2
1.1 Définition et fréquence du placenta praevia	2
1.1.1 Définition.....	2
1.1.2 Fréquence	2
1.2 Classification anatomique du placenta praevia	3
1.3 Etiologies du placenta praevia	3
1.4 Physiopathologie du placenta praevia.....	4
1.4.1 La pathogénie du placenta praevia	4
1.4.2 Mécanismes de l'hémorragie	4
1.4.2.1 Pendant la grossesse	4
1.4.2.2 Au cours du travail	4
1.4.3 Origine de l'hémorragie.....	4
1.5 Complications du placenta praevia	5
1.5.1 Placenta accreta.....	5
1.5.2 Rupture prématurée de membranes	5
1.5.3 Accouchement prématuré.....	5
1.5.4 Décollement prématuré du placenta	6
1.5.5 Troubles de la coagulation.....	6
1.6 Les pronostics maternel et foetal	6
1.6.1 Pronostic maternel.....	6
1.6.1.1 Mortalité maternelle	6
1.6.1.2 Morbidité maternelle	7
1.6.1.2.1 L'hémorragie de la délivrance.....	7
1.6.1.2.2 Les complications de suites de couches.....	7
1.6.2 Pronostic foetal.....	7
1.6.2.1 Mortalité périnatale	7
1.6.2.2 Morbidité périnatale	8

2	LA PRISE EN CHARGE DU PLACENTA PRAEVIA	9
2.1	Introduction.....	9
2.2	Prise en charge d'un placenta praevia symptomatique	9
2.2.1	Dans le cas d'une hémorragie importante ou gravissime	9
2.2.2	Dans le cas d'une hémorragie modérée ou de faible abondance.....	10
2.2.2.1	Surveillance maternelle.....	10
2.2.2.2	Surveillance fœtale en cours d'hospitalisation	10
2.3	Traitement conservateur	11
2.3.1	Hospitalisation	11
2.3.2	Tocolyse	12
2.3.2.1	Introduction.....	12
2.3.2.2	Rappel sur la physiologie de la contraction utérine	12
2.3.2.3	Intérêt d'une tocolyse.....	12
2.3.2.4	Quand tocolyser ?.....	13
2.3.2.5	Quelle doit-être la durée de la tocolyse ?.....	14
2.3.2.6	Quels tocolytiques utiliser ?	14
2.3.2.6.1	Les béta-mimétiques	14
2.3.2.6.1.1	Mode d'action	14
2.3.2.6.1.2	Propriétés pharmacocinétiques	14
2.3.2.6.1.3	Effets indésirables	15
2.3.2.6.1.4	Contre-indications.....	16
2.3.2.6.1.5	Protocole d'utilisation.....	16
2.3.2.6.1.6	Etudes comparatives	17
2.3.2.6.1.7	Conséquences sur le fœtus et le nouveau-né.....	17
2.3.2.6.2	Les inhibiteurs calciques	17
2.3.2.6.2.1	Les canaux calciques voltage-dépendants	17
2.3.2.6.2.2	Mode d'action des inhibiteurs calciques.....	17
2.3.2.6.2.3	Pharmacocinétique des inhibiteurs calciques.....	18
2.3.2.6.2.4	Protocoles d'utilisation	18
2.3.2.6.2.5	Etudes comparatives	18
2.3.2.6.2.6	Effets secondaires	19
2.3.2.6.2.7	Contre-indications.....	19
2.3.2.6.2.8	Effets sur le fœtus et le nouveau-né	19
2.3.2.6.2.9	Conclusion.....	20
2.3.2.6.3	Les antagonistes de l'ocytocine.....	20
2.3.2.6.3.1	Mode d'action	20
2.3.2.6.3.2	Pharmacocinétique	20
2.3.2.6.3.3	Effets indésirables	20
2.3.2.6.3.4	Contre-indications.....	20
2.3.2.6.3.5	Protocole d'utilisation.....	20
2.3.2.6.3.6	Etudes comparatives	21
2.3.2.6.3.7	Conséquences sur le fœtus et le nouveau-né.....	22
2.3.2.6.4	Autres molécules plus anciennes	22
2.3.2.6.4.1	La progestérone	22

2.3.2.6.4.2	Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines	22
2.3.2.6.4.3	Le sulfate de magnésium.....	23
2.3.2.6.4.4	Les antispasmodiques	23
2.3.2.6.4.5	Les donneurs de NO.....	23
2.3.2.7	Conclusion.....	24
2.3.3	Corticothérapie	24
2.3.4	Traitement de l'anémie maternelle	25
2.3.5	Cerclage cervical	26
2.4	Voie d'accouchement.....	27
2.5	Anesthésie.....	27
2.6	Prise en charge d'un placenta praevia asymptotique	28
3	ETUDE.....	29
3.1	Objectifs de l'étude	29
3.2	Matériel et méthode	29
3.2.1	Le choix des dossiers	29
3.2.2	Présentation de la grille d'étude.....	29
3.2.3	Exploitation des questionnaires	29
3.2.4	Méthodes statistiques	29
3.3	Présentation des résultats de l'étude	30
3.3.1	Description générale de notre échantillon	30
3.3.2	Description des pratiques dans la prise en charge des placentas praevia.....	32
3.3.2.1	Phase de tocolyse aigue et taux de réussite au-delà de 2 jours.....	32
3.3.2.2	Traitement conservateur au-delà de 48 heures.....	35
3.3.2.3	Effets secondaires et contre-indications.....	41
3.3.2.4	Description des patientes ne bénéficiant pas de tocolyse	42
3.3.3	Evolution des pratiques selon la période de prescription.....	45
3.3.4	Utilisation des différents tocolytiques selon l'année d'accouchement.....	45
3.3.4.1	Description des pratiques avant/après 2001	45
3.3.4.2	Evolution du profil des patientes présentant un placenta praevia	49
4	DISCUSSION.....	50
5	RÔLE DE LA SAGE-FEMME.....	61
	CONCLUSION	62

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

LEXIQUE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CGR : Concentré de Globules Rouges

ECG : Electrocardiogramme

ERCF : Enregistrement du Rythme Cardiaque Foetal

HIV : Hémorragie intra-ventriculaire

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IVD : Intra-Veineux Direct

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

IVSE : Intra-veineux par Seringue Electrique

LMPV : Leucomalacie Péri-Ventriculaire

OAP : Œdème aigu du poumon

PFC : Plasma Frais Congelé

SA : Semaines d'aménorrhées

INTRODUCTION

Le placenta praevia est une complication rare de la grossesse mais potentiellement grave.

L'attitude thérapeutique face au placenta praevia a longtemps été radicale, aboutissant à des extractions fœtales extrêmement prématurées et des conséquences maternelles désastreuses.

Son évolution considérable au cours du XX^e siècle et la mise en place progressive d'un traitement conservateur a permis de diminuer très nettement la morbidité et la mortalité périnatale.

Dans une première partie nous abordons les généralités du placenta praevia et nous expliquerons la prise en charge actuelle des grossesses compliquées d'un placenta praevia.

Dans une seconde partie nous présentons les résultats d'une étude réalisée sur le site du CHU de Nantes à propos du traitement conservateur en cas de placenta praevia.

Enfin, nous discutons de ces résultats en les comparant aux données de la littérature.

1 GENERALITES

1.1 Définition et fréquence du placenta praevia

1.1.1 Définition

Le placenta praevia est une localisation anormale du placenta, partielle ou totale au niveau du segment inférieur utérin.

Celui-ci se forme au cours des trois derniers mois de grossesse aux dépens de l'isthme utérin ; c'est pourquoi avant cette période on parlera de placenta bas inséré.

Lorsque le placenta est normalement inséré au niveau du fond utérin, il se trouve protégé des contraintes mécaniques dues aux contractions et à l'effacement cervical. En revanche lors d'une insertion basse, ces contraintes mécaniques et dynamiques peuvent entraîner un décollement partiel du placenta et des complications hémorragiques.

1.1.2 Fréquence

La plupart des auteurs estiment aujourd'hui que le placenta praevia complique environ 0.3 à 0.5% des grossesses [2,5,8,19].

Cette fréquence dépend de la définition utilisée, de la population étudiée mais surtout de la période où l'on pose le diagnostic [1].

En effet la fréquence de placenta praevia est beaucoup plus élevée au cours du second trimestre.

L'échographie du second trimestre va dépister de nombreuses insertions basses du placenta (environ 6% à 22SA) qui vont se résoudre spontanément au cours de la grossesse.

Cela est dû au phénomène de migration du placenta, d'ampliation de l'utérus et de formation du segment inférieur [19].

A terme, ne resteront praevia que les placentas centraux symétriques ainsi que ceux recouvrant le col d'au moins un centimètre [1].

1.2 Classification anatomique du placenta praevia

Cette classification se fait selon la distance du bord inférieur du placenta par rapport à l'orifice interne cervical [1].

On parle de placenta praevia lorsque le bord inférieur du placenta se trouve à moins de 5 cm de l'orifice interne du col.

Selon les auteurs on retrouve trois ou quatre classes :

- Le placenta praevia central recouvrant totalement l'orifice interne cervical
Il s'agit de la variété dont le pronostic est le plus sévère.
- Le placenta praevia recouvrant partiellement l'orifice interne.

Ces deux premières catégories peuvent être fusionnées

- Le placenta praevia marginal : le bord inférieur du placenta se trouve à une distance comprise entre 0 et 2 cm de l'orifice interne cervical.
- Le placenta praevia latéral : le bord inférieur du placenta se trouve à une distance comprise entre 2 et 5 cm de l'orifice interne cervical.

1.3 Etiologies du placenta praevia

Les causes de placenta praevia sont encore inconnues mais certains facteurs de risques ont pu être établis [1,2,3,5,6,7].

- 3.1-L'âge maternel
- 3.2-La multiparité
- 3.3-Les antécédents d'avortements
- 3.4-Les cicatrices utérines et lésions endométriales
- 3.5-Les antécédents de placenta praevia
- 3.6-Le tabac, les drogues
- 3.7-Les malformations utérines
- 3.8-Les manœuvres endo-utérines
- 3.9- La procréation médicalement assistée

1.4 Physiopathologie du placenta praevia

1.4.1 La pathogénie du placenta praevia

Il existe plusieurs théories pouvant expliquer cette insertion basse du placenta :

- Le première serait en faveur d'une implantation primitive basse du placenta,
- La seconde serait en faveur d'un étalement des placentas volumineux dans le cas de grossesses multiples par exemple [1].

1.4.2 Mécanismes de l'hémorragie

1.4.2.1 Pendant la grossesse

Selon plusieurs auteurs les hémorragies liées à l'existence d'un placenta praevia surviennent en moyenne à partir de 29-30 SA. C'est en effet à cette période de la grossesse que vont apparaître les contractions de Braxton-Hicks [1,58,59].

Ces dernières vont exercer leur pression vers le pôle inférieur de l'œuf qui sera transmise au placenta. Il en résulte un décollement partiel du placenta ayant pour conséquence la rupture des vaisseaux maternels utérins et donc l'hémorragie maternelle.

En ce qui concerne les placentas centraux recouvrants cette théorie ne peut être appliquée car les surfaces membraneuses sont symétriques au niveau du segment inférieur.

Jacquemier suggère donc l'existence d'un clivage entre le placenta et le myomètre dû à la formation du segment inférieur au cours du troisième trimestre de grossesse [1].

1.4.2.2 Au cours du travail

Au cours de la dilatation cervicale, le segment inférieur va glisser du bas vers le haut au passage du fœtus. Il en résulte une rétraction des fibres myométriales qui décolle progressivement une partie de plus en plus grande du placenta [1].

1.4.3 Origine de l'hémorragie

Dans la majorité des cas l'hémorragie est d'origine maternelle : les contractions utérines vont entraîner une rupture des vaisseaux maternels.

Cependant un saignement d'origine fœtale est possible dans environ 4% des cas [1]. En effet lors de la rupture de vaisseaux maternels il peut survenir une déchirure des villosités choriales et donc une hémorragie de sang fœtal dans l'espace intervillieux. Cette hémorragie peut entraîner de nombreux risques fœtaux d'anémie, de choc hypovolémique et donc à plus long terme de souffrance fœtale chronique.

1.5 Complications du placenta praevia

1.5.1 Placenta accreta

Cette forme de placenta praevia est la plus sévère. La fréquence est de 1/2500 accouchements pour les formes complètes et 1/530 pour les formes incomplètes [8,9].

Les facteurs de risque sont la présence d'un placenta praevia (10% de risques que le placenta soit accreta) et l'existence de cicatrices utérines qui multiplie le risque de placenta accreta [10].

On distingue trois variétés selon le degré d'envahissement :

- Le placenta accreta lorsque seul le tiers interne du myomètre est envahi,
- Le placenta increta lorsque l'envahissement atteint le tiers externe du myomètre,
- Le placenta percreta lorsqu'il existe un envahissement total du myomètre.

Pour cette variété il existe un risque accru d'envahissement vésical.

1.5.2 Rupture prématurée de membranes

Il s'agit d'une complication fréquente dans le cas de placenta praevia. Selon Pinard, elle est due au tiraillement des membranes lors des contractions utérines.

Elle s'accompagne de façon non exceptionnelle d'une procidence du cordon qui est alors quatre fois plus fréquente que dans les accouchements normaux. Cela peut s'expliquer par :

- Une mauvaise adaptation de la présentation fœtale qui reste souvent haute et mobile,
- Une insertion funiculaire excentrée voire vélamenteuse,
- Une insertion basse du placenta et donc un cordon souvent situé dans la partie inférieure de l'utérus.

1.5.3 Accouchement prématuré

Cette rupture prématurée des membranes souvent associée à des contractions utérines favorise le risque d'accouchement prématuré.

Les accouchements prématurés concernent 4.5% des grossesses dans la population générale et environ 12% sont imputables au placenta praevia.

La plupart des études montrent qu'il existe un taux de prématurité plus important lorsque l'on est en présence d'un placenta praevia que dans la population générale [59].

1.5.4 Décollement prématuré du placenta

Il s'agit d'une complication rare (incidence estimée de 0.1 à 2.2% dans la population générale) mais grave car les pronostics maternel et surtout fœtal sont extrêmement sévères.

Ce décollement entraîne la formation d'un hématome décidual basal (rupture de vaisseaux artériels) dont le pronostic est très sévère ou le plus souvent d'un hématome décidual marginal (rupture veineuse) dont le pronostic est meilleur [1,13].

Le tableau clinique est très variable mais le premier signe évocateur est une douleur abdominale permanente.

1.5.5 Troubles de la coagulation

Les hémorragies par incoagulabilité sanguine sont secondaires au phénomène de coagulation intravasculaire disséminée et de fibrinolyse. Ils sont augmentés en cas d'association placenta praevia/hématome rétro-placentaire mais d'autres causes sont possibles comme l'embolie amiotique, les chocs hémorragiques et les coagulopathies [1].

1.6 Les pronostics maternel et fœtal

Le placenta praevia est une complication grave de la grossesse entraînant une morbidité maternelle importante et une morbidité et une mortalité périnatale encore élevée.

1.6.1 Pronostic maternel

1.6.1.1 Mortalité maternelle

Elle a considérablement diminué atteignant un taux inférieur à 1%. Cette diminution est due en grande partie au dépistage anté-natal mais aussi à une meilleure prise en charge du placenta praevia.

Actuellement la première cause de mortalité maternelle reste le choc hémorragique qui représente $\frac{1}{4}$ des décès maternels.

1.6.1.2 Morbidité maternelle

1.6.1.2.1 L'hémorragie de la délivrance (pertes sanguines au-delà de 500mL)

Elle survient dans environ 5% des accouchements mais le risque est augmenté en cas de placenta praevia (OR=7.2 selon une étude descriptive menée à l'hôpital R. Debré) [14] : il s'agit d'une hémorragie par atonie utérine [39], le segment inférieur de l'utérus où s'insère le placenta praevia ayant de faibles capacités contractiles.

La plupart des auteurs préconisent maintenant le recours à la délivrance dirigée afin de réduire ce risque [13,14] c'est-à-dire l'injection en IVD de 5 UI de Syntocinon® au passage de l'épaule antérieure.

Il faut également s'assurer de la vacuité utérine en pratiquant soit une révision utérine soit une délivrance artificielle (surtout s'il existe un doute sur l'existence d'un placenta accreta).

De plus, la parité, les pertes sanguines au moment de l'accouchement, la césarienne et ce d'autant plus qu'il existe un placenta praevia sont des facteurs de risque d'hystérectomie d'hémostase [39,54].

La prise en charge d'une hémorragie de la délivrance se fait selon un protocole précis afin d'éviter au maximum les pertes sanguines importantes. L'arsenal thérapeutique à notre disposition comprend : l'oxytocine Syntocinon®, le Nalador®, l'embolisation des artères utérines en cas de non résolution de l'hémorragie après le Nalador® mais aussi le recours à la transfusion sanguine dans les cas extrêmes pour éviter le choc hypovolémique.

1.6.1.2.2 Les complications de suites de couches

L'anémie maternelle est une complication fréquente après un accouchement ou une césarienne chez une patiente présentant un placenta praevia.

Le risque infectieux est augmenté ; en effet les gestes endo-utérins sont plus fréquents et ce d'autant plus lors d'un accouchement par césarienne.

Les complications thrombo-emboliques du fait de l'immobilisation des patientes ayant subi une césarienne. Il est recommandé une prophylaxie par injection d'anticoagulants ainsi que le port de bas de contention.

1.6.2 Pronostic fœtal

1.6.2.1 Mortalité périnatale

Elle est essentiellement liée aux complications de la prématurité.

D'après une étude menée aux Etats-Unis plus de 44% des enfants dont les mères présentaient un placenta praevia sont nés prématurés contre 9.8% dans la population générale [11].

D'autre part, le risque de mortalité néonatale est multiplié par 3 à 4.3 selon ces études lorsqu'il existe un placenta praevia [10,11,12,59].

Cependant la mortalité périnatale a considérablement diminué grâce aux progrès de la médecine obstétricale et de la réanimation pédiatrique.

1.6.2.2 Morbidité périnatale

Dans une étude menée par Ananth et al. en 2001 [10], le placenta praevia est une cause significative d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance et de morbidité néonatale. En effet, il considère que 12% des accouchements prématurés et que 3.7% des retards de croissance sont attribuables au placenta praevia.

Parmi les complications les plus fréquentes on trouve les complications respiratoires et notamment les détresses respiratoires en rapport avec l'immatunité respiratoire mais aussi consécutives au passage de produits anesthésiques utilisés lors des césariennes.

La maladie des membranes hyalines est également une pathologie respiratoire fréquemment retrouvée chez les enfants nés avant 34 SA.

Outre les complications respiratoires, on retrouve de façon fréquente :

- les pathologies métaboliques en particulier les hypoglycémies et les hypocalcémies
- l'anémie fœtale résultant soit de la déchirure de villosités choriales au cours de la grossesse soit de plaies au cours de la césarienne.
- l'ictère à bilirubine non conjuguée
- les malformations congénitales qui sont presque deux fois plus fréquentes que dans la population générale (OR= 1.77 selon Ananth) [10,11,12]
- les pathologies neurologiques : le placenta praevia augmente le risque d'hypoxie-ischémie cérébrale périnatale survenant lors d'une souffrance fœtale aigue. Les lésions retrouvées le plus fréquemment sont la leucomalacie périventriculaire et les hémorragies intra-ventriculaires.

Le risque de lésions cérébrales n'est donc pas négligeable et augmente avec la prématurité.

2 LA PRISE EN CHARGE DU PLACENTA PRAEVIA

2.1 Introduction

La prise en charge du placenta praevia a considérablement évolué au cours du XX^e siècle [1].

En 1927, Bill [51] recommande la pratique de la césarienne en cas de placenta praevia hémorragique et le recours à la transfusion sanguine pour combattre l'hypovolémie. Cette méthode a permis de réduire la mortalité maternelle de 12% à 2%. Cependant la mortalité néonatale reste élevée en raison des avortements spontanés, des accouchements parfois très prématurés, mais surtout de l'attitude interventionniste qui existe en présence d'un placenta praevia. En effet, cela est considéré comme une urgence et la césarienne est pratiquée quelque soit la maturité fœtale.

En 1945, Macafee préconise l'expectative, le traitement conservateur et la mise en place de certains principes :

- Prolonger la grossesse le plus possible pour atteindre une maturité fœtale suffisante
- Eviter au maximum les touchers vaginaux
- Faire une stricte compensation des pertes sanguines par recours à la transfusion sanguine
- Programmer une césarienne en cas de placenta recouvrant

Grâce à ces grands principes, la mortalité maternelle a encore diminué passant sous le seuil de 1% et la mortalité fœtale est passée de 37% à 3-8% selon les études.

2.2 Prise en charge d'un placenta praevia symptomatique

2.2.1 Dans le cas d'une hémorragie importante ou gravissime

On décidera d'une naissance immédiate dans certaines circonstances sans tenir compte de l'âge gestationnel :

- Hémorragie massive et persistante au-delà de 500mL
- Retentissement sur l'état général de la patiente et notamment des malaises importants, des chutes tensionnelles associées à une tachycardie pouvant aller jusqu'au choc hémorragique (sueurs, pâleur des téguments, angoisse, polypnée,...)
- Retentissement sur le fœtus avec une souffrance fœtale aiguë révélée par une altération du rythme cardiaque fœtal : le plus souvent une tachycardie fœtale avec des oscillations réduites et des ralentissements tardifs ou un rythme sinusoïdal en cas d'anémie fœtale.

Devant ce tableau, il sera décidé le plus souvent d'une césarienne pour sauvetage maternel ou fœtal.

2.2.2 Dans le cas d'une hémorragie modérée ou de faible abondance

Dans ce cas on privilégie l'expectative et le traitement conservateur dans le but d'atteindre une maturité fœtale suffisante pour l'accouchement.

2.2.2.1 Surveillance maternelle

Tout placenta praevia qui saigne ou a saigné nécessite une hospitalisation et une surveillance accrue de la patiente.

- Surveillance de l'abondance de l'hémorragie
- Surveillance de l'état hémodynamique de la patiente : état général de la patiente avec recherche des signes d'anémie et contrôles réguliers des taux d'hémoglobine (qui doit être compris entre 10.5 et 11g/dL) et d'hématocrite (qui ne doit pas être inférieur à 30%). Si besoin, on supplémentera en fer pour corriger cette anémie [1].
- Surveillance des constantes maternelles
- Surveillance des agglutinines irrégulières, test de Kleihauer et si besoin injection d'immunoglobulines anti-D, Rhophylac®.

Il est possible d'envisager un retour à domicile en l'absence de métrorragies depuis au moins huit jours consécutifs. Celui-ci se fera avec une sage-femme à domicile au moins une fois par semaine, lorsque la patiente habite à proximité de l'hôpital et avec un téléphone disponible.

2.2.2.2 Surveillance fœtale en cours d'hospitalisation

L'évaluation du bien-être fœtal se fait par :

- La présence de mouvements actifs fœtaux ressentis par la patiente. En cas de diminution on réalise un test de Kleihauer pour rechercher une éventuelle hémorragie fœtale pouvant entraîner une anémie.
- L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal une fois par jour.
- La croissance fœtale sera évaluée par la mesure de la hauteur utérine et par la pratique d'une échographie tous les 10 à 15 jours minimum.
- La réalisation éventuelle d'une amniocentèse pour évaluer la maturité pulmonaire fœtale (étude du rapport P/S) lorsque la césarienne doit être réalisée avant 34 SA.

2.3 Traitement conservateur

2.3.1 Hospitalisation

Lors de métrorragies en présence d'un placenta praevia, une hospitalisation est nécessaire. Cependant, plusieurs études ont comparé le devenir des grossesses en cas d'hospitalisation prolongée ou lors d'un retour à domicile.

En 1983, D'Angelo et Irwin rapportent que le devenir des enfants est meilleur lorsque les mères sont hospitalisées. Ceux dont les mères sont suivies à domicile présentent un taux de prématurité plus élevé, une morbidité plus importante et des poids de naissance plus faibles [47,50,51].

Mouer en 1994 ne retrouve pas de différence significative dans le devenir des grossesses entre les deux groupes. La répartition des patientes se faisant en fonction de l'abondance du premier épisode hémorragique, de la situation du domicile de la patiente et sa distance par rapport à l'hôpital [52].

Droste et Keil en 1994 montrent que le suivi à domicile peut être approprié pour certaines patientes et ne présente pas plus de risques pour la mère et l'enfant. De plus, un suivi à domicile permet de réduire de 50% la durée d'hospitalisation des patientes et de 48,5% le coût de l'hospitalisation [51].

En 1996, une étude menée par Love et Wallace [50] montre que le devenir des patientes présentant un placenta praevia est très variable. Dans la majorité des cas et quel que soit le type de placenta praevia, en l'absence ou non de saignements, le suivi à domicile est bénéfique et approprié. Cependant, l'étude suggère que les patientes présentant plusieurs épisodes de métrorragies ont plus de risques de subir une césarienne en urgence.

Enfin, Wing et al. [47] montrent dans leur étude de 1996 que le suivi à domicile des patientes présentant un placenta praevia symptomatique apparaît comme une alternative acceptable à l'hospitalisation traditionnelle.

Dans le contexte économique actuel, l'hospitalisation à domicile apparaît comme tentante pour diminuer les dépenses de santé. Cela doit cependant être proposé à des patientes ayant reçu les informations adéquates sur les risques et les conséquences potentielles du placenta praevia [47].

Le risque de récurrence de saignements après un premier épisode est supérieur à 60%. Il n'existe pas de facteurs prédictifs permettant de savoir quelle patiente sera concernée et quand.

L'équipe obstétricale doit toujours tenir compte de ce risque et doit s'assurer qu'elle dispose de tous les moyens en cas de nécessité d'un retour en urgence à l'hôpital. Si cela est impossible, le retour à domicile ne doit pas être envisagé.

2.3.2 Tocolyse

2.3.2.1 Introduction

Si l'origine du saignement est indéterminée, ou l'hémorragie trop importante et s'il existe une suspicion d'infection intra-amniotique, la tocolyse est contre-indiquée.

« Le traitement tocolytique est un traitement symptomatique de la contraction utérine » [20].

En présence d'un placenta praevia, le saignement est souvent lié à l'activité utérine et augmente avec l'intensité de celle-ci. De plus, ces contractions augmentent le risque de prématurité [18]. D'après Besinger, la tocolyse permet de retarder l'accouchement sans augmentation du risque hémorragique.

Dans ce cas, l'utilisation des tocolytiques n'est possible que lorsque l'état hémodynamique de la patiente le permet et après s'être assuré du bien-être fœtal.

2.3.2.2 Rappel sur la physiologie de la contraction utérine

Le muscle lisse utérin est composé de trois types de protéines contractiles : l'actine, la myosine et un élément intermédiaire qui unit les filaments d'actine et de myosine. La contraction utérine est due au glissement des filaments fins d'actine entre les filaments épais de myosine et entraîne un raccourcissement de la cellule dans toutes ses directions. La myosine convertit l'énergie chimique de l'acide adénosine triphosphorique (ATP) en énergie mécanique. La myosine est composée de chaînes lourdes et légères. L'interaction avec l'actine est faite par la phosphorylation enzymatique des chaînes légères de la myosine catalysée par une kinase activée par le complexe calcium-calmoduline (protéine régulatrice calcium dépendante). La déphosphorylation des chaînes légères par une phosphatase entraîne un relâchement musculaire [17].

La contraction est dépendante de la concentration intracellulaire de calcium libre et de celle de l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc). L'augmentation du calcium (Ca^{2+}) intracellulaire est due à un accroissement de l'entrée du Ca^{2+} extracellulaire par des récepteurs et des canaux voltage-dépendants. Le Ca^{2+} se trouve aussi dans le réticulum sarcoplasmique ; il peut en être libéré sous l'influence de différentes hormones ou par des deuxièmes messagers.

2.3.2.3 Intérêt d'une tocolyse

Plusieurs études ont analysé l'intérêt d'une tocolyse en cas de placenta praevia versus pas de tocolyse.

Dans une étude de 1995, Besinger et al. [53] suggèrent que la tocolyse dans le cas de placenta praevia symptomatique est associée à une prolongation significative de la grossesse et augmente le poids de naissance. Cependant, la tocolyse ne permet pas de diminuer la fréquence et la sévérité des hémorragies.

En 1999, Towers et al. [48] évaluent l'utilisation des tocolytiques dans le cas de patientes présentant des hémorragies du troisième trimestre. Cette étude montre qu'il n'y a pas d'augmentation de la morbidité et de la mortalité dans le cadre d'une tocolyse.

Dans cette étude, l'âge gestationnel au moment du premier épisode hémorragique est de 29 SA. Le délai moyen entre le premier épisode et l'accouchement est de 29,3 jours en moyenne. De plus, 72% des patientes ont accouché dans un délai supérieur à 7 jours.

En 2004, Sharma et al. suggèrent dans leur étude que l'utilisation de tocolytiques dans le cadre des placentas praevia symptomatiques prolongent de manière significative la grossesse [18].

2.3.2.4 Quand tocolyser ?

La limite inférieure d'âge gestationnel n'a pas été établie. Dans la majeure partie des publications, l'âge gestationnel est supérieur à 24 SA mais il n'existe pas de contre-indication objective pour réfuter une tocolyse avant ce terme [20,34]. Etant donné la corrélation entre l'âge gestationnel et le pronostic néonatal, l'attitude thérapeutique devra être discutée avec la patiente et en fonction des conditions obstétricales.

En ce qui concerne la limite supérieure d'âge gestationnel, elle varie peu selon les études et se situe à 34 SA [20]. A partir de ce terme, les effets bénéfiques néonataux attendus d'une tocolyse sont à évaluer en fonction des risques et effets secondaires. Cependant un taux encore important de syndromes de détresse respiratoire subsiste à ce terme.

D'après une étude prospective menée par Jones en 2000, le taux de détresse respiratoire est de 17.4% à 34 SA, 6.3% à 35 SA et 4.2% à 36 SA. Le risque de détresse respiratoire est donc significativement plus élevé à 34 SA qu'à 35 SA.

Dans une étude rétrospective menée par Lewis en 1996, il est préconisé une tocolyse à 34 SA si les membranes sont intactes. Le bénéfice de la tocolyse n'apparaît plus après 35 SA.

Enfin selon Macones, à 34 SA la tocolyse ou l'absence de tocolyse sont deux alternatives raisonnables mais à 36 SA l'absence de tocolyse est préférable.

Cependant il est clair que l'apport de la corticothérapie et du traitement par surfactant en post-natal modifient ce risque de détresse respiratoire. L'arrivée de ces thérapeutiques a également permis de diminuer le recours à l'amniocentèse (qui permettait de mesurer la maturité fœtale par calcul du rapport P/S).

2.3.2.5 Quelle doit-être la durée de la tocolyse ?

La plupart des études menées sur l'utilisation des tocolytiques rapportent une prolongation de la grossesse de 48 heures par rapport à un placebo. Il ne semble y avoir de bénéfice à la poursuite du traitement au-delà de 48 heures en cas de tocolyse efficace [18,20,30,34].

Le traitement d'entretien n'a montré aucune prolongation de la grossesse ni d'amélioration de l'état néonatal mais il permet de réduire les ré-hospitalisations et le recours à des re-traitements tocolytiques par voie intra-veineuse [34].

2.3.2.6 Quels tocolytiques utiliser ?

Trois principales classes de tocolytiques peuvent être utilisées dans les traitements de première intention.

Le choix est dicté par les modalités d'utilisation, les éventuelles contre-indications et effets secondaires, le prix et l'existence ou non d'une AMM.

2.3.2.6.1 Les bêta-mimétiques (Salbutamol : Salbumol®, ritodrine : Prepar®)

2.3.2.6.1.1 Mode d'action

Les récepteurs β se subdivisent en récepteurs β_1 et β_2 . Leur densité relative varie selon l'organe, les individus et l'âge du sujet.

Les récepteurs β sont formés de trois unités distinctes : un site récepteur situé sur la face externe de la membrane et sur lequel viennent se fixer les agonistes et les antagonistes, une protéine régulatrice et une unité catalytique qui contient l'adénylcyclase. Son activation se fait lorsqu'un agoniste β se lie au site de reconnaissance, l'activation de cette enzyme conduit à une transformation de l'ATP en AMPc, ce phénomène conduit à l'activation d'une protéine kinase intracellulaire et à la réduction de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire [17].

Les β_2 mimétiques sont formés de molécules β_2 - β_1 mimétiques avec un rapport β_2/β_1 en faveur des β_2 . Les β_1 favorisent la stimulation cardiaque et la lipolyse, les effets β_2 la relaxation des muscles lisses vasculaires, bronchiques et utérins.

2.3.2.6.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Voie orale :

La salbutamol présente une biodisponibilité limitée (40%) et une absorption élevée. Le pic sérique est atteint en 2 à 3 heures pour le salbutamol et 1 à 2 heures pour la ritodrine.

La demi-vie est de 2 à 3 heures pour la ritodrine et de 5 à 6 heures pour le salbutamol.

La fixation aux protéines plasmatiques est faible et l'élimination est rénale et rapide. Leur demi-vie étant très courte, il est nécessaire de répéter les traitements à intervalles réguliers pour maintenir un taux plasmatique constant [25].

- Voie rectale : Le salbutamol présente une bonne résorption. Les taux plasmatiques sont dosables jusqu'à la neuvième heure.
- Voie parentérale

Dans le cas d'une administration intra-veineuse la concentration moyenne sérique est 2 fois plus élevée que par voie orale. L'action du salbutamol débute 15 minutes après le début de l'administration.

- Voie sous cutanée et voie musculaire non utilisées

2.3.2.6.1.3 Effets indésirables

Ces agents sont responsables de nombreux effets secondaires car les récepteurs béta-adrénergiques sont présents dans de nombreux organes. Le système cardio-vasculaire est le plus touché mais les effets secondaires concernent également le pancréas, le rein, l'intestin et le foie [25].

- Cardio-vasculaires

Chez la mère peuvent être observées une tachycardie supra-ventriculaire dose-dépendante avec augmentation de la pression sanguine systolique, du volume d'éjection et du débit cardiaque, une perturbation de l'ECG (sous décalage transitoire du segment ST et une inversion de l'onde T) et plus grave une ischémie myocardique. Des décès maternels imputables à l'utilisation de béta-mimétiques ont été rapportés en particulier dans le cas de grossesses multiples et de corticothérapie associée.

- Métaboliques

Chez la mère il existe une tendance à l'hyperglycémie dose-dépendante (augmentation de 40% en moyenne) avec augmentation de la sécrétion d'insuline [25]. L'effet peut être majoré lors d'une utilisation concomitante des corticoïdes.

Il peut également apparaître une hypokaliémie et une rétention hydrosodée liée à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et une lipolyse avec production d'acides métaboliques (compensés par la respiration).

- Pulmonaires

L'œdème aigu du poumon peut survenir. Des prévalences aussi élevées que 5% des patientes traitées par béta-mimétiques ont été rapportées. Le plus souvent, il est dû à une surcharge liquidienne résultant de l'effet anti-diurétique des béta-mimétiques. Cette surcharge peut également être le résultat d'un apport hydrique excessif notamment lorsque les patientes sont perfusées. [25]

- Autres effets indésirables

Les béta-mimétiques peuvent induire une allergie, une nervosité générale avec la ritodrine, des tremblements digitaux avec le salbutamol qui disparaissent malgré la

poursuite du traitement oral, une insomnie à forte dose, des nausées ou vomissements, des vertiges, des sueurs profuses et un érythème facial avec le salbutamol.

Tous ces effets constituent un frein à leur utilisation. Des précautions sont donc à prendre et permettent de limiter ces risques.

- Interrogatoire précis de la patiente à la recherche d'antécédents cardio-vasculaires
- Bilan pré-thérapeutique : ionogramme sanguin (en particulier le potassium, la créatinine et la glycémie), ECG, auscultation cardiaque minutieuse, ERCF de 30 minutes minimum
- Surveillance accrue de la patiente (pouls et tension artérielle) et arrêt des traitements en cas d'effets secondaires comme la tachycardie au-delà de 120bpm, dyspnée, malaise,..
- Surveillance redoublée en cas d'utilisation associée à une cure de corticoïdes
- Utilisation de faibles volumes de perfusion et surveillance de la diurèse des patientes

2.3.2.6.1.4 Contre-indications

En cas de grossesse multiple, l'expansion volémique physiologique du début de grossesse est plus importante qu'en cas de grossesse simple entraînant un accroissement important du débit cardiaque et l'augmentation supplémentaire du débit cardiaque provoqué par les bêta-mimétiques peut être à l'origine d'accidents cardio-vasculaires. Des décès maternels ont été rapportés [21,32,34].

Les contre-indications absolues sont l'antécédent d'infarctus du myocarde, l'insuffisance coronarienne, les myopathies obstructives ou non obstructives, les troubles du rythmes surtout ventriculaires, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance rénale, la thyrotoxicose, l'hypercalcémie et les troubles psychiatriques [32].

Les contre-indications relatives sont l'hypertension artérielle sévère, l'artériosclérose, le diabète, le glaucome et les migraines [32].

2.3.2.6.1.5 Protocole d'utilisation

Une ampoule de Salbumol® fort 5mg/5mL à diluer dans 45 mL de sérum physiologique par voie IVSE à la vitesse de 10 à 40 mL/heure selon l'intensité des contractions.

Pour le traitement d'entretien il est possible de réaliser un relais per os par Salbumol® 2mg à la posologie de 16 mg/jour ou un relais par ChronoAdalate LP® (30mg) 2comprimés/jour.

2.3.2.6.1.6 Etudes comparatives

Les béta-mimétiques sont considérés comme le traitement tocolytique de référence dans de nombreux pays. Ceci est dû d'une part à leur ancienneté d'utilisation depuis les années 1960 et d'autre part à l'évaluation qui en a été faite, notamment de nombreux essais randomisés contre placebo qui rapportent son efficacité.

2.3.2.6.1.7 Conséquences sur le fœtus et le nouveau-né

Les béta-mimétiques traversent rapidement le placenta. Cette stimulation des récepteurs béta-adrénergiques provoque chez le fœtus les mêmes réponses que chez la mère. L'apparition d'une tachycardie fœtale ne doit donc pas être confondue avec une chorioamniotite [1,25].

En ce qui concerne le pronostic néonatal, les études réalisées ne montrent pas d'amélioration de la morbidité et de la mortalité néonatale.

Selon les études, certains auteurs démontrent qu'il existe un risque toxique pour les enfants exposés longtemps aux béta-mimétiques. D'autres ont au contraire montré qu'il n'existe pas de différence dans le devenir des enfants exposés ou non exposés. [25]

2.3.2.6.2 Les inhibiteurs calciques (Nifédipine : Adalate®, nicardipine : Loxen®)

Ils ont été introduits dans la pratique clinique dans les années 1960 et en obstétrique dans les années 1980.

Les inhibiteurs calciques sont aussi largement utilisés dans le cadre de pathologies cardiaques et notamment l'hypertension artérielle, les angines de poitrine et les troubles du rythme cardiaque [24].

2.3.2.6.2.1 Les canaux calciques voltage-dépendants

Il existe dans le corps humain plusieurs types de canaux calciques. Les canaux calciques voltage-dépendants de type II sont les plus importants au niveau des cellules musculaires du système cardio-vasculaire mais aussi artérielles, veineuses, bronchiques, gastro-intestinales, génito-urinaires et utérines.

Les canaux voltage-dépendants sont formés de plusieurs sous-unités dont la principale est la sous-unité alpha 1c sur laquelle se fixe les inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs calciques vont empêcher l'ouverture du canal et s'opposer à l'entrée du calcium dans la cellule ce qui inhibe la contraction musculaire.

2.3.2.6.2.2 Mode d'action des inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques utilisés dans le cadre obstétrical sont de la famille des dihydropyridines. Ce sont des inhibiteurs des canaux calciques de type II, c'est-à-dire ayant une action relaxante sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, de l'utérus et de la vessie.

Contrairement aux inhibiteurs calciques de type I, ils sont pratiquement dépourvus d'effets sur la conduction atrioventriculaire. Par ailleurs, il existe un effet vasodilatateur au niveau de la circulation systémique et pulmonaire. Cette vasodilatation existe surtout chez les patientes hypertendues et n'a pas été démontrée chez les patientes normotendues.

2.3.2.6.2.3 Pharmacocinétique des inhibiteurs calciques

La pharmacocinétique varie de façon importante entre les différentes drogues.

En ce qui concerne la nifédipine (Adalate®), après une prise orale l'efficacité clinique est obtenue en 10 à 30 minutes. Ce délai est raccourci si le médicament est administré par voie sublinguale mais cette voie est peu indiquée pendant la grossesse car des hypotensions brutales et sévères, responsables d'hypoperfusions placentaires et de troubles du RCF ont été décrites.

La nicardipine (Loxen®) est administrée de préférence par voie intra-veineuse dans le cadre d'une tocolyse mais sa forme orale existe également. Après administration par voie intra-veineuse, la décroissance des taux plasmatiques s'effectue rapidement dans l'heure suivant la prise et la demi-vie est de 4 heures.

Du fait de modifications hémodynamiques pendant la grossesse, il est nécessaire d'administrer les inhibiteurs calciques de façon plus rapprochée et à des doses plus importantes qu'en dehors de la grossesse.

2.3.2.6.2.4 Protocoles d'utilisation

Pour la nifédipine :

1- Protocole Adalate® = une gélule 10 mg renouvelable toutes les 20 minutes jusqu'à 4 gélules si inefficace [24,32,33]

2-Puis relais par ChronoAdalate LP® 30 mg 2 comprimés/jour

Pour la nicardipine :

Utilisation en intra-veineux = 2,5 ampoules dans 250mL de sérum glucosé à 5%. Le débit initial est de 20 mL/heure pouvant être augmenté jusqu'à 40 mL/heure [32].

2.3.2.6.2.5 Etudes comparatives

La molécule la plus utilisée en France actuellement est la nifédipine (Adalate®) dont l'indication reconnue est le traitement d'hypertension artérielle. Son efficacité tocolytique a été démontrée même si à ce jour les inhibiteurs calciques ne possèdent pas d'AMM en obstétrique [24].

Il n'existe pas d'essai randomisé comparant les inhibiteurs calciques à un traitement placebo [26].

Plusieurs études menées ces dernières années dont la plus importante réalisée par Carbone en 2001, ont conclu à une efficacité comparable à celle des béta-

mimétiques mais une prolongation de la durée de gestation au-delà de 48 heures plus fréquente avec les inhibiteurs calciques (OR=1.52) [22,23,24]. De plus, la tolérance maternelle aux inhibiteurs calciques est bien plus élevée et au cours de cette même étude aucune interruption de traitement n'est observée contrairement aux béta-mimétiques pour 6.6% des patientes de l'étude [29].

D'après une étude menée par Van de Water [22], il est mis en évidence plus d'effets secondaires chez les patientes traitées par béta-mimétiques : dyspnée, œdème aigu du poumon dont l'incidence est estimée entre 1/350 à 1/400 des patients traités, tachycardie avec sensations de palpitations.

Un autre type d'inhibiteurs calciques est également utilisé pour le traitement tocolytique, il s'agit de la nifédipine. Les études portant sur cette molécule sont beaucoup moins nombreuses.

Un essai randomisé a comparé l'administration de la nifédipine intra-veineuse aux béta-mimétiques. Les auteurs rapportent une efficacité similaire des deux produits mais une diminution des effets secondaires maternels avec la nifédipine [24].

2.3.2.6.2.6 Effets secondaires

Les inhibiteurs calciques présentent également des effets indésirables dose-dépendants bénins liés à la vasodilatation périphérique comme l'hypotension artérielle, les céphalées ou des oedèmes des membres inférieurs [17,24].

Récemment, plusieurs équipes ont cependant noté des complications survenues en cours de traitement par nifédipine en intra-veineux et notamment des oedèmes aigus du poumon. Cela peut s'expliquer en partie par une utilisation concomitante avec les béta-mimétiques ou chez des patientes à risque vasculaire élevé [27].

2.3.2.6.2.7 Contre-indications

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement les inhibiteurs calciques en cas de diabète, de métrorragies sur placenta praevia, de grossesse multiple et de les éviter en cas d'hypertension ou d'hypotension inférieure à 90/50 mmHg. Ils sont contre-indiqués en cas de pré-éclampsie et d'affection cardiaque grave (infarctus du myocarde datant de moins d'un mois)

2.3.2.6.2.8 Effets sur le fœtus et le nouveau-né

La nifédipine à des doses cinq fois plus élevées que les doses thérapeutiques présente un caractère tératogène et foetotoxique chez l'animal et reste donc « déconseillée » au cours de la grossesse d'après le Vidal 2005.

En ce qui concerne le pronostic néonatal, la plupart des études réalisées ne démontrent pas d'efficacité supérieure des inhibiteurs calciques par rapport aux béta-mimétiques même si Carbonne note « un effet apparemment favorable sur l'état néonatal » avec les inhibiteurs calciques et notamment une diminution de la

fréquence de maladie des membranes hyalines et de transferts en réanimation néonatale [26].

2.3.2.6.2.9 Conclusion

Les inhibiteurs calciques sont d'ores et déjà largement employés en obstétrique et cela en dehors de toute AMM. Ils présentent plusieurs avantages : leur utilisation ne modifie pas le métabolisme glucosé et ils peuvent donc être utilisés chez les patientes diabétiques, ils augmentent peu le débit cardiaque et sont donc préconisés en cas de grossesses multiples et ils n'entraînent pas de tachycardie fœtale contrairement aux bêta-mimétiques [24].

« Leur efficacité documentée, la rareté et le bien-être de leurs effets secondaires en font des tocolytiques de premier choix ». (Carbonne)

2.3.2.6.3 Les antagonistes de l'ocytocine (Atosiban : Tractocile®)

L'atosiban a obtenu en France l'AMM pour la menace d'accouchement prématuré en 2000 [27,29].

2.3.2.6.3.1 Mode d'action

L'atosiban ([I-desamine-2-D-Tyr (o et)-4-Thr-8-orn]-ocytocine) est un antagoniste des récepteurs à l'ocytocine. Ce sont des analogues de synthèse qui gardent la structure nonapeptidique de l'ocytocine mais se comportent comme des antagonistes par compétition au niveau des récepteurs [32].

2.3.2.6.3.2 Pharmacocinétique

Seule sa forme intra-veineuse existe aujourd'hui. Sa demi-vie est courte de 10 à 15 minutes.

Au contraire des bêta-mimétiques et des inhibiteurs calciques dont les récepteurs ont une répartition ubiquitaire, les récepteurs de l'ocytocine n'existent que dans l'utérus et dans le sein. Cette spécificité tissulaire explique donc l'excellente tolérance de ces produits spécialement créés pour le traitement de la menace d'accouchement prématuré [27].

2.3.2.6.3.3 Effets indésirables

On peut cependant noter des effets indésirables bénins comme les céphalées, les vertiges, les nausées et des hypotensions fréquentes.

2.3.2.6.3.4 Contre-indications

Il est contre-indiqué en cas de pré-eclampsie ou de Hellp syndrome, de cholestase gravidique et d'insuffisance rénale.

2.3.2.6.3.5 Protocole d'utilisation

- Bolus IVD 6.75 mg de Tractocile® (0.9 mL) puis 300 µg/minute pendant 3 heures puis 100 µg/minute pendant 15 à 45 heures [32,33] en IVSE

- Pas de traitement d'entretien
- Possibilité d'une nouvelle cure si récurrence des contractions utérines
- Sinon relais par ChronoAdalate LP® 30mg 2comprimés/jour

2.3.2.6.3.6 Etudes comparatives

L'étude principale est celle de Romero en 2000 : elle compare l'atosiban contre placebo : elle montre une efficacité supérieure de l'atosiban à 24h, 48h et à 7jours [27].

Les bêta-mimétiques qui ont également l'AMM dans cette indication ont été comparés à l'atosiban et notamment dans l'étude de Moutquin en 2000 [27]. Au total, l'atosiban a une efficacité comparable aux bêta-mimétiques. En revanche, les effets secondaires cardio-vasculaires maternels sont significativement moins élevés dans le groupe atosiban (4% contre 84.3% pour les bêta-mimétiques).

Les inhibiteurs calciques ont d'abord été comparés à l'atosiban de manière indirecte par le biais d'une méta-analyse qui ne permet pas de conclure de manière significative à la supériorité thérapeutique de l'un ou l'autre. Cependant il a été rapporté plus d'effets secondaires avec les inhibiteurs calciques à type de vertiges, de palpitations, de nausées et vomissements et d'hypotensions artérielles.

Les deux traitements ont ensuite été comparés de manière directe par Kachanian en 2005 [28] et Al Omari en 2006 [35]. Ces études ne montrent pas de différence significative entre les deux en ce qui concerne la prolongation de la grossesse.

Les effets indésirables sont là encore plus fréquents dans le groupe nifédipine que dans le groupe atosiban pour Kashanian (17,5% avec atosiban, 40% avec nifédipine) et plus sévères avec la nifédipine que l'atosiban pour Al Omari [35] puisque hormis les vomissements, plus répandus dans le groupe atosiban, céphalées, hypotension et tachycardie se retrouvent bien plus fréquemment avec la nifédipine.

Al Omari retrouve une efficacité plus marquée de la nifédipine à 48 h dans le sous groupe des femmes incluses avant 28 SA, ce qui fait écho aux observations contre placebo de Romero. Si l'efficacité de l'atosiban est tout à fait analogue à celle des tocolytiques traditionnels après 28 SA, une incertitude demeure avant ce terme. Le

nombre des récepteurs à l'ocytocine tendant à augmenter avec le terme de la grossesse, y aurait-il là une explication à la moindre efficacité apparente de l'atosiban à des termes précoces ?

Enfin dans une étude réalisée en 2007, Husslein et al. [41] démontre que les femmes traitées par atosiban présentent une prolongation de la grossesse significativement plus importante que les patientes n'ayant pas reçu d'atosiban (77,6% versus 56,6% soit $p < 0,001$). De plus, l'utilisation de l'atosiban est associée à une diminution des effets maternels et fœtaux comparés aux autres tocolytiques.

2.3.2.6.3.7 Conséquences sur le fœtus et le nouveau-né

L'atosiban n'a pas d'effets secondaires fœtaux notamment sur le rythme cardiaque fœtal de base comparé aux bêta-mimétiques [29].

Il n'y a pas de différence entre les deux molécules sur l'état néonatal [27].

Les études comparant les inhibiteurs calciques à l'atosiban ne retrouvent pas non plus de différence sur l'état fœtal ou néonatal [35].

L'ensemble des observations rapportées dans la littérature permet de dire que l'atosiban est le tocolytique qui s'accompagne le moins souvent d'effets secondaires et aucun accident grave n'a encore été rapporté à ce jour [27].

L'atosiban est donc un traitement de choix pour la tocolyse car sa tolérance semble excellente et son efficacité identique aux molécules précédemment étudiées. Cependant, son coût actuel ne permet pas de le prescrire à toutes les patientes mais son usage est recommandé chez des patientes présentant des risques cardiovasculaires importants et dans le cadre des grossesses multiples [27,28].

2.3.2.6.4 Autres molécules plus anciennes

2.3.2.6.4.1 La progestérone

Plusieurs études randomisées semblent accorder une certaine efficacité à la 17-alpha-hydroxoprogesterone dans le traitement préventif de la menace d'accouchement mais cette classe thérapeutique n'a pas sa place dans le traitement d'attaque du travail prématuré.

Une étude réalisée en 1986 a évalué l'intérêt de la progestérone orale en cas de menace d'accouchement prématuré. Cette étude montre une réduction des contractions suivant la prise de la progestérone mais l'effet sur la prolongation de la grossesse n'a pas été démontré. De plus à forte dose, la progestérone entraîne un risque de cholestase gravidique [29,32].

2.3.2.6.4.2 Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent en inhibant la cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines [29,32].

La molécule la plus utilisée comme tocolytique est l'indométacine (Indocid®) mais n'est jamais prescrite de première intention.

L'efficacité des AINS a été démontrée au travers de quelques essais randomisés contre placebo puis contre bêta-mimétiques [32].

Ces produits sont actuellement contre-indiqués au cours de la grossesse à partir de 24 SA car les effets secondaires fœtaux peuvent être très délétères : fermeture

précoce du canal artériel, insuffisances rénales plus ou moins réversibles chez le nouveau-né.

- Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2) : les études portant sur ce type de molécules restent limitées et leur utilisation clinique reste peu recommandable [29].

2.3.2.6.4.3 Le sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium est utilisé couramment aux Etats-Unis comme tocolytique de première intention. Ses effets myorelaxants sont mieux connus sur les fibres musculaires lisses vasculaires que sur le muscle utérin. Cependant, il est sans efficacité prouvée et potentiellement dangereux tant pour la mère que pour l'enfant.

Un essai a été réalisé en 1988 afin d'étudier son efficacité tocolytique comparé à un placebo. Il n'existait pas de différence dans le risque de prématurité. La seule différence concernait le risque d'hospitalisation qui diminuait avec son utilisation [32].

En 2006, Nassar et al. [42] ont étudié les effets maternels et néonataux d'une utilisation prolongée du sulfate de magnésium. La morbidité maternelle est augmentée en cas d'utilisation prolongée par rapport à une utilisation inférieure à 48 heures et notamment des nausées, des palpitations et plus rarement un œdème pulmonaire. Il en est de même pour les effets néonataux avec une augmentation des hypotonies, des détresses respiratoires et surtout d'une déminéralisation osseuse.

D'après Grimes et Nanda [43], le sulfate de magnésium est inefficace pour stopper le travail prématuré. De plus, le risque de mortalité néonatale est significativement augmenté (OR = 2.8).

Pour ces auteurs, il existe d'autres agents tocolytiques dans l'arsenal thérapeutique plus efficaces et moins dangereux pour la mère et l'enfant.

2.3.2.6.4.4 Les antispasmodiques

Bien que leur prescription au cours de la grossesse soit fréquente, il n'existe aucune évidence scientifique de leur efficacité ni même de leur innocuité totale à ce jour. Aucune étude contrôlée n'a évalué leur efficacité [32].

2.3.2.6.4.5 Les donneurs de NO

Les médicaments donneurs de NO dont principalement la trinitrine, ont été utilisés en premier lieu dans les situations de tocolyse d'urgence au cours du travail : hypertonie utérine, rétraction du col, version par manœuvre externe.

Des essais cliniques ont comparé la trinitrine à la ritodrine et ont conclu à une efficacité similaire des deux produits. Les effets cardio-vasculaires sont moins marqués pour la trinitrine même si elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires.

Une étude pilote [20] a montré une tendance à la diminution du nombre d'accouchements dans les 48 heures suivant l'inclusion entre le groupe nitroglycérine en patch versus placebo (OR= 0,56).

Deux essais de faible valeur scientifique montrent cependant une diminution de l'activité utérine par emploi de patch de nitroglycérine.

Cependant l'évaluation clinique de cette utilisation reste actuellement insuffisante [29] et l'efficacité tocolytique des donneurs de NO n'est donc pas prouvée. L'utilisation de NO en tant que tocolytique ne peut donc être recommandée en dehors de protocoles de recherche [20].

2.3.2.7 Conclusion

En conclusion, il est donc indispensable avant toute tocolyse, de rechercher les antécédents de la patiente, les éventuelles contre-indications au traitement et d'éviter les associations entre les tocolytiques. La mise en route d'une tocolyse doit obligatoirement se faire en milieu hospitalier et nécessite une surveillance accrue de la patiente [24].

2.3.3 Corticothérapie

Deux types de corticoïdes possèdent une efficacité prouvée dans la maturation pulmonaire foetale : la bétaméthasone (Célestène®) et la dexaméthasone (Soludécadron®).

Plusieurs arguments sont cependant en faveur de l'utilisation préférentielle de la bétaméthasone [34] :

- L'analyse de ces deux types de corticoïdes montre que seule la bétaméthasone a un effet bénéfique sur la mortalité néonatale,
- L'utilisation de la bétaméthasone est associée à une diminution de la leucomalacie péri-ventriculaire,
- La bétaméthasone ne nécessite qu'une injection quotidienne au lieu de deux pour la dexaméthasone.

Les bénéfices d'une cure unique de corticoïdes sont une réduction significative de la mortalité néonatale, de la maladie des membranes hyalines, des hémorragies intra-ventriculaires et des entérocolites ulcéro-nécrosantes [34].

Le mode d'administration se fait par voie intramusculaire, la voie intra-veineuse n'ayant pas encore fait l'objet d'une étude.

L'efficacité des corticoïdes est démontrée à partir de 24h après le début du traitement et jusqu'à 7 jours. Malgré tout il n'existe pas d'argument contre la mise en place d'une corticothérapie même lorsque l'accouchement paraît imminent.

Il est possible de réaliser une seconde cure de corticoïdes après 7 jours lorsque le risque d'accouchement prématuré est très important, mais il n'est pas justifié de le faire de façon systématique quand ce risque est faible.

Une étude réalisée en 2002 par McLaughlin [46], a recherché les différences qui pouvaient exister entre les populations de femmes accouchant dans les 7 jours suivant l'administration d'une cure de corticoïdes et celles qui accouchent au-delà de ce délai. Il a notamment démontré que les patientes recevant une cure de corticoïdes pour placenta praevia accouchaient plus tardivement.

De plus, plusieurs études ont comparé les patientes recevant une cure unique de corticoïdes à celles recevant des cures répétées. Ces études ont démontré qu'il existe un risque plus élevé en cas de cures répétées et notamment une réduction du périmètre céphalique à la naissance, une augmentation du risque de mortalité néonatale et d'infection materno-fœtale [46].

Aucune étude n'a démontré à ce jour l'efficacité d'une corticothérapie au-delà de 34SA.

2.3.4 Traitement de l'anémie maternelle

L'anémie se définit comme un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/dL au troisième trimestre de la grossesse.

L'état physiologique de la grossesse entraîne très souvent une anémie maternelle qui sera facilement corrigée. L'existence d'un placenta praevia peut donner lieu à des hémorragies importantes au cours de la grossesse et entraîner une anémie plus sévère de la patiente.

Lao et Pun en 1996 [57] notent que l'anémie maternelle est présente dans 7,5% des grossesses et concluent que l'anémie n'affecte pas le devenir de celles-ci.

Dans une étude menée par Levy et al. en 2005 [57] portant sur les risques de l'anémie maternelle, ils notent d'une part un taux d'anémie à 8,6% et d'autre part ils démontrent qu'il existe une association significative entre l'anémie, un accouchement prématuré (OR =1,2) et un faible poids de naissance (OR =1,1) comparé à une population non-anémique.

L'accouchement le plus souvent se fait par césarienne augmentant le volume des pertes sanguines par rapport à un accouchement par voie basse. Ces pertes sont significativement plus importantes en cas de placenta praevia ce qui augmente le recours à la transfusion sanguine.

Rouse et al. en 2006 [56] évaluent les risques d'une transfusion sanguine pour les patientes qui subissent une césarienne. Ils concluent que le risque de transfusion associé à une césarienne est faible (3,2% pour une première césarienne et 2,2% pour les césariennes suivantes). Cependant le risque est augmenté lorsqu'il existe

une anémie pré-opératoire (OR = 19,9) et en présence d'un placenta praevia (OR = 15,9).

Dans une étude menée par Atsuko, la transfusion sanguine après une césarienne concerne 2.3% des patientes sans placenta praevia contre 15% en cas de placenta praevia [36].

Le recours à la transfusion sanguine n'est pourtant pas anodin. En effet, il existe un risque significatif de complications associé à la transfusion sanguine homologue. Cela inclut notamment les réactions transfusionnelles, la transmission d'infections et le développement d'anti-corps [55].

La transfusion autologue permet de minimiser ces risques et de réduire le besoin de transfusions homologues. Au cours de la grossesse, ce type de transfusion s'adresse plus particulièrement aux patientes présentant un placenta praevia, des myomes, une grossesse multiple, un antécédent d'hémorragie du post-partum et lorsqu'une césarienne est programmée. Cependant, elle ne doit pas être proposée aux patientes qui continuent de saigner ou qui sont déjà fortement anémiées.

Une étude menée par Yamada et parue en 2005 [55] montre que la transfusion autologue permet de diminuer le recours à la transfusion homologue. Pour être le plus efficace possible, les prélèvements en vue d'une transfusion doivent commencer dès 32 SA. La quantité prélevée est de 400 mL par semaine pour atteindre 1200 à 1500 mL.

Un autre traitement de l'anémie consiste en l'utilisation de l'érythropoïétine [49].

D'un point de vue fœtal, l'érythropoïétine (EPO) est indispensable à l'érythropoïèse. Sécrétée par le rein, son rôle principal est de stimuler la production de globules rouges. Cette molécule est produite de façon excessive en cas d'hypoxie ou d'anémie fœtale importante. Son dosage est possible au niveau du cordon ombilical ou dans le liquide amniotique et reflète ou non une bonne oxygénation des tissus fœtaux. L'EPO peut être utilisée chez le nouveau-né prématuré pour corriger une anémie sévère.

D'un point de vue maternel, l'EPO augmente au cours de la grossesse de façon physiologique. A terme, les taux sont 2 à 4 fois plus élevés que chez une patiente non enceinte et non anémique.

L'EPO est utilisée de façon courante chez les patients anémiés après une dialyse mais également chez des patients bénéficiant d'une transfusion autologue après une intervention chirurgicale et peut être utilisé également chez la femme enceinte.

2.3.5 Cerclage cervical

Plusieurs études ont tenté d'évaluer le bénéfice d'un cerclage de la grossesse en cas de placenta praevia [1,16].

Le cerclage cervical afin de prévenir les récurrences hémorragiques en cas de placenta praevia a été mentionné la première fois en 1951 et publié par Lovset en 1959 [45].

En 1972, après une expérience menée pendant dix ans, Friesen affirme diminuer les récurrences hémorragiques, la mortalité périnatale et la prématurité grâce à l'usage du cerclage cervical.

Plus récemment, Arias démontre dans son étude que le cerclage cervical améliore significativement le devenir néonatal, les complications néonatales et le poids de naissance. D'autre part, les épisodes hémorragiques sont moins fréquents chez les patientes bénéficiant d'un cerclage cervical.

Enfin, en 1998, Cobo et al. observent des différences dans le devenir maternel et néonatal en faveur du cerclage cervical. Ces différences sont non significatives et ne permettent pas de conclure en l'efficacité du cerclage qui n'apparaît pas comme une alternative en cas de traitement conservateur [44].

En 2005, Jaswal et al. démontrent dans leur étude que le cerclage cervical facilite la migration placentaire [45].

Cependant, on ne dispose actuellement pas d'éléments suffisants pour prouver l'efficacité de cette méthode.

2.4 Voie d'accouchement

L'accouchement par voie basse est possible lorsque la présentation est céphalique et le placenta latéral ; dans ce cas la rupture artificielle des membranes se fait rapidement en cas de métrorragies pour diminuer les tensions existantes.

La délivrance est dirigée de préférence (5UI de Syntocinon® en IVD au dégagement de l'épaule antérieure). La révision utérine voire la délivrance artificielle sont réalisées facilement.

La césarienne sera préférée dans le cas de placenta recouvrant ou marginal et lorsque la présentation est non céphalique ; en cas de vaisseaux praevia ; de procidence du cordon ou lorsque les métrorragies continuent malgré une rupture de la poche des eaux.

2.5 Anesthésie

Les anesthésistes restent divisés quant au choix d'une anesthésie loco-régionale ou générale en cas de césarienne pour placenta praevia [1,16,37,38].

Une étude rétrospective réalisée en 2000 [37] en est venue à la conclusion que l'anesthésie loco-régionale est aussi sûre que l'anesthésie générale.

Frederiksen et al. ont démontré au cours de leur étude de 1999 [40] que l'anesthésie générale augmente le volume des pertes sanguines, le risque de transfusion sanguine et est associée à un taux d'hémoglobine post-opératoire plus bas.

Dans le cas d'une patiente non anémique, sans trouble hémodynamique et se présentant pour une césarienne programmée, une anesthésie loco-régionale est conseillée [1,38].

Dans le cas d'une césarienne en urgence pour hémorragie importante ou en cas de placenta accreta, l'anesthésie générale est alors préférée pour éviter l'aggravation des troubles hémodynamiques [38].

2.6 Prise en charge d'un placenta praevia asymptotique

Il existe une proportion de placentas praevia diagnostiqués au cours des échographies qui resteront asymptotiques pendant toute la grossesse. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser un contrôle échographique en vue de l'accouchement. En effet si le placenta est recouvrant ou se situe à moins de deux centimètres de l'orifice interne cervical, une césarienne est programmée à 37SA.

3 ETUDE

3.1 Objectifs de l'étude

Le but de cette étude est de d'établir le pronostic maternel, foetal et néonatal en fonction du traitement tocolytique reçu en présence d'un placenta praevia symptomatique.

Pour cela, nous avons retenu les trois principaux traitements tocolytiques donnés de première intention : les bêtamimétiques (comprenant le salbutamol, Salbumol® et la ritodrine Prepar®), les inhibiteurs calciques représentés par la nifédipine (Adalate®) et enfin l'atosiban (Tractocile®).

3.2 Matériel et méthode

3.2.1 Le choix des dossiers

Critères d'inclusion : Tous les cas de placenta praevia répertoriés dans les cahiers d'accouchements du CHU de Nantes du 1^{er} Janvier 1994 au 31 Décembre 2007. Nous avons dénombré 292 cas de placentas praevia sur une période de 13 ans soit 0,6% des accouchements.

Critères d'exclusion : Les cas d'IMG et les patientes qui ont présenté un placenta bas inséré à 22 SA mais non praevia au moment de l'accouchement.

3.2.2 Présentation de la grille d'étude (annexe 1)

3.2.3 Exploitation des questionnaires

La saisie des questionnaires a été effectuée avec le logiciel Epidata 3.1 et l'analyse a été réalisée avec Epidata Analysis.

3.2.4 Méthodes statistiques

La description de variables quantitatives repose sur l'étude de pourcentages. Celle des variables qualitatives a été exploitée grâce à la moyenne et l'écart-type. Pour les comparaisons, les tests sont interprétés avec un seuil significatif $p < 0,05$. Les pourcentages sont comparés avec le test de Chi² et le test de Fisher. Les moyennes sont comparées avec le test t de Student.

3.3 Présentation des résultats de l'étude

3.3.1 Description générale de notre échantillon

L'âge moyen est de 31,15 ans. La gestité est de 2,84 et la parité de 2,13.

Nous avons dénombré 275 grossesses de singletons et 16 grossesses gémellaires et une grossesse triple ; 251 grossesses ont été spontanées.

L'âge gestationnel moyen au moment du premier épisode hémorragique est de 29 SA et 6 jours.

74 patientes ont bénéficié d'un transfert in utero vers le CHU de Nantes au terme moyen de 29 SA et un jour.

Sur un total de 292 patientes présentant un placenta praevia, 153 d'entre elles ont reçu un traitement tocolytique soit 53,4%.

Nous avons constaté 2 MIU après HRP aux termes de 30 SA et 1 jour et 31 SA et 2 jours. L'une des patientes présentait une mutation du facteur V de Leiden et une résistance à la protéine C.

Le tableau suivant montre la répartition des patientes selon le traitement.

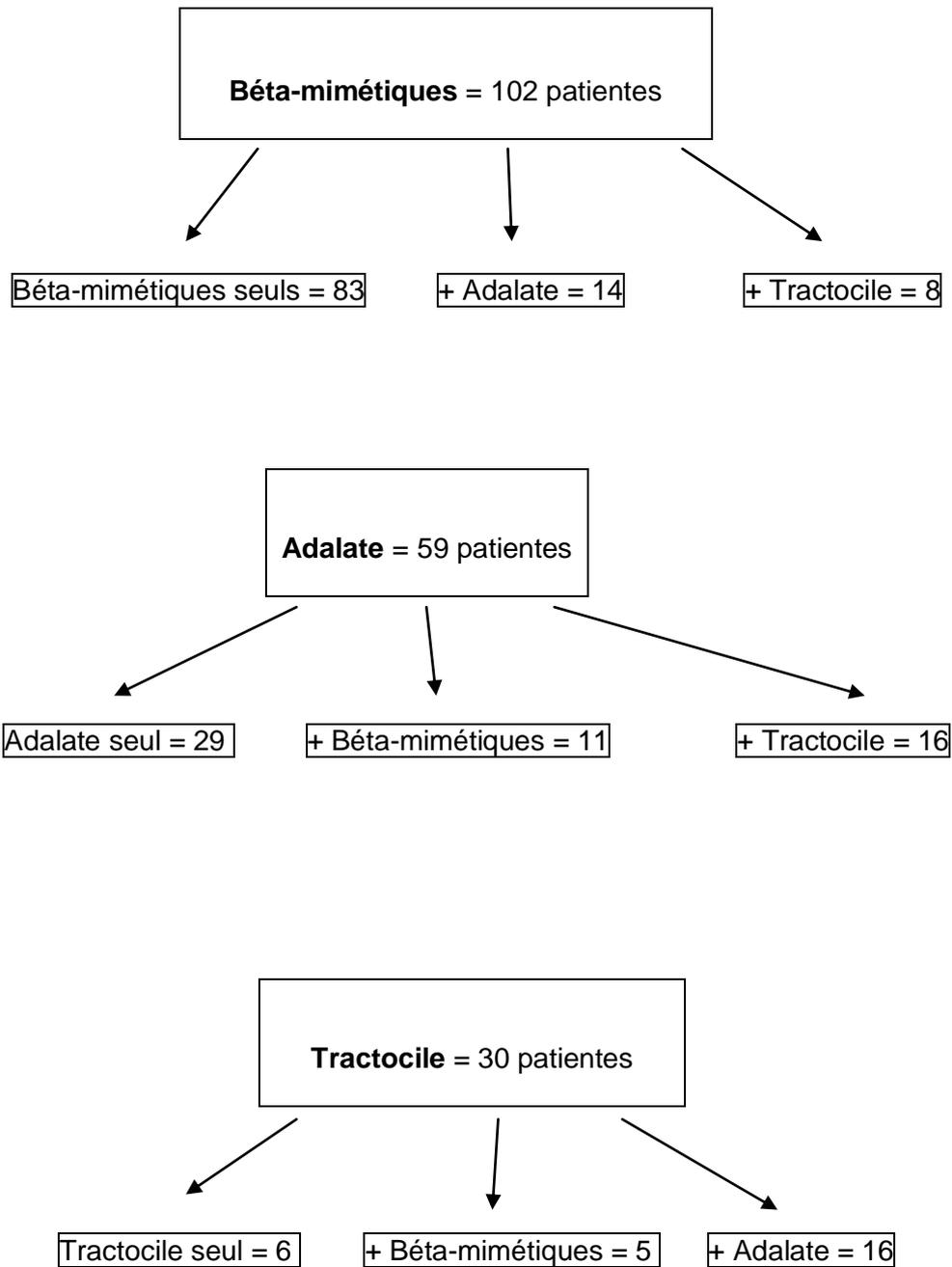


Tableau I : Répartition des patientes selon le traitement tocolytique reçu

3.3.2 Description des pratiques dans la prise en charge des placentas praevia

3.3.2.1 Phase de tocolyse aigue et taux de réussite au-delà de 2 jours

La phase de tocolyse aigue est la période initiale de tocolyse et correspond aux 48 premières heures de traitement.

Dans le tableau suivant, nous présentons le taux de réussite de la tocolyse pour chaque traitement c'est-à-dire lorsque la prolongation de la grossesse est supérieure à 48 heures.

Sur un total de 83 patientes ayant bénéficié d'une tocolyse par béta-mimétiques ; 2 ont été hospitalisées et tocolysées l'une dans le cadre d'une rupture prématurée des membranes à 26 SA et l'autre pour une MAP sans épisode hémorragique. Une patiente a reçu une tocolyse par salbutamol en suppositoires pour des contractions utérines sans hospitalisation. Ces 3 patientes sont donc exclues de l'étude.

Prolongation de la grossesse	< 2 jours	2 à 7 jours	> 7 jours	Taux de réussite > 2 jours
Béta-mimétiques n= 80	7	16	57	91,2%
Nifédipine n=29	0	4	25	100%
Atosiban n=6	2	1	3	66.6%

Tableau II : Durée de prolongation de la grossesse en fonction du traitement reçu

Concernant les patientes ayant présenté un premier épisode hémorragique, nous avons cherché à savoir s'il existait une corrélation entre l'âge gestationnel au moment de cet épisode et le choix du traitement tocolytique.

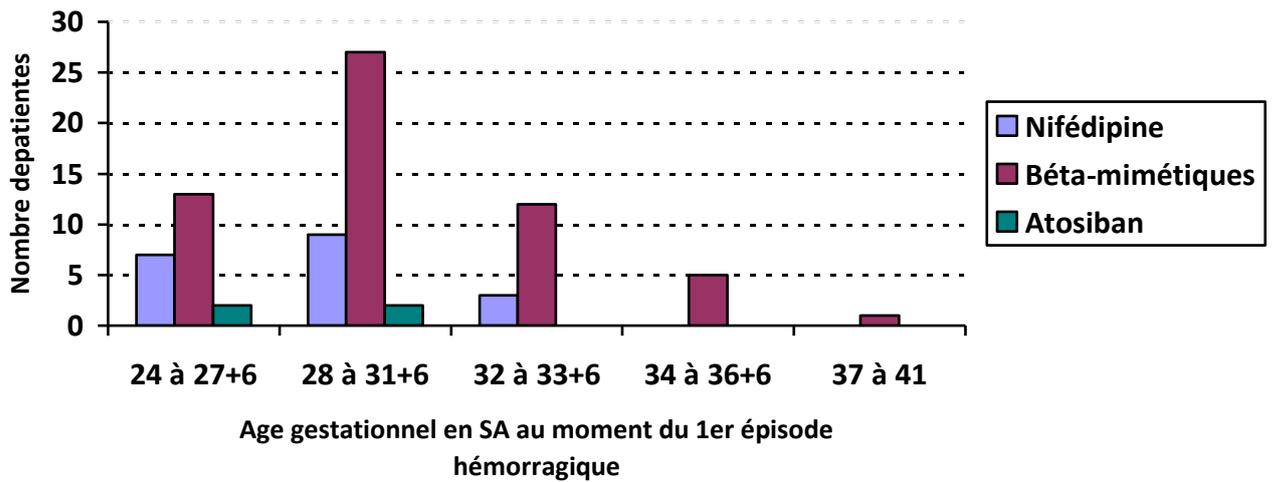


Tableau III : Traitement reçu en fonction de l'âge gestationnel lors du 1^{er} épisode hémorragique.

Nous n'avons pas mis en évidence au travers de notre étude de corrélation entre le choix du traitement tocolytique et l'âge gestationnel lors du premier épisode hémorragique.

D'autre part, nous avons également recherché une corrélation entre le choix du traitement tocolytique et l'abondance de l'hémorragie : nous n'avons pas trouvé de lien entre les deux.

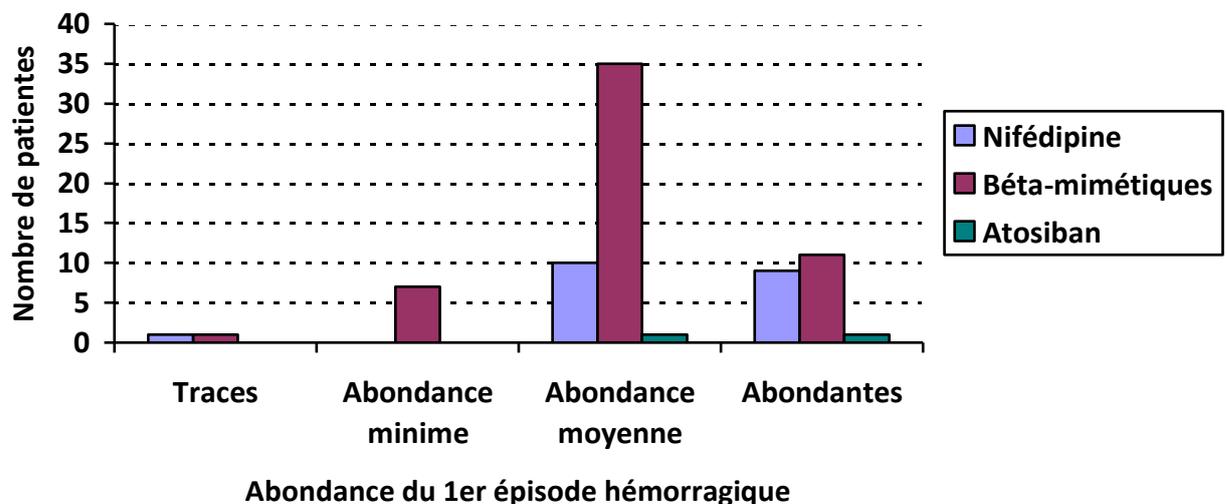


Tableau IV : Traitement reçu selon l'abondance hémorragique du 1^{er} épisode.

Pour les patientes bénéficiant d'une tocolyse par nifédipine seule (n=29) :

- 19 d'entre elles ont été hospitalisées lors du premier épisode hémorragique et ont reçu un traitement tocolytique,
- 4 d'entre elles ont été hospitalisées lors du premier épisode hémorragique mais n'ont pas bénéficié d'une tocolyse immédiatement car leur terme était inférieur à 24 SA,
- 6 n'ont pas été hospitalisées pour ce premier épisode dont 5 pour des hémorragies d'abondance minimale et 1 pour un terme inférieur à 24 SA.

Pour les patientes bénéficiant d'une tocolyse par bêta-mimétiques seuls (n=80) :

- 58 ont été hospitalisées après le premier épisode hémorragique et ont bénéficié d'une tocolyse,
- 10 ont été hospitalisées suite à cet épisode hémorragique mais n'ont pas reçu de tocolyse immédiatement dont 7 pour terme inférieur à 25 SA et 3 pour des hémorragies d'abondance minimale,
- 12 n'ont pas été hospitalisées suite à ce premier épisode hémorragique.

Pour les patientes bénéficiant d'une tocolyse par atosiban seul (n= 6) :

- 4 ont été hospitalisées suite au premier épisode et ont reçu un traitement tocolytique,
- 2 n'ont pas été hospitalisées suite à cette hémorragie dont 1 pour métorrhagies d'abondance minimale et 1 pour terme inférieur à 24 SA.

3.3.2.2 Traitement conservateur au-delà de 48 heures

Il s'agit de la phase d'entretien de la tocolyse.

2 traitements sont analysés : les bêta-mimétiques (Salbumol® et Prepar®), et la nifédipine (Adalate®).

Ces traitements ont été délivrés par voie intra-veineuse, orale ou rectale pour les bêta-mimétiques et par voie orale pour la nifédipine.

Nous avons sélectionné uniquement les patientes dont le délai entre le premier épisode hémorragique et la date d'accouchement est supérieur à 48 heures et avons exclu les patientes accouchant au cours des premières 48 heures.

Les patientes incluses sont celles ayant présenté un ou plusieurs épisodes hémorragiques et ayant bénéficié d'un traitement par bêta-mimétiques seuls (n=73) ou par nifédipine seule (n=29).

	Béata-mimétiques=73	Adalate=29	p
	% (n)	% (n)	
Nombre d'épisodes hémorragiques > 2	43,8% (32)	69% (20)	0,02
Délai 1^{er} épisode/accouchement			
2-7 jours	21,9% (16)	13,8% (4)	NS
> 7 jours	78,1% (57)	86,2% (25)	NS
Délai moyen (en jours)	33 +/- 27 [3-110]	39+/-26 [3-106]	NS
Durée totale d'hospitalisation	24,1+/-21,3 [1-100]	30,1+/-19,6 [3-81]	NS
Anémie maternelle < 10 g/dL			
anténatale	13,6% (10)	6,9% (2)	NS
postnatale	52% (38)	48,3% (14)	NS
Transfusion sanguine			
anténatale	8,2% (6)	0	NS
postnatale	8,2% (6)	3,4% (1)	NS
Age gestationnel à la naissance			
< 28 SA	4,1% (3)	3,4% (1)	NS
28-34 SA	46,6% (34)	44,8% (13)	NS
34-37 SA	30,1% (22)	31% (9)	NS
> 37 SA	19,1% (14)	20,7% (6)	NS
Poids de naissance	2171+/- 747 [680-4180]	2246+/-652 [950-3705]	NS
Corticothérapie	90,4% (66)	100% (29)	NS
Apgar à 5 minutes de vie < 7	n=77 3,8% (3)	n=31 6,4% (2)	NS
pH artériel au cordon < 7,20	9% (7)	16,1% (5)	NS
Gestes en salle de naissance	37,6% (29)	32% (10)	NS
Transfert néonatal	71,4% (55)	74,1% (23)	NS
dont réanimation néonatale	40% (22)	52,1% (12)	NS
Complications néonatales	57,1% (44)	58,1% (18)	NS
dont détresse respiratoire	43,1% (19)	50% (9)	NS
dont anémie néonatale	13,6% (6)	11,1% (2)	NS
dont HIV	4,5% (2)	0	NS
dont décès	3,8% (3)	0	NS

Episodes hémorragiques

Nous avons mis en évidence que les patientes traitées par nifédipine sont significativement plus nombreuses à présenter plus de 2 épisodes hémorragiques.

Nous avons donc voulu savoir quel était le profil des épisodes hémorragiques des patientes pour les 2 traitements.

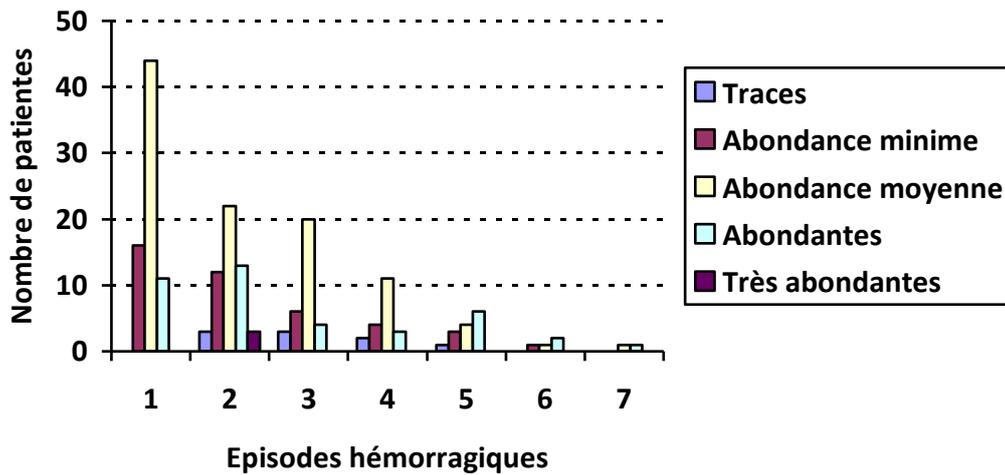


Tableau V : Abondance des épisodes hémorragiques chez les patientes recevant des bêta-mimétiques (Salbumol® et Prepar®)

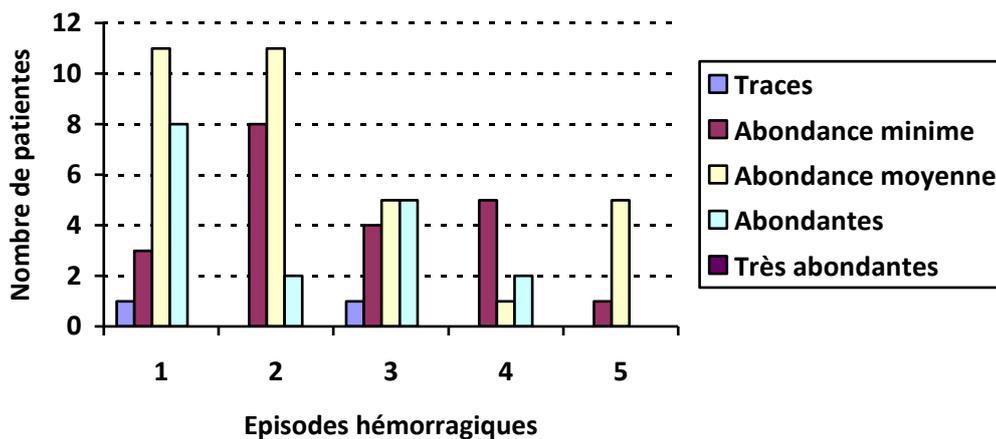


Tableau VI : Abondance des épisodes hémorragiques pour les patientes traitées par nifédipine (Adalate®)

Anémie maternelle et transfusion sanguine

Parmi les patientes traitées par bêta-mimétiques (n=73), 10 d'entre elles ont présenté une anémie anté-natale avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dL dont 3 ont bénéficié d'une transfusion anté-natale.

- Taux d'hémoglobine à 6,4 g/dL- transfusion de 3 CGR puis taux d'hémoglobine à 8,1- pas de transfusion en post-partum
- Taux d'hémoglobine à 9,7 g/dL- transfusion de 3 CGR puis remontée à 11,5- pas de transfusion en post-partum
- Taux d'hémoglobine à 7,8 g/dL- transfusion de 2 CGR puis taux d'hémoglobine à 7,2- pas de transfusion en post-partum

La transfusion sanguine a également été utilisée en anté-natal chez 3 patientes non anémiées dont les taux d'hémoglobine étaient compris entre 10,3 et 11,3 g/dL.

Les patientes traitées par nifédipine n'ont pas bénéficié de transfusion anté-natale.

Concernant la période post-natale, 38 patientes tocolysées par bêta-mimétiques ont présenté une anémie en post-partum. Parmi ces patientes, 5 d'entre elles ont été transfusées.

- Taux d'hémoglobine à 7,2 g/dL suite à une hémorragie de la délivrance et une hystérectomie d'hémostase-transfusion de 7 CGR et de 3 PFC
- Taux d'hémoglobine à 9,3 g/dL-transfusion de 3 CGR- pas de complications de la délivrance
- Taux d'hémoglobine à 5,7 g/dL-transfusion de 3 CGR suite à une hémorragie légère de la délivrance
- Taux d'hémoglobine à 6,3 g/dL- transfusion de 3 CGR-pas d'anémie anté-natale- pas de complications de la délivrance
- Taux d'hémoglobine à 6 g/dL-transfusion de 2 CGR-pas d'anémie anté-natale- pas de complications de la délivrance

Une patiente a bénéficié d'une transfusion en post-partum sans anémie et sans hémorragie de la délivrance (taux d'hémoglobine à 10,3 g/dL).

Concernant les patientes transfusées en post-natal par nifédipine, une patiente a été transfusée de 2 CGR suite à une anémie de 6,0 g/dL après une hémorragie « légère » de la délivrance. Son taux d'hémoglobine anté-natal était de 10,7 g/dL.

Mode d'accouchement

Le taux de césarienne est de 85,3% des patientes traitées par bêta-mimétiques et de 86,2% pour les patientes traitées par nifédipine.

Le tableau suivant montre les autres modes d'accouchement possibles.

Nous n'avons pas fait de différence entre les césariennes programmées et les césariennes en urgence (avant travail ou en cours de travail).

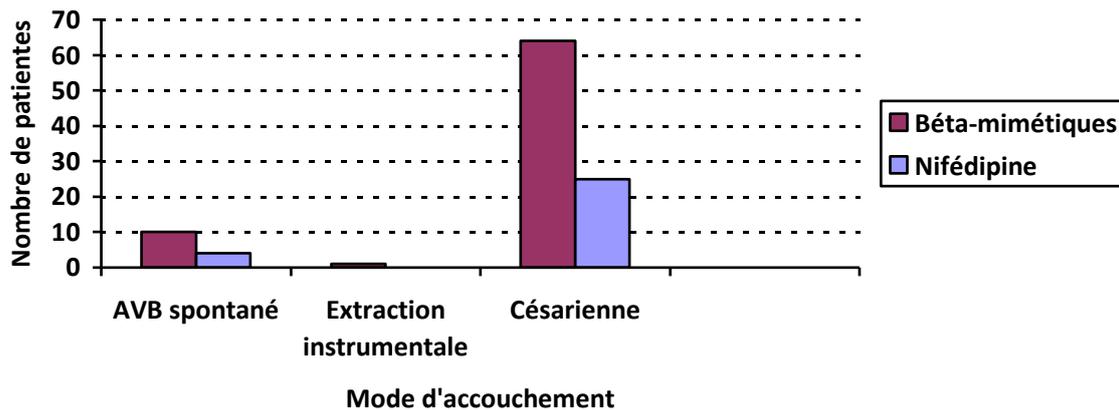


Tableau VII : Mode d'accouchement selon le traitement reçu

Dans notre étude, il n'existe pas de différence significative dans le mode d'accouchement selon le traitement reçu.

Type d'anesthésie

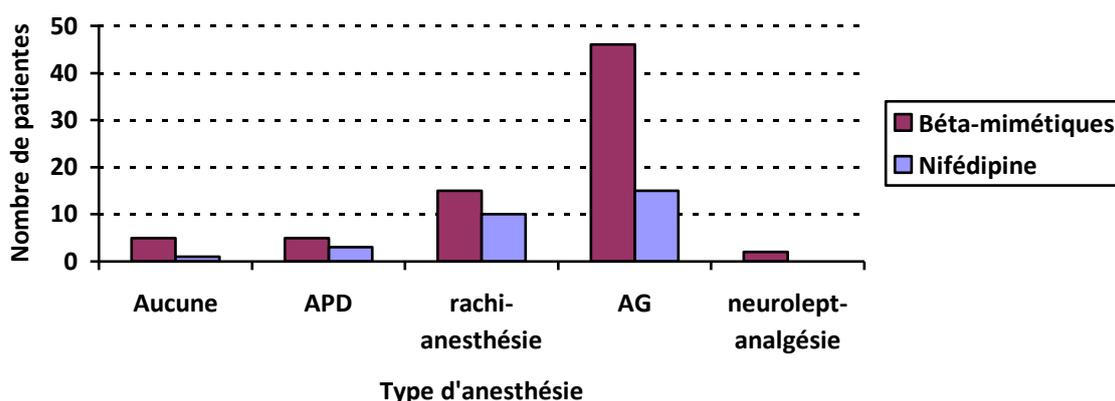


Tableau VIII : Mode d'anesthésie selon le traitement tocolytique

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les types d'anesthésie selon le traitement reçu.

Complications de la délivrance

12,3 % des patientes traitées par béta-mimétiques (n=9) et 20,7% des patientes traitées par nifédipine (n=6) ont présenté des complications de la délivrance. La différence entre les deux n'est pas significative.

Parmi les complications de la délivrance on note :

- 9,3% d'hémorragie de la délivrance pour les béta-mimétiques contre 13,8% pour la nifédipine (différence non significative)
- 3 RU pour les béta-mimétiques et 1 pour la nifédipine
- 3 DA/RU pour les béta-mimétiques
- 6 recours au Nalador® pour les béta-mimétiques et 5 pour la nifédipine
- 2 hystérectomies d'hémostase pour les béta-mimétiques

Tous ces résultats ne montrent pas de différence significative entre les 2 traitements tocolytiques.

Transferts en réanimation

Deux patientes traitées par béta-mimétiques en anté-natal (soit 2,7% des patientes) ont été transférées dans le service de réanimation médicale en post-partum : l'une pour hémorragie sévère de la délivrance et hystérectomie d'hémostase, l'autre pour une hypokaliémie sévère.

Gestes réalisés sur le nouveau-né en salle de naissance

37,6% des nouveau-nés de mère traitées par béta-mimétiques soit 29 enfants ont nécessité des gestes de « réanimation » à la naissance dont 8 ont été intubés et ventilés, 1 a nécessité un massage cardiaque et 1 une injection d'adrénaline.

31% des nouveaux-nés de mères traitées par nifédipine (n=31) soit 10 enfants ont nécessité des gestes de « réanimation » à la naissance dont 1 a nécessité une injection d'adrénaline.

Complications néonatales

Parmi les nouveaux-nés présentant des complications néonatales, tous sont nés avant 37 SA.

En ce qui concerne les enfants dont les mères sont traitées par béta-mimétiques (n=44) : 3 sont nés avant 28 SA (soit 6,8%), 26 sont nés avant 32 SA (soit 59%), 31 sont nés avant 34 SA (soit 70,4%).

Pour les enfants dont les mères sont traitées par nifédipine (n=18) : un est né avant 28 SA soit 5,6%, 5 sont nés avant 32 SA soit 27,8%, 13 sont nés avant 34 SA soit 72,2%.

Décès néonataux

Nous dénombrons 3 enfants décédés après la naissance dont les mères ont toutes été traitées par bêta-mimétiques. Il s'agit de 3 grossesses uniques et spontanées.

Pour le premier enfant décédé, la patiente a présenté un premier épisode hémorragique au terme de 26 SA et 4 jours d'abondance minime puis un second épisode à 28 SA et 3 jours d'abondance moyenne pour lequel elle a été hospitalisée et traitée par salbutamol pendant toute la durée de l'hospitalisation soit 4 jours. Elle a bénéficié d'une cure complète de corticoïdes soit 2 injections. Elle est été césarisée sous anesthésie générale au terme de 29 SA pour reprise des métrorragies. Elle a donné naissance à une fille de 1200g d'Apgar 10/9, de pH artériel 7.34, n'ayant nécessité aucun geste en salle de naissance et transférée dans le service de réanimation néonatale. Les complications ont été d'ordre respiratoire et neurologique. Elle est décédée après 20 jours de vie.

Concernant le second enfant décédé, la patiente a présenté un premier épisode hémorragique au terme de 23 SA puis à 27 SA et 5 jours d'abondance minime pour lequel elle a été hospitalisée et a bénéficié d'un traitement tocolytique par salbutamol pendant 26 jours. Elle a également reçu une cure de corticoïdes complète. Elle a par la suite présenté plusieurs épisodes dont le dernier à 31 SA et 1 jour d'abondance importante nécessitant une césarienne en urgence sous anesthésie générale. L'enfant de sexe masculin pesant 1570g, d'Apgar 5/7, de pH artériel 7,26 a nécessité une ventilation au masque puis a été transféré dans le service de réanimation néonatale. Il est décédé à 13 jours de vie.

En ce qui concerne le troisième enfant décédé, la patiente a présenté un épisode hémorragique unique au terme de 24 SA et 3 jours pour lequel elle a été hospitalisée et bénéficié d'une tocolyse par salbutamol pendant 38 jours et par ritodrine pendant 26 jours. La durée d'hospitalisation totale est de 60 jours. Elle n'a pas reçu de corticoïdes. Elle a été césarisée au terme de 27 SA et 1 jour pour rupture prématurée des membranes, MAP et reprise des métrorragies. Elle a donné naissance à un garçon de 960g d'Apgar 3 puis intubé ventilé transféré immédiatement en réanimation néonatale. Il est décédé à un jour de vie suite à une infection dans le cadre de la prématurité.

3.3.2.3 Effets secondaires et contre-indications

- Lors de notre étude, nous avons relevé un seul effet secondaire majeur lors de l'utilisation de salbutamol ; il s'agit d'un sub-OAP chez une patiente présentant une grossesse unique et sans antécédent cardio-vasculaire particulier. Cette patiente a bénéficié d'un bilan pré-tocolytique qui s'est révélé normal. La patiente a reçu un traitement par salbutamol pendant 2 jours au terme de 31 SA et 2 jours avant la

survenue de l'OAP. Par la suite la patiente n'a pas reçu d'autre traitement tocolytique et la patiente n'a pas nécessité d'hospitalisation en réanimation.

- Une patiente a présenté une contre-indication au salbutamol : elle présentait en effet un souffle cardiaque.

- Parmi les 16 cas de grossesses gémellaires de notre étude, 5 d'entre elles ont reçu un traitement tocolytique par salbutamol dont 1 patiente après 2001, c'est-à dire après la mise sur le marché de la nifédipine, Adalate® et de l'atosiban, Tractocile®. La patiente présentant la grossesse triple a également reçu du salbutamol et ce après 2001. Pour ces 6 patientes, il n'y a pas eu d'effet secondaire majeur.

3.3.2.4 Description des patientes ne bénéficiant pas de tocolyse

Sur un total de 292 patientes, 139 n'ont reçu aucun traitement tocolytique. Nous avons donc cherché à savoir pour quelle raison il n'y avait pas eu de traitement instauré : l'urgence obstétricale, l'âge gestationnel ou pour une autre raison.

Il s'est avéré que parmi ces 139 patientes, 81 d'entre elles ont présenté des épisodes hémorragiques en cours de grossesse soit 58.3%.

Parmi ces patientes, l'une d'elles a présenté plusieurs épisodes hémorragiques entre 22 SA et 32 SA et un jour mais a toujours refusé l'hospitalisation et la tocolyse. Elle a finalement accouché au terme de 35 SA et 5 jours par césarienne réalisée en urgence pour reprise des métrorragies. Elle a donné naissance à un enfant de sexe masculin pesant 2680g, d'Apgar 10/10 et de pH artériel 7,32 transféré en néonatalogie. La patiente a présenté une hémorragie de la délivrance sévère nécessitant une hystérectomie d'hémostase et un transfert en réanimation médicale. Elle a également bénéficié d'une transfusion sanguine de 8 CGR.

Pour les autres patientes, nous avons réalisé un tableau établissant l'âge gestationnel au moment du 1^{er} épisode hémorragique.

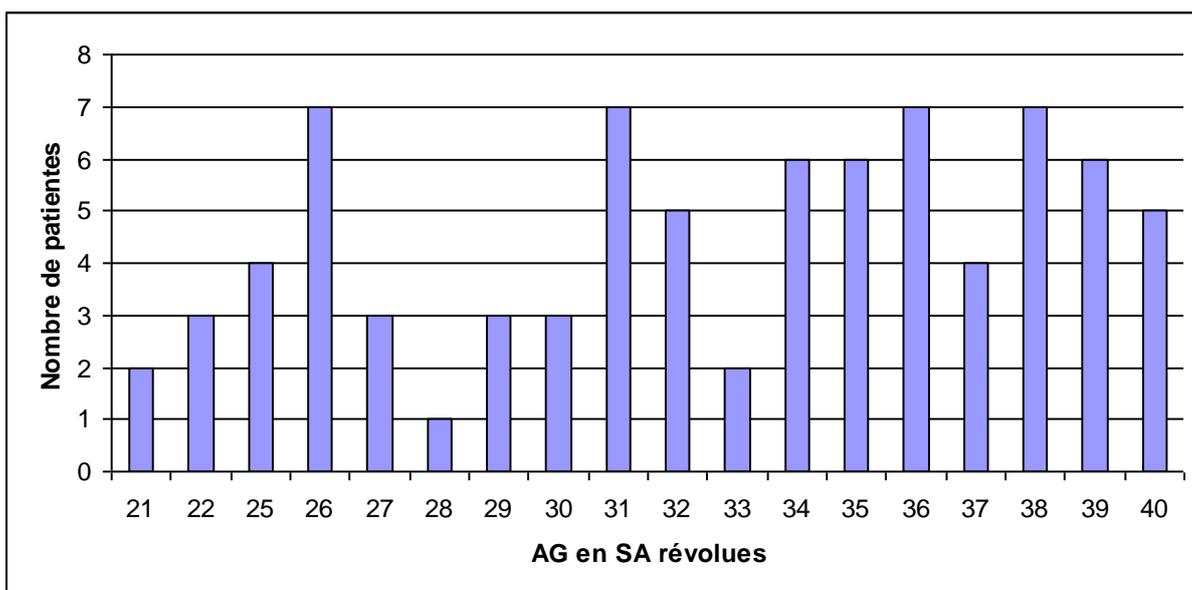


Tableau IX : Age gestationnel (en SA révolues) au moment du 1er épisode hémorragique pour les patientes non traitées

6% des patientes ont présenté un 1^{er} épisode hémorragique avant le terme de 24 SA ce qui peut expliquer l'absence de prise en charge tocolytique.

De plus, 50.6% des patientes non traitées ont présenté un 1^{er} épisode hémorragique au-delà du terme de 34 SA.

En ce qui concerne les patientes dont le terme était inclus entre 24 SA et 34 SA au moment de l'hémorragie soit 43,4% des patientes :

- 25% ont présenté une hémorragie d'abondance minimale et 53% d'abondance moyenne
- 87.8% ont été hospitalisées
- 12.9% d'entre elles ont accouché dans un délai < à 48heures
- 87.1% d'entre elles ont accouché dans un délai > à 7 jours.

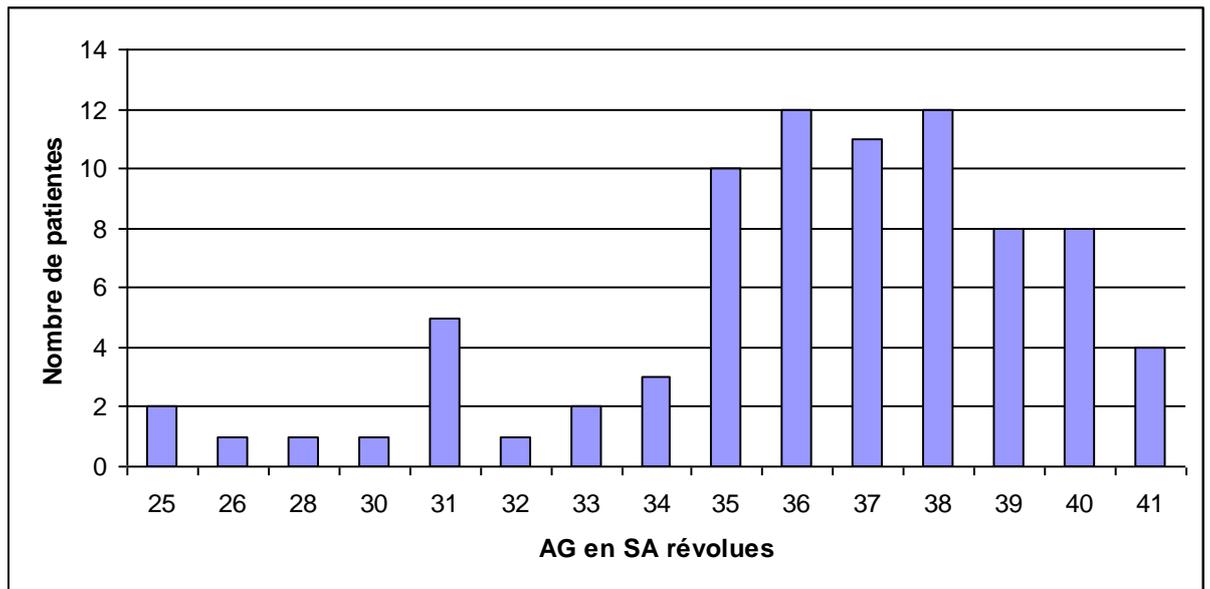


Tableau X : Age gestationnel de naissance (en SA révolues) pour les patientes non traitées.

Au total : 3 enfants sont nés avant 28 SA, 7 sont nés entre 28 SA et 31 SA et 6 jours, 3 sont nés entre 32 SA et 33 SA et 6 jours et 68 sont nés au-delà de 34 SA.

Dans le cadre de notre étude, nous n'avons pas trouvé de critères spécifiques permettant d'expliquer l'absence de traitement des patientes dont les termes étaient situés entre 24 SA et 34 SA.

Même si ces patientes n'ont pas été traitées par tocolytiques, la majorité d'entre elles a été hospitalisée et l'on peut donc déduire qu'une mise au repos plus ou moins stricte a été mise en place. Cette mise au repos a permis de diminuer l'activité utérine et donc le risque de récurrence hémorragique sans recourir à la tocolyse.

3.3.3 Evolution des pratiques selon la période de prescription

3.3.4 Utilisation des différents tocolytiques selon l'année d'accouchement

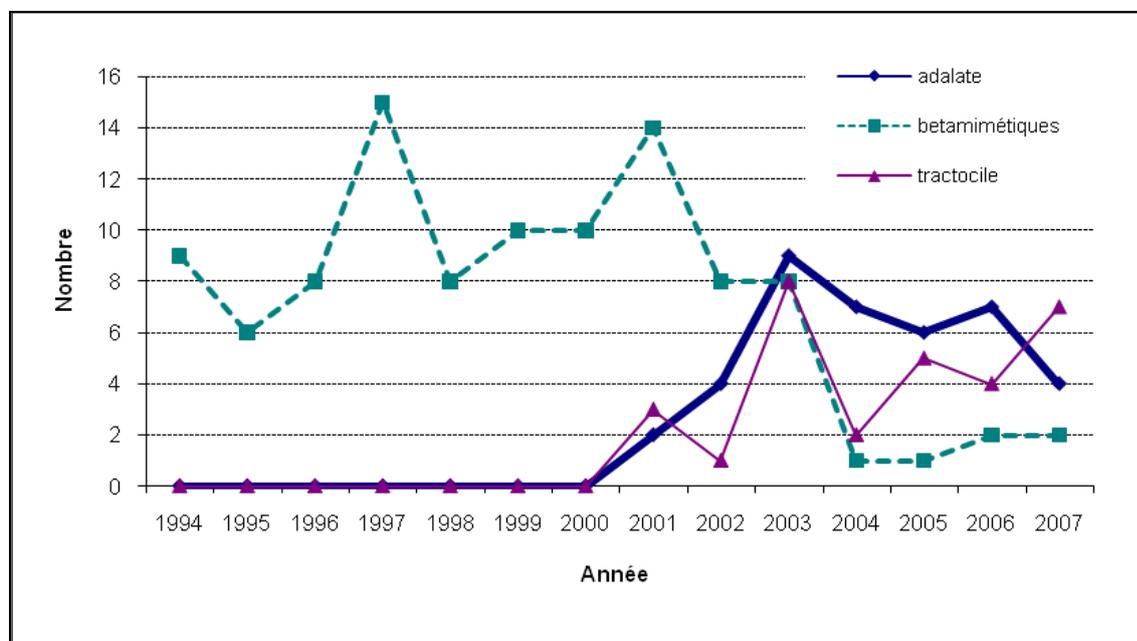


Tableau XI : Evolution du nombre de prescriptions des tocolytiques suivant l'année

Ce tableau nous permet de définir deux périodes distinctes dans l'utilisation des produits tocolytiques. Jusqu'en 2001, les béta-mimétiques étaient les seuls tocolytiques disponibles.

La mise sur le marché en 2001 de l'atosiban et l'utilisation étendue de la nifédipine à l'obstétrique hors AMM ont contribué à diminuer largement le recours aux béta-mimétiques.

On note également que l'utilisation de la nifédipine a augmenté jusqu'en 2003 et connaît une baisse depuis au profit de l'atosiban dont l'utilisation augmente depuis 2004.

3.3.4.1 Description des pratiques avant/après 2001

Les patientes incluses dans l'étude sont celles ayant reçu un traitement tocolytique quel qu'il soit et que la patiente ait reçu un ou plusieurs traitements tocolytiques au cours de son hospitalisation soit 148 patientes. Nous avons exclu de l'étude, les patientes qui ont reçu un traitement tocolytique mais qui n'ont pas présenté d'épisode hémorragique.

Le but est d'évaluer si l'utilisation de nouvelles thérapeutiques met en évidence des différences dans la prise en charge des patientes et dans le devenir du couple mère-enfant.

La répartition a été faite en fonction de l'année d'accouchement : avant ou après le 1^{er} janvier 2001.

	1994-2000=63		2001-2007=85		p
	%	(n)	%	(n)	
Nombre épisodes hémorragiques > 2	57,1%	(36)	43,5%	(37)	NS
Délai 1^{er} épisode/accouchement					
< 2 jours	9,5%	(6)	3,5%	(3)	NS
2-7 jours	20,6%	(13)	12,9%	(11)	NS
> 7 jours	69,8%	(44)	82,3%	(70)	NS
Délai moyen (en jours)	30 +/- 27 [1-110]		34 +/- 26 [1-106]		NS
Anémie maternelle < 10 g/dL					
anténatale	14,2%	(10)	10,5%	(9)	NS
postnatale	49,2%	(31)	56,4%	(48)	NS
Transfusion sanguine					
anténatale	7,9%	(5)	4,7%	(4)	NS
postnatale	11,1%	(7)	7%	(6)	NS
Age gestationnel à la naissance					
< 28 SA	1,5%	(1)	10,5%	(9)	NS
28-34 SA	49,2%	(31)	45,8%	(39)	NS
34-37 SA	33,3%	(21)	27%	(23)	NS
> 37 SA	15,8%	(10)	12,9%	(11)	NS
Poids de naissance	2102+/-701 [720-3610]		2072+/-768 [680-4180]		NS
Apgar à 5 minutes de vie < 7	3%	(2)	9,6%	(9)	NS
pH artériel au cordon < 7,20	8,9%	(6)	11,8%	(11)	NS
Transfert néonatal	74,6%	(50)	73,3%	(71)	NS
dont réanimation néonatale	60%	(30)	49,3%	(35)	NS
Complications néonatales	56,7%	(38)	65,5%	(61)	NS
dont détresse respiratoire	31,5%	(12)	42,6%	(26)	NS
dont anémie néonatale	18,4%	(7)	8,1%	(5)	NS
dont HIV	2,6%	(1)	4,9%	(3)	NS
dont LMPV	0		3,2%	(2)	NS
dont décès	4,4%	(3)	4,3%	(4)	NS

Episodes hémorragiques

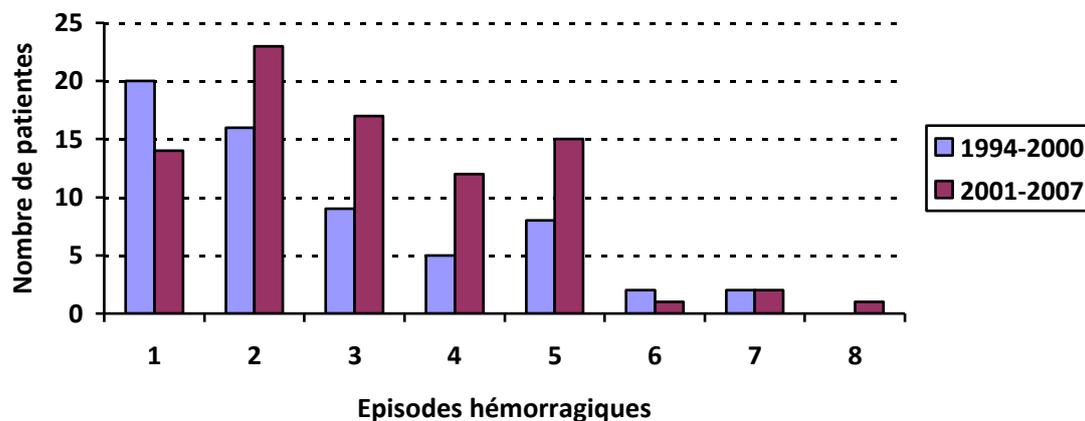


Tableau XII : Récidives des épisodes hémorragiques chez les patientes traitées en fonction de la période

Durée totale d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation est de 21,9 jours pour la période de 1994 à 2001 et de 26,9 jours pour la période de 2001 à 2007.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux périodes.

Mode d'accouchement

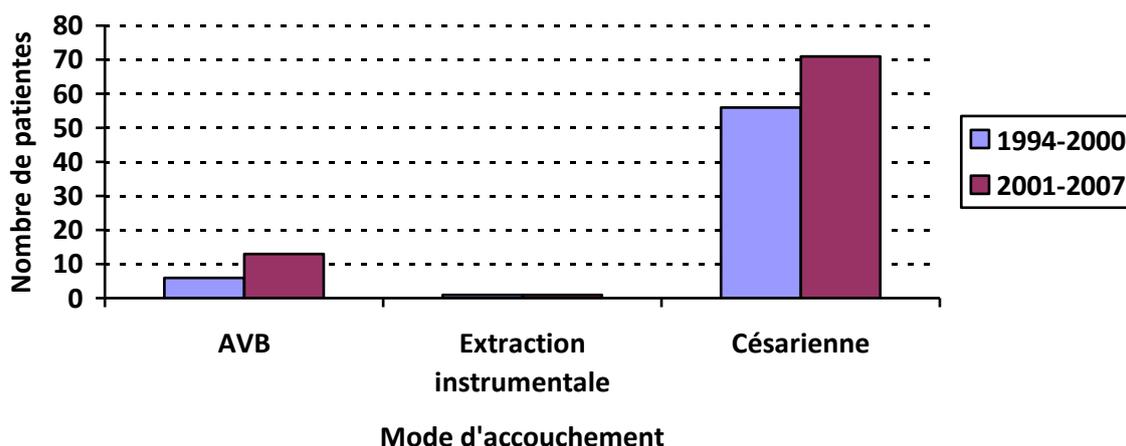


Tableau XIII : Modes d'accouchement selon la période

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux périodes pour le mode d'accouchement.

Types d'anesthésie

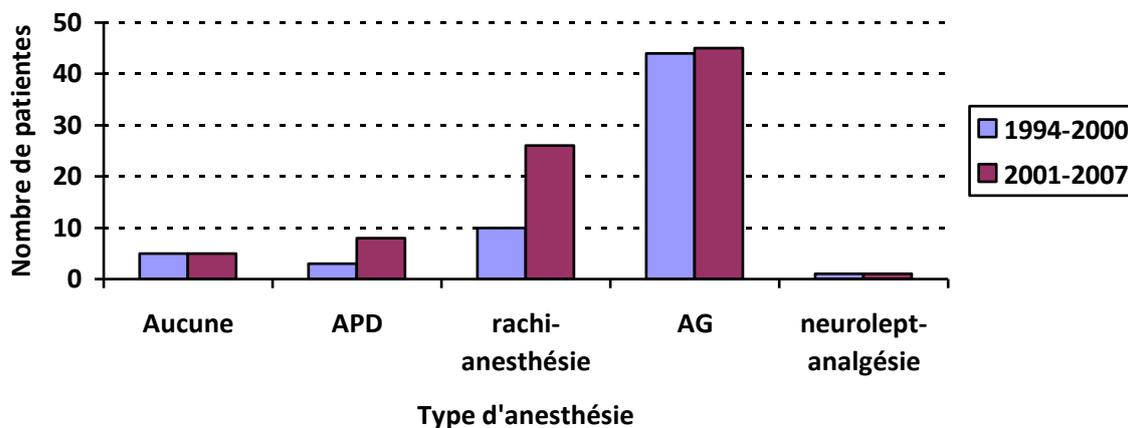


Tableau XIV : Utilisation des différents types d'anesthésie selon la période

Notre étude ne trouve pas de différence significative dans les choix d'anesthésie.

Devenir des nouveaux-nés

Au cours de la première période, 84,2% des naissances ont été prématurées avant 37 SA (n=53) contre 87% au cours de la seconde période (n=74). Il n'existe pas de différence significative entre ces 2 valeurs.

Pour la période de 1994 à 2000, 85,7% des patientes ont reçu des corticoïdes en anté-partum contre 98,8% des patientes pour la période de 2001 à 2007. La différence entre les deux est significative ($p= 0.001$).

Le nombre moyen d'injections était de 3,2 avec un maximum de 9 injections avant 2001 contre 2,9 avec un maximum de 4 injections depuis 2001. La différence entre les 2 n'est pas significative.

A la naissance, 44,7% des enfants nés avant janvier 2001 ont nécessité des gestes en salle de naissance soit 30 enfants dont 9 ont été intubés et ventilés.

Les enfants nés après janvier 2001 ont nécessité des gestes dans 41,9% soit 36 enfants dont 3 ont été intubés et ventilés, un massage cardiaque a été nécessaire pour 2 d'entre eux et on a eu recours à l'adrénaline pour 4 d'entre eux.

Nous avons constaté des décès au cours des 2 périodes.

Au cours de la première période, 3 enfants sont décédés. Ces trois enfants sont nés prématurément aux termes de 27 SA et un jour, de 29 SA et de 31 SA et 2 jours après une césarienne sous anesthésie générale suite à des hémorragies importantes. Ils sont décédés dans les trois premières semaines de vie suite à des complications infectieuses, respiratoires et neurologiques.

Au cours de la seconde période, nous dénombrons 4 décès. Ces enfants sont nés de façon très prématurée à des termes compris entre 24 SA et 5 jours et 26 SA et 5 jours. Un des enfants est né en état de mort apparente, un est décédé en salle de naissance et les 2 autres ont été transférés immédiatement en réanimation néonatale où ils sont décédés suite à des complications multiples respiratoires, métaboliques et neurologiques.

3.3.4.2 Evolution du profil des patientes présentant un placenta praevia

Notre étude se déroulant sur une période de treize ans, nous nous sommes intéressés aux différences qui pouvaient exister au sein de ces deux populations avant et après 2001.

	1994-2000=63	2001-2007=85	p
	% (n)	% (n)	
Age maternel	30,5 +/- 4,8 [22-43]	31,2 +/- 4,8 [18-40]	NS
Gestité	3,4 +/-2,4 [1-13]	2,7 +/- 1,9 [1-16]	0,06
Parité	2,4 +/- 1,5 [1-7]	1,9 +/- 1,1 [1-8]	0,02
Grossesse spontanée	88,9% (56)	80% (68)	NS
Grossesse multiple	6,3% (4)	8,2% (7)	NS
IMC	20,7 +/- 2,8 [15,8-31,6]	21,9 +/- 3,6 [15,7-36,3]	0,02
ATCD césarienne	4,8% (3)	17,6% (15)	0,02
ATCD placenta praevia	0	3,5% (3)	NS
ATCD manœuvres endo-utérines	0	1,2% (1)	NS
Tabac Avant grossesse	47,6% (30)	36,5% (31)	NS
Pendant grossesse	38% (24)	31,4% (22)	NS
ATCD de FCS	31,7% (20)	42,4% (36)	NS
ATCD d' IVG	30,2% (19)	15,3% (13)	0,03

Tableau XV : Evolution du profil des patientes présentant un placenta praevia

4 DISCUSSION

L'attitude thérapeutique actuelle face à un placenta praevia est le traitement conservateur lorsqu'il est possible. Cependant, cette prise en charge dépend de l'évolution symptomatique du placenta praevia et notamment des évènements hémorragiques qui peuvent survenir.

Le traitement conservateur dépend donc de plusieurs facteurs et notamment le degré de prématurité fœtale et l'état général et hémodynamique de la patiente lors d'un épisode hémorragique ou d'une récurrence.

Cette prise en charge comprend souvent la mise en place d'une tocolyse qui nécessite une surveillance accrue de la patiente dans le cadre d'une structure hospitalière adaptée et en présence d'une équipe pluri-disciplinaire (obstétriciens, sages-femmes, anesthésistes, pédiatres, psychologues).

Notre étude a tenté de mettre en évidence les disparités de prise en charge et de les comprendre. D'autre part de montrer les difficultés de mise en place d'un traitement tocolytique adapté à la situation, le plus fiable possible et permettant si possible d'améliorer le pronostic maternel et fœtal.

La survenue d'une hémorragie au cours d'une grossesse compliquée d'un placenta praevia est fréquente et concerne 78,4 % des patientes de notre étude (n=229). Ce taux est comparable à celui trouvé par Love, 80% [3] mais diffère de celui de Choi [54] 42,4% et de Oya qui est de 51,2% [36].

Ces hémorragies anté-partum sont définies comme apparaissant entre 20 SA et le moment de l'accouchement. Sur un total de 148 patientes traitées au sein de notre étude, le premier épisode hémorragique apparaît entre 20 SA et 2 jours et 37 SA avec une moyenne de 28 SA et 1 jour. Dans la littérature ce terme est un peu plus élevé : Towers trouve un terme moyen à 29 SA et 5 jours [48], Droste un terme moyen allant de 28 SA à 29 SA et 6 jours [51].

L'abondance des hémorragies reste difficile à apprécier. En effet, au cours de notre étude, nous constatons que l'abondance des saignements n'est pas toujours reportée dans le dossier ou n'apparaît pas de façon claire et précise. De plus, cette abondance est laissée à l'appréciation de l'examineur seul et ne repose pas sur une donnée objective. Besinger qualifie de minimale, modérée ou sévère l'abondance du saignement qui repose sur une estimation clinique subjective [53].

La survenue d'hémorragies anté-partum est souvent liée à l'activité utérine. Dans notre échantillon (n=292), 148 patientes ont bénéficié d'une tocolyse suite à un épisode hémorragique soit 50,7% de notre population. Towers rapporte un taux plus élevé à 72% [48] et Oya un taux de 42,6% [36].

L'utilisation des tocolytiques permet de prolonger significativement la grossesse après 48 heures et au-delà de 7 jours [26,27,30,32,53]. Sharma [18] note une prolongation significative de la grossesse au-delà de 48 heures pour 93% des patientes traitées contre 50% pour les patientes non traitées. Towers [48] trouve une prolongation de la grossesse de plus de 48 heures pour 72% des patientes tocolysées. Dans notre étude, le taux de prolongation de la grossesse au-delà de 48 heures est de 66,6% pour l'atosiban, 91,2% pour les bêta-mimétiques et 100% pour la nifédipine.

Nous mettons en évidence une différence significative entre la nifédipine et l'atosiban ($p=0,04$). Cela peut s'expliquer par le fait qu'aucune des patientes traitées par nifédipine n'ait accouché dans un délai inférieur à 48 heures contrairement aux patientes traitées par atosiban mais également par le faible effectif des patientes traitées par atosiban ($n=6$) et par le choix préférentiel de l'atosiban lorsque l'activité utérine est importante. Ces données ne sont pas toujours en accord avec celles de la littérature : Kashanian [28] montre une prolongation de plus de 48 heures pour 82,5% des patientes du groupe atosiban contre 75% du groupe nifédipine, la différence n'étant pas différente. Une méta-analyse réalisée en 2003 et comparant indirectement ces deux molécules [26], même si la méthode de cette étude reste critiquable, est plus en faveur d'une efficacité supérieure de la nifédipine.

Nous ne trouvons pas de différence entre les bêta-mimétiques et l'atosiban. Cela est comparable aux données de la littérature. Moutquin [27,32] dans une large étude multicentrique démontre que l'efficacité des deux produits est similaire concernant le taux de prolongations de la grossesse au-delà de 48 heures et dans les 7 jours.

Enfin, nous ne trouvons pas de différence significative entre la nifédipine et les bêta-mimétiques. Les résultats de la littérature sont variables. Van de Water [22] ne trouve pas de différence entre les deux produits concernant leur efficacité tocolytique. Les méta-analyses réalisées après plusieurs essais randomisés de faibles effectifs [23,24,26,29,32] concluent à une prolongation de la durée de gestation au-delà de 48 heures plus fréquente avec la nifédipine ainsi qu'une meilleure tolérance de cette dernière par rapport aux bêta-mimétiques. Cette donnée se vérifie également au sein de notre échantillon. En effet, la seule interruption de traitement constatée fait suite à un OAP chez une patiente traitée par bêta-mimétiques.

La première partie de notre étude a pour objectif d'évaluer ces deux types de tocolytiques et leur effet sur le pronostic maternel et foetal puis néonatal.

La durée moyenne entre le premier épisode hémorragique et l'accouchement n'est pas significativement différente entre les deux traitements. Elle est de 33 jours pour les bêta-mimétiques et de 39 jours pour la nifédipine ce qui est plus élevé sans être significatif. Une méta-analyse comparant les deux traitements a mis en évidence une prolongation de la grossesse significativement plus longue pour les patientes traitées par nifédipine [23]. Dans la littérature, Towers [48] trouve une durée moyenne de 29,3 jours, Sharma [18] note une durée de 25,3 jours. Wing et Paul [47] rapportent

une délai moyen de 38,1 jours, Besinger [53] 39,2 jours ce qui correspond plus aux valeurs de notre étude. Cette différence non significative de délai entre le premier épisode et l'accouchement peut en partie expliquer que les patientes traitées par nifédipine soient plus nombreuses à présenter plus de deux épisodes hémorragiques que celles traitées par béta-mimétiques soit 69% versus 43,8%. Après une étude du profil des saignements, nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les deux traitements. De plus, le nombre moyen d'épisodes hémorragiques est de 2,7 pour les béta-mimétiques et de 3,3 pour la nifédipine, la différence entre les deux n'étant pas significative. Cela est en accord avec la littérature : Wing et Paul [47] note une moyenne de 2,7 épisodes, Droste et Keil [51] 4 épisodes.

Le risque de récurrences reste cependant difficile à évaluer et est lié à l'intensité de l'activité utérine. Plus celle-ci est importante, plus le risque de récurrence augmente. En effet, Besinger [53] rapporte que 56% des patientes ont présenté une récurrence hémorragique. La durée entre le premier épisode hémorragique et la récurrence est de 23 jours en moyenne. Dans notre série, le taux de récurrence est plus important ; 74% pour les béta-mimétiques et 86,2% pour la nifédipine, la différence existe mais n'est pas significative.

La durée totale d'hospitalisation n'est pas significativement différente entre les deux traitements mais on remarque là aussi que la durée est plus importante pour les patientes traitées par nifédipine : 24,1 jours pour les béta-mimétiques et 30,1 jours pour la nifédipine. Ce délai est proche de celui retrouvé par Wing et Paul dans leur étude [47] qui est de 28,6 jours.

Au cours de cette hospitalisation, la survenue d'hémorragies anté-natales et ce d'autant qu'elles sont abondantes, entraînent chez les patientes une anémie plus ou moins sévère dépistée cliniquement et biologiquement. Dans notre population, l'anémie maternelle anté-natale concerne 13,6% des patientes du groupe béta-mimétiques et 6,9% des patientes du groupe nifédipine, la différence n'est pas significative. Dans la littérature les taux sont de 8,6% dans l'étude de Levy et 7,5% dans celle de Lao et Pun [57] concernant la population générale de femmes enceintes. Les données sont donc quelque peu différentes de celles de notre étude.

Cette anémie maternelle secondaire aux hémorragies de placenta praevia peut avoir un retentissement hémodynamique important ce qui oblige à une transfusion sanguine anté-natale et/ou post-natale. Frederiksen [40] identifie plusieurs facteurs de risque de transfusion sanguine dans son étude : l'accouchement par césarienne, une anesthésie générale et le recours à l'hystérectomie pendant la césarienne. Dans son étude, Oya [36] estime que le risque de transfusion sanguine en post partum est multiplié par 2,6 en cas de placenta praevia. Il trouve un taux de transfusion sanguine de 33% parmi les patientes césarisées pour placenta praevia. Rouse [56] estime que le risque relatif de transfusion en cas de placenta praevia est de 15,9 et trouve un taux de 15% de transfusion sanguine après une césarienne. Yamada [55] trouve un taux de 27,6% de transfusion sanguine. Towers [48] trouve quant à lui un

taux de 42% ; 30% des patientes ont été transfusées en anté-natal et 47% en post-natal. Besinger [53] rapporte un taux moins élevé de transfusions sanguines de 7% ainsi que Wing et Paul [47] dont le taux de transfusions est de 14,8%. Au sein de notre population le taux de transfusion sanguine anté/post natale se rapproche plus de ces auteurs : 15,1% pour les béta-mimétiques et 3,4% pour la nifédipine. La différence entre les deux traitements n'est pas significative.

Le niveau d'insertion du placenta, le degré plus ou moins important de prématurité foetale motivent souvent le choix d'un accouchement par césarienne. La césarienne peut aussi être indiquée pour des hémorragies récidivantes. Ainsi dans notre étude, le taux de césarienne est de 86,3% pour les béta-mimétiques et de 86,2% pour la nifédipine sans différence significative. Dans la littérature, les données diffèrent d'une étude à une autre. Love [47] trouve un taux plus élevé de 95,2% pour les patientes présentant des métrorragies sur placenta praevia à l'inverse de Wing et Paul [47] qui notent un taux de 27,1%. Van de Water [22] trouve un taux de 15% pour les patientes traitées par nifédipine et de 21% pour les béta-mimétiques.

L'âge gestationnel au moment de la naissance varie selon les études tout en sachant que le placenta praevia augmente le risque de prématurité [10] : Sharma [18] rapporte un terme moyen de 34 SA et 6 jours, Ananth [10] trouve un terme moyen de 36 SA et 2 jours, Mouer [52] un terme de 34 SA et 4 jours, Frederiksen [40] un terme moyen de 35 SA et 5 jours, 33 SA et 6 jours pour Towers [48]. Notre étude correspond à ces données, l'âge gestationnel moyen à la naissance est de 33 SA et 5 jours pour les béta-mimétiques et de 34 SA et 2 jours pour la nifédipine. Nous constatons une différence entre les deux mais qui n'est pas significative.

La proportion de naissances prématurées avant 37 SA n'est pas significativement différente entre les deux traitements au sein de notre étude : 80,9% pour les béta-mimétiques et 79,3% pour la nifédipine. Cette proportion est cependant beaucoup plus élevée que dans la littérature : Ananth [10,11] note un taux de prématurité allant de 44,4% à 57,8% selon les études. Van der Water [22] trouve un taux de prématurité avec un terme inférieur à 34 SA dans 41% des cas pour la nifédipine et dans 53,4% pour les béta-mimétiques sans différence significative. Dans notre étude, le taux de prématurité avant 34 SA est de 50,6% pour les béta-mimétiques et de 48,2% pour la nifédipine, ce qui est plus proche des études de la littérature.

Le poids moyen à la naissance est également variable selon les études : Van de Water [22] trouve un poids moyen de 2534g pour la nifédipine et de 2281g pour les béta-mimétiques. Bien que proches de ceux de notre échantillon, ils restent plus élevés. Nous trouvons un poids moyen de 2171g pour les béta-mimétiques et 2246 pour la nifédipine sans différence significative en tenant compte des grossesses multiples mais sans tenir compte d'éventuels retards de croissance. En effet, le placenta praevia est un facteur de risque de faible poids de naissance [10,11] et les enfants nés dans un contexte de placenta praevia pèsent en moyenne 210g de moins que les enfants de la population générale. Les autres études rapportent un

poids moyen de 2574g et 2835g pour Love [3,50], 2582g pour Mouer [52], 2413g pour Wing et Paul [47], 2873g pour Ananth [10] et 2633g pour Droste [51]. Besinger [53] trouve un poids moyen de 2520g pour le groupe « tocolyse » et 2124g pour le groupe « non-tocolyse ».

Le score d'Apgar à cinq minutes de vie est primordial car directement corrélé au pronostic néonatal. Un score supérieur ou égal à 7 est en faveur d'un meilleur pronostic qu'un score inférieur à 7 à cinq minutes de vie. Van de Water [22] trouve une différence non significative entre les deux traitements en faveur de la nifédipine. Dans notre échantillon, nous ne trouvons pas de différence significative entre les deux mais les enfants du groupe nifédipine sont plus nombreux à présenter un score d'Apgar inférieur à 7 : 3,8% pour les béta-mimétiques et 6,4% pour la nifédipine. Ces données sont comparables à celles de la littérature : Towers [48] note une proportion de 4% des enfants et Droste [51] rapporte un taux de allant de 5,7% à 10,8% des enfants.

La mesure du pH artériel au cordon permet de mettre en évidence les acidoses lorsque le pH est inférieur à 7,15. Pour un pH compris entre 7,15 et 7,20 on parle de pré-acidose. Le pH artériel inférieur à 7,20 concerne 9% des enfants du groupe béta-mimétiques et 16,1% des enfants du groupe nifédipine sans différence significative. L'étude réalisée par Towers [48] montre une proportion beaucoup plus faible de 4% pour les enfants dont les mères ont bénéficié d'une tocolyse contre 21% pour les enfants dont les mères n'ont pas été tocolysées.

Bien que l'efficacité tocolytique des deux traitements soit comparable [22,23,26], il apparaît que la nifédipine permet de diminuer de façon plus ou moins significative les transferts néonataux en réanimation. Le taux de transfert est diminué pour la nifédipine, 23% par rapport aux béta-mimétiques, 31% pour Van de Water [22]. Tsatsaris [23] rapporte que les transferts en réanimation sont significativement moins fréquents pour la nifédipine. La méta-analyse de Carbonne [24,32] montre une diminution du taux de transfert en réanimation néonatale avec la nifédipine et un risque relatif à 0,65 par rapport aux béta-mimétiques. Love [3] trouve un taux de 41% de transfert en réanimation néonatale, Wing et Paul [47] 51,9%. Cependant, au sein de notre population, le taux de transfert en réanimation néonatale est de 40% pour les béta-mimétiques et de 52,1% pour la nifédipine sans différence significative ce qui ne correspond pas toujours aux données de la littérature.

Les complications néonatales constatées au sein de notre population concernent uniquement des enfants nés prématurément avant le terme de 37 SA. Dans la littérature, les complications les plus fréquentes et liées à la prématurité sont la détresse respiratoire, la maladie des membranes hyalines, les hémorragies intra-ventriculaires et les infections. Van de Water [22] ne montre pas de différence dans les taux de complications néonatales entre les deux traitements. Tsatsaris [23] trouve moins de complications néonatales et notamment de détresses respiratoires lorsque les patientes sont traitées par nifédipine soit 15,9% versus 24,5% pour les béta-

mimétiques. Carbone [24,26,32] est le premier à mettre en évidence une diminution significative des complications et notamment de la maladie des membranes hyalines lors de l'utilisation de la nifédipine par rapport aux bêta-mimétiques avec un risque relatif à 0,57. Pour Wing et Paul [47] le taux de détresses respiratoires est de 26% et celui d'hémorragies intra-ventriculaires est de 11,1%. Pour Mouer [52] ce taux est de 20,4% et le taux d'hémorragies intra-ventriculaires est de 4%. Dans notre population, nous ne trouvons pas de différence entre les deux traitements concernant les complications néonatales. Les enfants du groupe nifédipine présentent plus de détresses respiratoires que ceux du groupe bêta-mimétiques. Cela est paradoxal par rapport au fait que la corticothérapie concerne 100% des enfants du groupe nifédipine et seulement 90,4% des enfants du groupe bêta-mimétiques. Les hémorragies intra-ventriculaires concernent 4% des enfants du groupe bêta-mimétiques ce qui correspond au taux retrouvé par Mouer et inférieur à Wing et Paul. Nous ne constatons aucune hémorragie intra-ventriculaire dans le groupe nifédipine.

La durée d'hospitalisation des nouveaux-nés est de 21,2 jours pour le groupe bêta-mimétiques et de 15,9 jours pour les enfants du groupe nifédipine. Nous mettons en évidence une différence dans la durée du séjour mais qui n'est pas significative. Wing et Paul [47] notent une durée moyenne allant 17,9 à 20,9 jours. Pour Van de Water [22] la durée moyenne est plus courte pour les enfants du groupe nifédipine 9,5 jours que pour ceux du groupe bêta-mimétiques 18,8 jours, ce qui rejoint notre étude.

Les décès que nous constatons touchent uniquement les enfants du groupe bêta-mimétiques et sont au nombre de trois soit 3,8% des enfants. Ce taux est comparable à celui de la littérature comme Towers [48] 3,9% et plus faible que d'autres études : 11,4% pour Salihu [12] et 10,7% pour Ananth.

L'étude de Van de Water [22] compare le devenir à plus long terme sur deux ans pour les deux traitements. Il ne trouve aucune différence entre les deux concernant le devenir des enfants d'un point de vue comportemental et du développement. Une autre étude a évalué le devenir sur le long terme, celle de Houtzager qui n'a pas non plus trouvé de différence entre les enfants exposés à la nifédipine ou aux bêta-mimétiques in utero.

En conclusion, la plupart des études réalisées révèlent une efficacité tocolytique comparable des deux traitements. Cependant, on peut noter que ces études montrent une prolongation de la grossesse plus fréquente avec la nifédipine ainsi qu'une meilleure tolérance. En effet dans une étude multicentrique comparant la nifédipine aux bêta-mimétiques, 6,6% des patientes traitées par bêta-mimétiques ont cessé leur traitement suite aux effets secondaires. D'un point de vue fœtal, Carbone rapporte un effet bénéfique de la nifédipine sur le pronostic néonatal même si Van de Water ne trouve pas de différence à long terme.

Notre étude ne permet pas de conclure en l'efficacité supérieure de l'un ou de l'autre des traitements. En effet, le choix des traitements n'a pas été fait au hasard mais dépend des nombreux critères : les différentes thérapeutiques disponibles, le prescripteur et les habitudes de service, l'existence éventuelle de contre-indications à l'un des traitements mais aussi le coût de la tocolyse ce qui introduit de nombreux biais. Les résultats de notre étude sont cependant en relation avec les résultats trouvés dans les diverses études de la littérature. Nous ne trouvons pas de différence significative entre les deux traitements ce qui peut être rassurant et nous permet de dire que les patientes ont reçu les traitements les plus appropriés selon la situation. L'existence de différences importantes dans notre étude aurait montré que la prise en charge n'était pas la plus adaptée à la patiente. Concernant le pronostic fœtal et néonatal, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux traitements.

Les bêta-mimétiques sont largement utilisés dans de nombreuses structures hospitalières du fait de leur ancienneté d'utilisation et de la preuve de leur efficacité tocolytique.

Deux types de molécules sont désormais disponibles dans l'arsenal thérapeutique : les inhibiteurs calciques : Adalate®, Loxen® et l'atosiban : Tractocile®. Ces deux molécules ont une efficacité tocolytique identiques au bêta-mimétiques mais présentent moins d'effets secondaires maternels et fœtaux.

Le placenta praevia entraîne une augmentation du risque de prématurité. Cette dernière reste la première cause de morbidité et de mortalité néonatales. Les principales évolutions récentes concernent surtout des mesures visant à réduire ces conséquences. En effet, les progrès de la prise en charge pédiatrique sont constants tandis que le taux de prématurité cesse de diminuer depuis ces dernières années [29]. La tocolyse dans le cadre d'un placenta praevia symptomatique garde une place importante dans la prise en charge notamment parce qu'une prolongation de la grossesse même courte permet l'administration de corticoïdes et l'organisation d'un transfert in utero si besoin.

Dans ce contexte, l'évolution des pratiques obstétricales tend à privilégier l'utilisation de tocolytiques qui à efficacité égale ont moins d'effets secondaires que les bêta-mimétiques, sont dépourvus des complications graves et dans la mesure du possible tendent à améliorer le pronostic fœtal et néonatal.

Dans notre étude, l'émergence des inhibiteurs calciques et de l'atosiban en 2001 a considérablement réduit le champ d'utilisation des bêta-mimétiques. Les inhibiteurs calciques ont en effet prouvé que leur utilisation permet d'améliorer le pronostic néonatal et notamment une réduction de la maladie des membranes hyalines et une diminution des transferts en réanimation néonatale [26,29].

L'ensemble des observations rapportées dans la littérature permet de dire que l'atosiban est le tocolytique qui s'accompagne le moins d'effets secondaires et

qu'aucun accident gravissime n'a été décrit à ce jour. De même, on note que l'acharnement tocolytique augmente sensiblement la fréquence des effets secondaires [27].

La seconde partie de notre étude a pour objet une évaluation des éventuels bénéfices apportés par l'apparition de ces deux nouvelles thérapeutiques dans le pronostic maternel et néonatal.

Ces trois tocolytiques ont montré leur efficacité pour prolonger la grossesse au-delà de 2 jours puis de 7 jours. Dans notre population, on ne trouve pas de différence significative entre les deux périodes : la prolongation de la grossesse au-delà de sept jours concerne 69,8% des patientes de la première période et 82,3% de la seconde. Cela correspond aux données de la littérature [18,48].

La durée entre le premier épisode hémorragique et l'accouchement ne montre pas non plus de différence significative entre les deux périodes mais elle est plus longue depuis 2001.

L'activité de plus en plus étendue des sages-femmes libérales et dans le contexte économique de la santé actuel, il est licite de penser que la durée d'hospitalisation totale soit diminuée. De plus, plusieurs études ont évalué les bénéfices d'une hospitalisation à long terme par rapport au suivi à domicile. Wing et Paul [47] montrent que le temps d'hospitalisation pour les patientes suivies à domicile est significativement diminué par rapport à celles hospitalisées à long terme pour un délai de prolongation de la gestation identique. De plus, cette étude ne met pas en évidence de différence dans le pronostic néonatal. Droste et Keil [51] montrent que le temps d'hospitalisation des femmes suivies à domicile est significativement plus court et le coût de l'hospitalisation est largement diminué pour la mère et pour le couple mère-enfant sans modification du devenir néonatal. De plus, le suivi à domicile permet de diminuer de 50% le nombre de patientes hospitalisées. Mouer [52] quant à lui trouve une différence non significative dans le devenir des enfants lorsque les mères ont été suivies à domicile. Cependant, le choix d'une hospitalisation ou non n'est pas très clair dans cette étude et prend en compte surtout la distance entre le domicile de la patiente et l'hôpital.

Il apparaît donc que le suivi à domicile des patientes lorsque celles-ci sont correctement suivies et informées est tout à fait réalisable et n'entraîne pas de risque supplémentaire pour le pronostic maternel et néonatal. Pourtant, au sein de notre étude, nous ne trouvons pas de différence dans la durée totale d'hospitalisation des patientes. Cela peut s'expliquer par le fait que le risque de récurrences hémorragiques est imprévisible et qu'il faut au moins une semaine sans métrorragies pour envisager un retour à domicile. Toutefois nous constatons que le premier épisode hémorragique survient au terme moyen de 29 SA pour la première période et de 27 SA et 5 jours pour la seconde avec une différence significative. La récurrence hémorragique survient au terme moyen de 30 SA et 6 jours pour la première période et de 29 SA et 4 jours pour la seconde. Cela correspond à un délai de deux

semaines pour la récurrence. Cela peut s'expliquer par le fait que l'équipe obstétricale préfère prolonger l'hospitalisation des patientes afin d'agir plus rapidement en cas de complications ou considère dès lors que la patiente a présenté au moins deux épisodes hémorragiques, que l'hospitalisation est préférable.

L'âge gestationnel moyen au moment de la naissance n'est pas différent significativement entre les deux périodes. Ainsi le taux de prématurité avant 37 SA est constant 84,2% puis 87,1% ce qui correspond aux données de la littérature. Cependant on note que le recours à la corticothérapie en anté-natal est significativement augmenté depuis 2001 alors que le nombre total d'injections a diminué. Cela va dans le sens des recommandations du Réseau Sécurité Naissance qui recommandent de ne pas dépasser deux cures [33].

Le poids de naissance moyen n'est pas significativement différent entre les deux populations et correspond aux données de la littérature [10,47,51,52,53]. Cependant on constate que le poids de naissance moyen est plus faible depuis 2001 : cela peut s'expliquer par le fait que la proportion de naissances avant 28 SA est plus importante même si non significative, 10,5% depuis 2001 contre 1,5% avant. Le taux de transfert néonatal est identique pour les deux populations mais le taux de transfert en réanimation néonatale est abaissé depuis 2001 sans être significatif. Cela va dans le sens de l'étude de Carbonne qui note une diminution des transferts en réanimation néonatale avec les inhibiteurs calciques [26,29]. Les complications néonatales retrouvées ne sont pas différentes d'une période à l'autre mais plus élevées depuis 2001 : 56,7% puis 65,5% ce qui peut une fois encore s'expliquer par un taux de prématurité extrême plus important depuis 2001. Cela est corrélé à certaines études et notamment Husslein [41] comparant l'atosiban aux autres tocolytiques et qui rapporte un effet supérieur de l'atosiban sur le pronostic maternel et fœtal mais pas néonatal. Malgré le fait que la corticothérapie ait été plus utilisée depuis 2001, le taux de détresse respiratoire reste la complication la plus fréquente et dont le taux augmente depuis 2001 : 28,2% contre 17,9% avant 2001. Cela ne correspond pas aux données de la littérature : Tan [30] en comparant l'efficacité de plusieurs tocolytiques, trouve que le taux de détresse respiratoire est de 24% avec la nifédipine et 39,7% avec les bêta-mimétiques. Van de Water [22] trouve un taux de 6% avec la nifédipine et 7% avec les bêta-mimétiques. Husslein [41] rapporte un taux de détresse respiratoire de 13,8% avec l'atosiban et 17,4% avec les autres tocolytiques. Wing et Paul [47] trouve un taux de détresse respiratoire de 26%. Peut-on expliquer cette différence par le fait que notre étude ait été réalisée dans le cadre d'une maternité de niveau III qui accueille donc des patientes avec des pathologies importantes et dont le taux de prématurité est plus important que pour d'autres structures ?

Les décès néonataux au sein de notre population n'évoluent pas depuis 2001. Le taux est comparable à celui retrouvé dans l'étude de Towers [48] qui rapporte un taux de 4%.

En conclusion, les tocolytiques actuellement utilisés en première intention sont les bêta-mimétiques, les inhibiteurs calciques et l'atosiban. A efficacité égale, la plupart des études réalisées montre une amélioration du pronostic maternel et fœtal des deux derniers. De plus, la rareté des effets secondaires constatés pour la nifédipine et l'atosiban doivent les faire préférer dans des situations à risques cardio-vasculaires ou dans le cadre de grossesse multiples. Cependant, lorsqu'il n'existe pas de contre-indication cardio-vasculaire, après une auscultation cardiaque minutieuse et si le bilan pré-tocolytique le permet, il n'existe aucune contre-indication formelle aux bêta-mimétiques qui continuent de trouver toute leur place dans la tocolyse dans le cadre de grossesses uniques.

Notre étude ne met pas en évidence de bénéfice significatif des nouvelles thérapeutiques. Cependant, notre étude reste biaisée par le choix du traitement qui n'a pas été fait au hasard mais bien en fonction du prescripteur, des contre-indications éventuelles, des tocolytiques disponibles et d'un éventuel coût. En effet, il est indéniable que l'atosiban a un coût très élevé ce qui en limite l'utilisation quotidienne dans les services comme nous le retrouvons dans notre étude avec un effectif très faible de patientes soit 34% des patientes traitées depuis 2001. Malgré cela, aucune étude n'évalue le gain généré par l'absence de séjour en réanimation pour œdème du poumon pour les jeunes femmes traitées par bêta-mimétiques [27]. Nous ne disposons pas d'assez de recul dans l'utilisation et la pratique des inhibiteurs calciques et de l'atosiban pour le moment pour les comparer réellement aux bêta-mimétiques quant aux effets secondaires maternels et néonataux.

De plus, notre étude ne met pas en évidence de différence car il existe une très grande hétérogénéité au sein des populations. En effet, l'expansion de l'AMP entraîne une augmentation des grossesses multiples qui présentent un double risque de placenta praevia. Ces grossesses multiples sont donc plus à risque de prématurité et de complications à la naissance : augmentation non significative dans notre population des pH artériels < 7,20 et augmentation non significative des scores d'Apgar <7 à cinq minutes de vie.

Notre étude se déroulant sur une période de treize ans, nous avons étudié l'évolution du profil des patientes présentant un placenta praevia.

Nous constatons que la gestité et la parité des femmes a diminué au cours de ces deux périodes (mais seule la parité a diminué de manière significative).

Cela ne correspond pas aux données de la littérature puisque les facteurs de risque du placenta praevia sont une gestité et une parité élevée. Dans notre étude 23,6% des femmes sont primigestes (n=35) et plus de 36,4% sont primipares (n=54).

Les femmes ont un IMC plus élevé depuis 2001, ce qui semble corrélé avec les données de la population générale actuelle.

Les antécédents de césarienne sont significativement plus importants depuis 2001. Cette donnée est également en accord avec la population générale en France. En effet, on sait que le taux moyen de césarienne en France est de 20,2 en 2003 mais que ce taux tend à augmenter. On sait par ailleurs que les antécédents de césarienne sont un facteur de risque de placenta praevia et notamment de placenta accreta.

Les antécédents d'IVG dans notre population sont significativement diminués dans la seconde période. Cette donnée n'est pas forcément corrélée aux données de la population générale car on sait que le nombre d'IVG reste constant depuis la légalisation des IVG en 1975.

Le tabagisme au cours de la grossesse, qui est un facteur de risque de placenta praevia ne diminue pas malgré les campagnes d'informations et les aides au sevrage qui sont de plus en plus répandues.

Pour les autres données, les populations ne présentent pas de différence significative.

5 RÔLE DE LA SAGE-FEMME

La sage-femme accompagne les femmes enceintes tout au long de leur grossesse, depuis l'établissement du diagnostic jusqu'à l'accouchement. Elle a à la fois un rôle médical et psychologique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la sage-femme comme :

« Une personne qui a suivi un programme de formation reconnu dans son pays, a réussi avec succès les études afférentes et a acquis les qualifications nécessaires pour être reconnue ou licenciée en tant que sage-femme. Elle doit être en mesure de donner la supervision, les soins et les conseils à la femme enceinte, en travail et en période post-partum, d'aider lors d'accouchement sous sa responsabilité et prodiguer des soins aux nouveau-nés et aux nourrissons. Ses soins incluent des mesures préventives, le dépistage des conditions anormales chez la mère et l'enfant, le recours à l'assistance médicale en cas de besoin et l'exécution de certaines mesures d'urgence en l'absence d'un médecin. Elle joue un rôle important en éducation sanitaire, non seulement pour les patientes, mais pour la famille et la préparation au rôle de parents et doit s'étendre dans certaines sphères de la gynécologie, de la planification familiale et des soins à donner à l'enfant. La sage-femme peut pratiquer en milieu hospitalier, en clinique, à domicile ou en tout autre endroit où sa présence est requise. »

La sage-femme trouve donc toute sa place tant dans le diagnostic de placenta praevia (au cours d'une échographie ou suspecté lors d'une consultation pour métrorragies) que dans le suivi de la grossesse.

Après confirmation de l'existence d'un placenta praevia lors de l'échographie, la sage-femme a un rôle tout aussi important de surveillance de la patiente et du fœtus lors de l'hospitalisation et plus tard lors du retour à domicile de la femme.

Elle fait le relais entre le couple et l'équipe obstétricale : elle est à même d'expliquer à la patiente le déroulement de cette grossesse « à risques » et les éventuelles complications dues au placenta praevia ainsi que les modalités d'accouchement.

C'est donc la sage-femme qui participe activement à l'accompagnement médical mais également au soutien psychologique des femmes hospitalisées ou nécessitant une surveillance accrue à domicile.

En salle de naissances puis en suites de couches, la sage-femme a également un rôle important dans le dépistage de la pathologie et des complications hémorragiques, infectieuses et thrombo-emboliques pouvant faire suite au placenta praevia. C'est à elle d'en référer au médecin et en collaboration avec lui d'établir les conduites à tenir les plus adaptées à la situation.

CONCLUSION

La prise en charge actuelle des grossesses compliquées d'un placenta praevia symptomatique fait souvent intervenir la mise en place d'une tocolyse.

Les trois classes thérapeutiques utilisées de première intention sont les bêta-mimétiques, les inhibiteurs calciques et l'atosiban.

L'utilisation des différents tocolytiques a évolué au fil du temps. Le choix thérapeutique repose sur l'existence de contre-indications et se trouve actuellement plus guidé par un choix économique (différence de prix atosiban/inhibiteurs calciques) que par un étayage scientifique sur l'efficacité comparée des produits.

Notre étude n'a pas eu pour but de comparer l'efficacité des différents traitements mais bien d'observer les conséquences du choix de tel ou tel traitement. Les observations réalisées au cours de cette étude nous montrent que très peu de patientes ont reçu un traitement tocolytique unique mais plutôt une « bithérapie » voire une « trithérapie ». Cela nous montre que le choix d'un traitement n'est pas figé dans le temps mais doit sans cesse être adapté à la situation. De plus, l'apparition de nouvelles thérapeutiques ne fait pas ressortir de façon évidente une amélioration du pronostic maternel et néonatal. Nous avons également remarqué que la tocolyse n'est pas systématique dans le cadre d'un placenta praevia. En effet, 54,7% des patientes présentant des hémorragies anté-partum n'ont pas nécessité de tocolyse. Cela met en évidence d'une part que la mise au repos de la patiente est primordial dans la prise en charge et d'autre part que la tocolyse ne doit pas être une attitude systématique face au placenta praevia.

C'est donc à l'équipe obstétricale de prendre en compte ces différents éléments afin de définir la conduite à tenir la plus adaptée à la patiente tout en informant le couple des différents aspects d'une prise en charge globale : hospitalisation, tocolyse, corticothérapie, traitement éventuel de l'anémie maternelle, suivi à domicile, risques de complications et de prématurité, modalités d'accouchement

ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'étude

1-Données générales sur la mère

- Age
- Poids, taille, IMC
- Tabagisme avant/pendant la grossesse, consommation de drogues

2-Antécédents gynécologiques

- Malformations utérines
- Fibromes sous-muqueux
- Myomectomie
- Cures de synéchies, lésions endométriales

3-Antécédents obstétricaux

- Gestité, parité
- Antécédents d'avortements : IVG, FCS, GEU
- Antécédents de césarienne
- Antécédents de placenta praevia
- Antécédents de manœuvres endo-utérines

4-Déroulement de la grossesse

- Grossesse spontanée ou obtenue après une AMP
- Date du début de grossesse
- Grossesse simple ou multiple
- Variété de placenta praevia : central, marginal ou latéral
- Hémorragies anté-partum ou non

5-Prise en charge du placenta praevia symptomatique

- Age gestationnel au premier épisode hémorragique
- Transfert in utéro ou non

- Nombres d'épisodes hémorragiques au cours de la grossesse
- Nombre d'hospitalisations et durée totale d'hospitalisation
- Durée totale entre le premier épisode hémorragique et l'accouchement
- Utilisation de tocolytiques et durée du traitement
- Corticothérapie et nombre d'injections
- Transfusion antépartum et nombre de CGR

6-Accouchement

- Age gestationnel à la naissance
- Mode d'entrée en travail
- Type d'anesthésie
- Mode de naissance
- Hémorragie de la délivrance et traitement reçu

7-Post-partum

- Transfusion post-partum
- Transfert de la mère en réanimation
- Durée du séjour en suites de couches
- Complications du post-partum
- Taux d'hémoglobine avant/après accouchement

8-Données sur l'enfant

- Poids de naissance
- Apgar à 1 et 5 minutes de vie
- pH artériel et veineux
- Gestes pratiqués sur l'enfant en salle de naissance
- Transfert de l'enfant et lieu de transfert
- Durée d'hospitalisation et complications pendant le séjour

Annexe 2 : Protocole de prise en charge d'un placenta praevia hémorragique au CHU de Nantes

Placenta praevia ayant saigné = Hospitalisation

1. Surveillance clinique

- Analyse du dossier avec sérologies et groupes Rhésus
- Métrorragies
- TA, pouls
- Examen sous spéculum (TV proscrit avant échographie endo-vaginale)

2. Explorations complémentaires

- Echographie doppler abdominale et endo-vaginale permettant le diagnostic de placenta praevia et le classant en marginal, latéral ou recouvrant et échographie fœtale (croissance et vitalité) !!! si placenta praevia et utérus cicatriciel => risque de placenta accreta =>échographie +++
- En urgence : groupe sanguin et rhésus, RAI, NFS, plaquettes, bilan de coagulation, ionogramme sanguin, test de Kleihauer
- ERCF 1 fois / jour
- Discuter de la réalisation d'une IRM en cas de saignements répétés

3. Stratégie thérapeutique

- Voie veineuse +++
- Naissance immédiate en cas de
 - Hémorragie massive ou persistante
 - Femme en travail après 36 SA
 - Souffrance fœtale aigue
- Voie d'accouchement
 - Césarienne : risque hémorragique de la délivrance +++

Si placenta recouvrant ou marginal

Présentation non céphalique

Procidence du cordon

Vaisseaux praevia

Placenta praevia non recouvrant hémorragique malgré la RPM

- Accouchement voie basse

Rupture artificielle des membranes en cas de métrorragies et placenta latéral

Délivrance dirigée systématique et délivrance artificielle facile

- Traitement conservateur
 - Maturation pulmonaire si terme inférieur à 34 SA
 - Repos non strict
 - Tocolyse par Adalate® ou Tractocile®
 - Rhophylac® si femme de rhésus négatif
 - Supplémentation en fer et vitamine D
 - Envisager un retour à domicile avec repos après au moins 8 jours consécutifs sans métrorragies
- Césarienne à programmer à 37 SA en cas de placenta praevia recouvrant ou inférieur à 2 cm de l'orifice interne du col.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- BOOG G. Placenta praevia. Encyclopédie médico-chirurgicale, Obstétrique 5-069-A-10,1996,21p
- 2-HUNG TH, HSIEH CC, HSU JJ, LO LM, CHIU TH, HSIEH TT. Risk factors for placental abruption in an Asian population. *Reprod Sci.* 2007;14 : 59-65.
- 3-LOVE CD, FERNANDO KJ, SARGENT L, HUGHES RG. Major placenta praevia should not preclude out-patient management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 117 : 24-9.
- 4-HARRINGTON D., BLACK R.S. Massive or recurrent antepartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005 ; 15 : 267-71
- 5- NGEH N, BHIDE A. Antepartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 ; 16 : 79-83
- 6- ANANTH CV, SMULIAN JC, VINTZILEOS AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 ; 177 : 1071-8.
- 7-YANG Q, WEN SW, OPPENHEIMER L, CHEN XK, BLACK D, GAO J, WALKER MC. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. *BJOG.* 2007 ; 114 : 609-13.
- 8-TO WW, LEUNG WC. Placenta previa and previous cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995 ; 51 : 25-31
- 9- BOOG G, MERVIEL P. Placenta accreta. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Obstétrique 2003 : 5-069-A-30
- 10-ANANTH CV, DEMISSIE K, SMULIAN JC, VINTZILEOS AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2001 ; 98 : 299-306.
- 11- ANANTH CV, SMULIAN JC, VINTZILEOS AM. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 1299-304.
- 12- SALIHU HM, LI Q, ROUSE DJ, ALEXANDER GR. Placenta previa: neonatal death after live births in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 ; 188 : 1305-9.

- 13- MOREL O, GAYAT E, MALARTIC C. Hémorragies graves au cours de la grossesse et du post partum. Choc hémorragique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Obstétrique 1998 : 5-082-A-10
- 14- REYAL F, DEFFARGES J, LUTON D. Hémorragie grave du post partum : Etude descriptive à la maternité de l'hôpital R. Debré. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 358-36
- 15-YAEGASHI N, CHIBA-SEKII A, OKAMURA K. Emergency postpartum hysterectomy in women with placenta previa and prior cesarean section. Int J Gynaecol Obstet. 2000 ; 68 : 49-52.
- 16- OPPENHEIMER L. Diagnosis and management of placenta praevia. J Obstet Gynaecol Can 2007 ; 29 : 261-73
- 17-LENG J-J, HOCKÉ C, FILET J-P. Inhibition de la contraction utérine. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Obstétrique 1996 : 5-049-Q-20
- 18- SHARMA A., SURI V., GUPTA I. Tocolytic therapy in conservative management of symptomatic placenta previa. Int J Gynaecol Obstet. 2004 ;84 : 109-13.
- 19-BHIDE A, THILAGANATHAN B. Recent advances in the management of placenta previa. Curr Opin Obstet Gynecol. 2004 ; 16 :447-51.
- 20- D'ERCOLE C, BRETTELLE F, SHOJAI R, DESBRIERE R, BOUBLI L. Tocolyse : Indications et contre-indications, Quand commencer ? Quand arrêter ? J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 5S84-5S95
- 21-CARBILLON L. Tocolyse dans les situations particulières. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : S45-50
- 22-VAN DE WATER M, KESSEL ET, DE KLEINE MJ, OEI SG. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87 : 340-5.
- 23- LAMONT R, VAN EYCK J. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2002 ; 99 : 518-20
- 24- CARBONNE B., TSATSARIS V. Tocolyse par les inhibiteurs calciques. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ; 30 : 246-51
- 25- ROZENBERG P. La tocolyse . Utilisation des B-mimétiques dans la menace d'accouchement prématuré : Revue critique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ; 30 : 221-230
- 26-TSATSARIS V, GOFFINET F, CARBONNE B, ABITAYEH G, CABROL D. Tocolyse de première intention par la nifédipine. Gynecol Obstet Fertil. 2005 ; 33 : 263-5.

- 27-GONDRY J. Tocolyse de première intention par Atosiban. Gynecol Obstet Fertil 2005 ; 33 : 260-62
- 28- KASHANIAN M., AKBARIAN AR. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. Int J Gynecol Obstet 2005 ; 91 : 10-4
- 29- CARBONNE B., TSATSARIS V. Quels tocolytiques utiliser en 2001? J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ; 30 (suppl. n° 1) : 89-93
- 30- TAN T C., DEVANDRA K., TAN L K., TAN H K. Tocolytic treatment for the management of preterm labour : a systematic review. Singapore Med J 2006 ; 47 : 362-66
- 31-LYNDRUP J, LAMONT RF. The choice of a tocolytic for the treatment of preterm labor: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. Expert Opin Investig Drugs. 2007 ;16 : 843-53.
- 32- CARBONNE B., TSATSARIS V. Menace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utiliser ? J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 5S96-5S104
- 33- DOGNON L.,BIQUARD F.,LYS D.,BAGORY G.. Transfert maternel et menace d'accouchement prématuré (version 10/01/2007). Réseau sécurité naissance-Naître ensemble-Pays de la Loire
- 34- CNGOF 2002. Recommandations pour la pratique clinique : la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes . J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ;31 : 5S7-2S1128
- 35-AL-OMARI WR, AL-SHAMMAA HB, AL-TIKRITI EM, AHMED KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 ;128 : 129-34.
- 36- ATUKO O., AKIHITO N. Risk Factors for peripartum blood transfusion in women with placenta praevia : a retrospective analysis. J Nippon Med Sch 2008 ; 75 : 146-51
- 37- PARCH N, HUSAINI S.W.U, RUSSEL I.F. Caesarean section for placenta praevia : a retrospective study of anaesthetic management. Br J Anaesth 2000, 84 : 725-30
- 38-HONG JY, JEE YS, YOON HJ, KIM SM. Comparaison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta praevia totalis: maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. Int J Obstet Anesth. 2003 ; 12 : 12-6.
- 39- BRACE V, KERNAGHAN D, PENNEY G, Learning from adverse clinical outcomes : major obstetrical heamorrhage in Scotland , 2003-05. BJOG 2007 ; 114 : 1388-96

- 40- FREDERIKSEN MC, GLASSENBERG R , STIKA CS, Placenta praevia : A 22-year analysis. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1432-7
- 41- HUSSLEIN P, CABERO-RIOURA L, DUDENHAUSEN JW. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. J Perinat Med 2007 ; 35 : 305-313
- 42- NASSAR AH, SAKHEL K, MAAROUF H, NAASSAN GR, USTA IM. Averse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 : 1099-1103
- 43- GRIMES DA, NANDA K. Magnesium sulfate tocolysis : time to quit. J Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 986-89
- 44- COBO E, CONDE-AGUDELO A, DELGADO J, CANAVAL H, CONGOTE A. Cervical cerclage : an alternative for the management of placenta praevia ? Am J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 122-125
- 45- JASWAL A, MANAKTALA U, SHARMA JB. Cervical cerclage in expectant management of placenta praevia. Int J Gynaecol Obstet 2006 ; 93 : 51-52
- 46- McLAUGHLIN KJ, CROTHER CA, VIGNSWARAN P, HANCOCK E, WILLSON. Who remains undelivered more than seven days after a single course of prenatal corticosteroids and gives birth at less than 34 weeks ? Aust N Z J Obstet Gynaecol 2002 ; 42 : 3543-357
- 47- WING DA, PAUL RH, MILLAR LK. Management of the symptomatic placenta praevia : a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 806-11
- 48- TOWERS CV, PIRCON RA, HEPPARD M. Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding ? Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1572-78
- 49- VORA M, GRUSLIN A. Erythropoietin in Obstetrics. Obstet Gynecol Surv 1998 ; 53 : 500-08
- 50- LOVE CD, WALLACE EM. Pregnancies complicated by placenta praevia : what is appropriate management ? Br J Obstet Gynaecol 1996 ; 103 : 864-67
- 51- DROSTE S, KEIL K. Expectant management of placenta praevia : Cost-benefit analysis of outpatient treatment. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 1254-57
- 52- MOUER JR. Placenta praevia : antepartum conservative management, inpatient versus outpatient. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 1683-86
- 53- BESINGER RE, MONIAK CW, PASJIEWISZ LS, FISHER SG, TOMICH PG. The effect of tocolytic use in the management of symptomatic placenta praevia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1770-78

54- CHOI SJ, SONG SE, JUNG KL, OH SY, ROH CR. Antepartum risk factors associated with peripartum cesarean hysterectomy in women with placenta praevia. Am J Perinatol 2008 ; 25 : 37-41

55- YAMADA T, MORI H, UEKI M. Autologous blood transfusion in patients with placenta praevia. Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84 : 255-59

56- ROUSE DJ and al. Blood transfusion and cesarean delivery. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 891-97

57- LEVY A, FRASER D, KATZ M, MAZOR M, SHEINER E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for the low birthweight and preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005 ; 122 : 182-86

MEMOIRES

58- LEVESQUE A. Placenta praevia : Diagnostic, thérapeutique et pronostic maternel et fœtal. Ecole de Sages-Femmes de Nantes, 1995

59- DUPONT E. Placenta praevia : facteurs prédictifs du pronostic néonatal. Ecole de Sages-Femmes de Nantes, 2001

RESUME

Le placenta praevia est une complication rare de la grossesse mais potentiellement grave.

L'attitude thérapeutique face à cette pathologie, la mise en place d'un traitement conservateur et notamment l'utilisation des tocolytiques ont permis de réduire la mortalité et la morbidité péri-natale.

Les trois classes thérapeutiques utilisées de première intention sont les bêta-mimétiques, les inhibiteurs calciques et l'atosiban.

L'étude réalisée entre 1994 et 2007 a pour but d'évaluer les conséquences de choix des traitements tocolytiques et de les comprendre sans en comparer l'efficacité.

Cela a également permis de mettre en évidence une évolution de prescription des différents tocolytiques depuis la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques et l'absence d'amélioration significative des pronostics maternel et néonatal.

Mots-clés : Placenta praevia - Traitement conservateur - Tocolyse
