Utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématurée : Données observationnelles en population

Nifedipine or nicardipine in management of threatened preterm delivery : an observational population-based study

Camille Le Ray[1,2], Françoise Maillard[2], Bruno Carbonne[3], Eric Verspyck[4], Dominique Cabrol[1], François Goffinet[1,2] (pour le groupe EVAPRIMA)

1- Unité U953 (ex U149) : Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, INSERM U953, Université Pierre et Marie Curie, Paris
2- Maternité Port-Royal, Université Paris Descartes, Hôpital Cochin Saint-Vincent-de-Paul, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
3- Hôpital Saint Antoine, Université Pierre et Marie Curie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
4- Clinique gynécologique et obstétricale, hôpital Charles-Nicolle, Rouen

Auteur correspondant :

Camille Le Ray

Maternité Port-Royal, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
123 Bd de Port-Royal, 75014 Paris
Tel : 01-58-41-31-36
Fax : 01 58 41 21 05
Email : camille.le-ray@cch.aphp.fr

Résumé

Objectif : Les inhibiteurs des canaux calciques (ICC) sont les tocolytiques les plus fréquemment utilisés en 1ère intention en France, représentés par la nifédipine (Adalate®) par voie orale, et la nicardipine (Loxen®) par voie IV. Aucune étude n'a comparé l'utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré (MAP). A partir de données observationnelles françaises, nous avons comparé les femmes traitées par l'un ou l'autre de ces ICC en étudiant les facteurs liés à leur prescription, la prolongation de la grossesse et les effets secondaires.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une analyse secondaire des données de l'enquête nationale EVAPRIMA évaluant les pratiques cliniques en cas de MAP en France dans 107 maternités. Seules les femmes traitées en première intention par un ICC ont été étudiées. Les déterminants étudiés liés à la prescription de l'un ou l'autre ICC étaient des facteurs de sévérité de la MAP. Nous avons étudié les facteurs associés à un accouchement dans les 7 jours, à l'aide d'analyses uni et multivariées. Les effets secondaires des deux ICC ont été répertoriés.

Résultats : 304 patientes ont été traitées en 1ère intention par un ICC dans 73 maternités : 93 (30,6%) patientes ont reçu de la nifédipine et 211 (69,4%) de la nicardipine. Le choix se portait toujours sur le même ICC dans 69 maternités sur 73. Les patientes traitées par nifépidine étaient moins souvent admises après transfert in utero (6,5%, versus 17,1% p=0,01) et avaient moins souvent une rupture prématurée des membranes (4,3% versus 13,7%, p=0,02), que celles traitées par nicardipine.

Le délai médian entre l'admission et l'accouchement était significativement plus long lorsque la nifédipine était utilisée en 1ère intention (44 jours versus 36 jours, p=0,04). Après ajustement sur les critères de gravité de la MAP, le risque d'accoucher dans les 7 jours n'était

pas significativement différent dans le groupe traité par nifédipine par rapport au groupe traité par nicardipine (OR ajusté=0,5 [0,2-1,2]). Deux (2,1%) cas d'effets secondaires ont été rapportés chez les patientes sous nifédipine dont 1 nécessitant un changement de traitement versus 13 (6,2%) cas pour celles ayant reçu de la nicardipine, dont 3 motivant un changement de traitement (p=0,16). Cependant du fait des biais et limites méthodologiques de ce type d'étude, nos résultats doivent être interprétés avec précaution.

Conclusion : Le choix de l'ICC est probablement lié à la pratique du centre même si la nicardipine semble être préférentiellement choisie en cas de MAP sévère par rapport à la nifédipine. La nicardipine ne semble pas associée à une plus grande prolongation de la grossesse par rapport à la nifédipine par voie orale.

Mots clés : Menace d'accouchement prématuré ; tocolyse ; nifédipine ; nicardipine ; enquête de pratique

Abstract :

Objective: For the first line tocolysis, calcium channel blockers (CCB) - oral nifedipine (Adalate®) or intravenous nicardipine (Loxen®) - are frequently used in France. No study compared nifedipine and nicardipine in management of threatened preterm delivery. From data of a French observationnal study, we compared factors associated with the use of nifedipine and nicardipine. Efficacy and tolerance of the two treatments were also compared.

Methods: It was a secondary analysis of EVAPRIMA study, a practice survey describing management of threatened preterm delivery in 107 French maternity units. Only women who received calcium channel blockers in their first line tocolytic therapy were included. We studied obstetrical factors associated with the choice of nifedipine or nicardipine. We also analyzed factors associated with a delivery within 7 days following admission using univariate and multivariate analysis. Adverse secondary effects were compared between women who received nifedipine or nicardipine.

Results: 304 women received calcium channel blockers for their first line tocolytic therapy, in 73 maternity units: 93 (30,6%) women received oral nifedipine and 211 (69,4%) intravenous nicardipine. The same CCB was always prescribed in 69 maternity units. Admission after in utero transfert was less frequent among women who received nifedipine (6,5% versus 17,1%, p=0,01). Premature rupture of the membranes was also less frequent among women who received nifedipine (4,3% versus 13,7%, p=0,02), in comparison with women who received nicardipine. Median duration between admission for threatened preterm labor and delivery was longer when nifedipine was used (44 days versus 36 days, p=0,04). After adjustment on obstetrical factors, the risk to have a delivery within 7 days following admission was not

significantly different between nifedipine and nicardipine groups (adjusted OR =0,5 [0,2-1,2]). Among women who received nifedipine only 2 cases (2,1%) of adverse event were reported with only one case needing a switch of treatment. Thirteen (6,2%) cases of adverse event were reported among women who received nicardipine (p=0,16) ; in 3 cases it motivated a switch. However, due to bias and limits inherent in such studies, our results should be interpreted cautiously.

Conclusion: Nicardipine is the first choice for French obstetricians in management of severe threatened preterm delivery. However, intravenous nicardipine does not increase gestationnal duration in comparison with oral nifedipine.

Key words : threatened preterm delivery ; tocolysis ; nifedipine ; nicardipine ; practice survey

Introduction

En France, chaque année, 7,2% des nouveau-nés naissent prématurément et dans la majorité des cas suite à une menace d'accouchement prématuré (MAP) (1). Concernant le traitement de la MAP, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) recommande en 1ère intention l'utilisation au choix d'une des trois classes de tocolytique suivantes : les inhibiteurs des canaux calciques (ICC), les β2 mimétiques ou les antagonistes de l'ocytocine (2). La méta-analyse de la Cochrane publiée en 2003 suggérait que les ICC, comparés aux β2-mimétiques, diminuaient le risque d'accoucher dans les 7 jours et avant 34 semaines d'aménorrhée(SA) (3). Leurs effets secondaires étaient également moindres. Actuellement, en France, les ICC - nifédipine (Adalate®) et nicardipine (Loxen®)- représentent la classe de tocolytique la plus utilisée dans le traitement de la MAP (4) .

Les études concernant l'utilisation de la nifédipine en comparaison avec d'autres tocolytiques sont nombreuses et issues de données internationales (3, 5, 6). En revanche, la littérature concernant l'utilisation de la nicardipine, par voie orale ou intraveineuse, dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré (MAP) est relativement pauvre et semble être une particularité française. (7). Il n'existe pas de données permettant une comparaison de ces deux ICC. Ainsi, en cas de tocolyse par ICC, le choix du praticien ne repose pas sur des données scientifiques valides.

L'enquête de pratique concernant la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré (EVAPRIMA), réalisée en France en 2005, a montré que la nicardipine était plus souvent utilisée en 1ère intention que la nifédipine (4).

A partir des données de cette étude observationnelle, nous avons étudié les circonstances obstétricales liées au choix de la nifédipine ou de la nicardipine. Nous avons également étudié la prolongation de la grossesse et la fréquence des effets secondaires selon le type d'ICC utilisé.

Matériel et Méthodes

EVAPRIMA est une enquête prospective nationale mise en place pour évaluer les pratiques de prise en charge de la MAP en France. Le protocole d'étude a reçu l'approbation de la CNIL et du comité d'éthique de l'hôpital Cochin à Paris (15 avril 2005). Les données du Ministère de la Santé et de la Société Française de Médecine Périnatale ont permis de répertorier de façon exhaustive toutes les maternités françaises. Après stratification sur le niveau de soin, la zone géographique et le statut de l'établissement, 120 maternités ont été tirées au sort afin d'obtenir un échantillon représentatif d'1/5^{e} des 614 maternités de France métropolitaine. Parmi celles-ci 107 ont accepté de participer à cette enquête.

Toutes les femmes admises pour MAP entre 22 et 36 semaines révolues dans les maternités participantes entre le 1er et le 31 mai 2005 ont été incluses, qu'elles aient des membranes intactes ou rompues, qu'il s'agisse de grossesse unique ou multiple. L'unité étudiée étant l'hospitalisation, certaines femmes ont pu être admises plusieurs fois pendant la période d'étude. Le diagnostic de MAP était basé sur la présence de contractions douloureuses entraînant des modifications cervicales. Les patientes directement admises en salle de naissance pour accoucher ont été exclues.

Pour chaque patiente admise, les données obstétricales ont été collectées prospectivement. La qualité et l'exhaustivité du recueil des données ont été vérifiées dans 11 maternités tirées au sort parmi les 107.

Au cours de l'enquête EVAPRIMA, 616 femmes ont été tocolysées dont 538 avec une tocolyse unique. Les agents utilisés en 1ère intention étaient soit un ICC (n=304), soit un β2 mimétiques (n=187), soit l'atosiban (n=47) (4). Pour cette analyse, nous avons sélectionné les

304 patientes traitées en 1ère intention par un ICC, soit par nifédipine soit par nicardipine. Les patientes ayant reçu simultanément une association de plusieurs tocolytiques ont été exclues.

Les données recueillies étaient : les caractéristiques maternelles (âge, parité, antécédents obstétricaux, nombre de fœtus, cerclage), les caractéristiques cliniques à l'admission (fréquence des contractions, état des membranes), les outils pronostiques utilisés et leurs résultats (score de Bishop au toucher vaginal, longueur cervicale mesurée à l'échographie du col), le traitement tocolytique administré et la nécessité d'un transfert in utero. De même, les issues de grossesse (date et mode d'accouchement, âge gestationnel, poids de naissance) ont été collectées prospectivement.

Nous avons analysé les conditions obstétricales au moment de la prescription de l'un ou l'autre des deux ICC. Puis nous avons comparé le délai admission-accouchement pour les patientes sous nifédipine ou sous nicardipine, tout d'abord en réalisant une analyse univariée, puis multivariée, en ajustant sur les critères de gravité de la MAP. Les deux autres critères étudiés étaient la nécessité de recourir à un traitement d'attaque de 2e ligne pour la MAP et le recours à une tocolyse d'entretien. Celle-ci a été définie par la prescription d'une tocolyse per os d'une durée supérieure à 4 jours. Enfin, le nombre d'effets secondaires liés à la nifédipine ou à la nicardipine a été répertorié.

Pour les comparaisons des variables quantitatives, nous avons utilisé le test t de Student, les tests non paramétriques de Mann-Whitney et de Kruskall-Wallis, et pour les comparaisons d'effectifs le test du chi2 et le test exact de Fisher. Le degré de significativité était comme habituellement $p<0.05$. Pour les analyses multivariées, nous avons utilisé des modèles de régression logistique, incluant toutes les variables significatives en univarié ($p<0,1$). Le logiciel de statistique utilisé était Stata version 10.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Résultats

Une tocolyse par ICC en 1ère intention a été prescrite dans 73 maternités. Parmi les 304 patientes traitées en 1ère intention par un ICC, 93 (30,6%) ont reçu de la nifédipine par voie orale et 211 (69,4%) de la nicardipine, dans 200 cas (95%) par voie intraveineuse et dans 10 cas (5%) par voie orale ; pour 1cas le mode d'administration n'était pas connu.

Dans une maternité donnée, les femmes incluses ont toutes traitées par le même ICC dans 69 maternités sur 73. Dans les 4 autres établissements, on retrouvait des femmes traitées par la nifédipine et des femmes traitées par la nicardipine (en première intention). Ces 4 maternités ne semblent pas particulières de par leur zone géographique et leurs caractéristiques organisationnelles et réparties sur l'ensemble du territoire : un niveau 3 réalisant 2000 accouchements par an dans la région Nord-Est, un niveau 2b réalisant 1850 accouchements/an dans la région Sud-Est, un niveau 2a réalisant 850 accouchements/ an dans la région Nord-Est et un niveau 1 réalisant 400 accouchements par an dans la région Sud-Ouest. Ces 4 maternités appartenaient toutes à un réseau de soin périnatal.

Le tableau 1 rapporte les caractéristiques maternelles et obstétricales à l'admission selon l'ICC prescrit. Le score de Bishop moyen à l'admission était significativement plus faible dans le groupe nifédipine que dans le groupe nicardipine (3,2 ± 2,1 versus 3,8 ± 1,9, p=0,03). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant la mesure de la longueur du col à l'échographie (médiane [IQ] : 22,5 mm [18-28] pour la nifédipine et 23,5 mm [20-30] pour la nicardipine, p=0,35). Cependant cette donnée étant manquante dans 40% des cas, elle n'a pas été prise en compte dans les analyses ultérieures. Concernant les autres caractéristiques maternelles et obstétricales à l'admission, on ne retrouvait pas de différences significatives entre les patientes traitées par nifédipine et par nicardipine.

Le taux d'accouchement avant 37 SA était de 38,6% (114/295), 30,8% dans le groupe nifédipine versus 42,2% dans le groupe nicardipine (p=0,06). La médiane du délai admission-accouchement était de 44 jours (IQ : 30-60 jours) pour les patientes traitées par nifédipine versus 36 jours (IQ : 12-58 jours) pour celles traitées par nicardipine (p=0,03). Les patientes traitées par nifédipine accouchaient significativement moins souvent dans les 7 jours suivant l'admission que les patientes traitées par nicardipine (9,9% versus 22,3%, p=0,01).

Les autres facteurs significativement associés à un accouchement dans les 7 jours étaient l'existence d'une grossesse multiple, le transfert in utero, la rupture prématurée des membranes et l'âge gestationnel à l'admission (Tableau 2). Le score de Bishop en variable continue était significativement associé au risque d'accouchement dans les 7 jours (OR brut=1,2 [1,0-1,4]), mais il devenait non significatif lorsqu'il était catégorisé en 3 classes (Tableau 2). Pour cette raison, cette variable n'a pas été incluse dans les modèles de régression logistique.

Après analyse multivariée, le principal facteur associé à un accouchement dans les 7 jours était la rupture prématurée des membranes (Tableau 2). L'existence d'une grossesse multiple et l'âge gestationnel compris entre 34 et 36 SA à l'admission étaient toujours significativement associés au risque d'accouchement dans les 7 jours. On ne retrouvait pas de différence significative concernant le risque d'accouchement dans les 7 jours entre les femmes qui étaient traitées en 1ère intention par nifédipine et celles qui étaient traitées par nicardipine (OR ajusté=0,5 [0,2-1,2]).

La rupture des membranes étant un facteur particulièrement prépondérant dans le risque d'accouchement dans les 7 jours, nous avons réalisé une autre analyse multivariée en excluant les patientes ayant une rupture des membranes à l'admission. Après l'exclusion de ces patientes, nous retrouvions des résultats comparables pour le risque d'accouchement dans les 7 jours pour la nifédipine comparativement à la nicardipine (OR ajusté=0,6 [0,2-1,5]). De

même, en excluant cette fois les grossesses gémellaires, nous avons réalisé une troisième analyse multivariée uniquement dans la population des singletons et les résultats étaient également comparables (OR ajusté=0,6 [0,3-1,6]).

En analyse univariée, le recours à une tocolyse de 2^{e} intention était comparable dans les 2 groupes (Tableau 3). En revanche, les patientes traitées par nifédipine recevaient significativement moins souvent une tocolyse d'entretien que celles traitées par nicardipine.

Parmi les patientes traitées par nifédipine, 2 (2,1%) ont présenté des effets secondaires et dans un cas cela a nécessité un changement de tocolyse. Dans le groupe nicardipine, 13 (6,2%) patientes ont eu des effets secondaires (p=0,16) justifiant dans 3 cas un changement de tocolyse (Tableau 3).

Discussion

Il s'agit ici de la première étude comparant l'utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la MAP. Le choix de l'ICC prescrit semble dépendre essentiellement des habitudes de la maternité. Il existait davantage de cas de MAP sévères parmi les patientes traitées par nicardipine comparativement à la nifédipine. Cependant, après ajustement sur les facteurs pronostiques de la MAP, nous n'avons pas montré de différence de prolongation de grossesse entre les deux ICC à 7 jours.

Les enquêtes de pratique permettent de décrire les pratiques cliniques quotidiennes dans l'ensemble des maternités et pas seulement dans quelques maternités universitaires. Elles permettent également d'étudier les facteurs liés aux différences de pratiques observées. Les résultats des enquêtes de pratiques permettent ainsi aux professionnels une réflexion sur leurs pratiques afin de tendre vers une meilleure cohérence dans la prise en charge des patients. Ils permettent également d'identifier des pratiques fréquentes peu ou pas évaluées qui peuvent ainsi donner lieu à des projets de recherche clinique. Un des objectifs de l'enquête EVAPRIMA était de comparer les pratiques françaises concernant la prise en charge de la MAP aux recommandations établies trois années auparavant par le CNGOF (8). Les données de l'enquête EVAPRIMA sont issues de cas de MAP et non d'une enquête déclarative auprès des responsables médicaux des maternités comme c'est souvent le cas. Ainsi, les résultats présentés correspondent aux pratiques effectivement réalisées pendant la période d'étude. Les 107 maternités ont été tirées au sort afin d'obtenir un échantillon représentatif d'1/5^{e} des maternités de France métropolitaine. Cette méthodologie nous permet de penser que nos résultats sont extrapolables aux pratiques de prise en charge de la MAP dans l'ensemble des maternités françaises.

La nicardipine est l'ICC le plus souvent utilisé en France, avec une administration par voie intraveineuse dans 95% des cas. Cette habitude est sans doute héritée de l'époque où les β-mimétiques IV étaient le tocolytique de choix en cas de MAP et la conviction que la intraveineuse serait plus efficace que la voie orale en phase aiguë pour arrêter les contractions. Dans nôtre étude, la nicardipine semble avoir été plus souvent prescrite en cas de MAP sévère (transfert in utero, membranes rompues ou score de Bishop élevé) que la nifédipine. Cependant le choix de l'ICC semble également lié à un important « effet centre », puisque les obstétriciens dans une même maternité ont majoritairement prescrit systématiquement le même ICC. En effet, dans la plupart des maternités, il est probable qu'un protocole de prise en charge de la MAP soit rédigé. En l'absence de données scientifiques, le choix du praticien pour prescrire un type d'ICC se base certes sur son expérience et ses convictions, mais probablement sur les habitudes et les protocoles en vigueur dans la maternité où il exerce. Une analyse statistique appropriée de type multiniveau serait nécessaire pour évaluer correctement cet « effet centre ». Cependant une telle analyse est difficile à réaliser avec nos données puisque la majorité des maternités avaient inclus moins de 5 patientes traitées par ICC en 1ère intention.

Aucune supériorité de la nicardipine IV par rapport à la nifédipine per os pour prolonger la durée de la grossesse n'a été observée ; on observait même deux fois moins d'accouchements dans les 7 jours dans le groupe nifédipine. Cependant, les situations de MAP sévères étaient plus fréquentes dans le groupe des femmes traitées par nicardipine. Le fait que les patientes traitées par nicardipine et nifépidine ne soient pas comparables est une des limites de cette étude. Pour palier ce problème, nous avons dans un 1er temps ajusté sur les facteurs de gravité de la MAP, puis nous avons réalisé les analyses en excluant les patientes avec des membranes rompues, principal facteur de risque d'accouchement dans les 7 jours(9). Mais il est possible

que d'autres facteurs n'aient pas été pris en compte. Ainsi, il est difficile de conclure sur la comparaison de l'efficacité tocolytique des ces deux molécules. Pour cela, un essai contrôlé randomisé serait nécessaire. Mais actuellement ni la nifédipine, ni la nicardipine, n'ont d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de traitement de la MAP. Pour cette raison et ajouté à une faisabilité douteuse, un essai semble difficilement réalisable. L'absence de sélection de patientes à haut risque est également une des limites des enquêtes de pratique si l'on veut comparer l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention. En effet, les critères d'inclusion dans EVAPRIMA étaient pragmatiques, sans condition clinique ou échographique concernant la définition des modifications cervicales, ce qui explique le faible taux d'accouchement avant 37 SA (38%) et d'accouchement dans les 7 jours (18,4%). Dans l'essai de Papatsonis et al., comparant nifépidine et ritodrine, 75% des patientes avaient accouché prématurément (10).

La non comparabilité des groupes rend également difficile l'interprétation d'autres résultats, par exemple le recours plus fréquent à une tocolyse d'entretien en cas d'utilisation de la nicardipine en 1ère intention. En effet, la nicardipine per os en entretien est-elle prescrite de façon plus systématique en relais d'une tocolyse IV par nicardipine ou la prescription de tocolyse d'entretien per os est-elle « justifiée » par une situation obstétricale plus à risque dans le groupe nicardipine ? Nos résultats issus des données d'une enquête observationnelle de pratiques, doivent donc être interprétés avec précaution.

Dans la méta-analyse de la Cochrane, la fréquence des effets secondaires était moins élevée chez les patientes traitées par ICC que chez celles traitées par β2 mimétiques (OR=0,32 [0,24-0,41]), avec significativement moins d'effets secondaires nécessitant un arrêt de traitement (OR=0,14 [0,05-0,36]) (3). Sachant que l'efficacité des β2 mimétiques n'est pas supérieure à celle des ICC, ce bénéfice en termes de tolérance explique probablement qu'en France, les

ICC soient plus souvent prescrits que les β2 mimétiques (4). Dans une récente cohorte prospective, De Heus et coll. retrouvaient un pourcentage d'effets secondaires en cas de tocolyse par nifédipine comparable au nôtre (11). Dans cette étude la survenue d'effets secondaires étaient de 4% en cas d'utilisation de β2 mimétiques, 2% pour la nifédipine et 0,2% pour l'atosiban. Il n'existe pas à notre connaissance d'enquête rapportant le pourcentage d'effets secondaires chez des patientes traitées par nicardipine. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le taux d'effets secondaires entre la nifédipine et la nicardipine. Cependant, les faibles effectifs dans les 2 groupes limitent l'interprétation de nos résultats.

Dans EVAPRIMA, nous n'avons observé aucun cas d'œdème aigu pulmonaire (OAP). Cependant, plusieurs cas d'OAP ont été rapportés chez des femmes enceintes traitées par nicardipine par voie intraveineuse dans un contexte de menace d'accouchement prématuré alors que jusqu'à présent un seul cas d'OAP a été décrit avec l'utilisation de la nifédipine dans cette indication (12-15). La nifédipine est pourtant largement plus utilisée puisqu'il s'agit du tocolytique de première intention dans de nombreux pays alors que la douzaine de cas d'OAP publiés avec la nicardipine proviennent de France, seul pays où ce produit est utilisé dans cette indication. Cependant le fait que la nicardipine IV soit plus fréquemment administrée aux patientes ayant une MAP grave, en particulier une MAP dans le cadre d'une grossesse gémellaire, et parfois administrée suite à un échec de tocolyse par β2 mimétiques, pourrait en partie expliquer le nombre plus important de cas rapportés d'OAP. Des cas d'effets secondaires indésirables graves liés à l'utilisation de la nifédipine dans le traitement de la MAP, ont également été rapportés, en particulier des hypotensions qui dans un cas aurait peut-être conduit à un décès fœtal (11, 16, 17). Les autres effets indésirables décrits des ICC sont les céphalées, flushs, vertiges et tachycardie (11, 18). La nicardipine étant majoritairement administrée par voie intraveineuse, des réactions locales, à type de

veinite, font partie des effets indésirables connus de ce traitement, critère malheureusement non recueilli dans EVAPRIMA.

La nicardipine est l'ICC le plus fréquemment utilisé en France. Cette préférence de la nicardipine comparativement à la nifédipine semble être essentiellement lié aux habitudes de la maternité. Compte tenu de l'absence de supériorité évidente de la nicardipine par rapport à la nifédipine en termes de prolongation de la grossesse et des effets secondaires potentiellement plus importants, cette habitude devrait peut-être être remise en question. En l'absence d'étude comparative disponible, cette analyse sur des données observationnelles fournit des données préliminaires sur la comparaison de l'utilisation de ces deux ICC et peut amener des réflexions à la fois sur les pratiques actuelles et sur les études futures à mettre en place.

Financement :

L'enquête EVAPRIMA a été financée par la compagnie pharmaceutique Ferring. Celle-ci n'a pris part ni à la rédaction du protocole de l'étude, ni au recueil des données, ni à leur interprétation. Elle n'a pas non plus participé à la rédaction de cet article.

Comité scientifique de l'enquête EVAPRIMA :

Pr Dominique Cabrol (CHU Cochin), Pr Bruno Carbonne (CHU St Antoine), Pr Claude d'Ercole (CHU Marseille), Pr François Goffinet (CHU Cochin, INSERM U953), Mme Françoise Maillard (INSERM U953), Dr Olivier Parant (CHU Toulouse), Dr Franck Perrotin (CHU Tours), Pr Damien Subtil (CHU Lille), Dr Vassili Tsatsaris (CHU Cochin), Dr Christophe Vayssière (CHU Strasbourg), Pr Eric Verspyck (CHU Rouen), Dr Norbert Winer (CHU Nantes)

Liste des maternités participantes :

Clinique Mutualiste d'Amberieu-01 Ambérieu en Bugey (Dr Planche, Melle Battut), Polyclinique Saint Claude-02 St Quentin (Mme Lambert, Mme Mercier), Centre Hospitalier des Escartons-05 Briançon (Dr Millet), Clinique Saint George-06 Nice (Dr Geraudie, M. Koubi), CHU-06 Nice (Pr Bongain, Mr Delotte), Hôpital Manchester-08 Charleville Mézières (Dr Mereb, Mr Terrosi), Centre Hospitalier Ariège Couserans-09 Saint Girons (Dr Delchambre), Centre Hospitalier-10 Troyes (Dr Brissart, Dr Levert, Mme Durier), Centre Hospitalier Edmond Garcin-13 Aubagne (Dr Savelli), Hôpital-13 Salon de Provence (Dr Raini, Mme Mojard), Centre Hospitalier-13 Martigues (Dr Magnin, Dr Lavergne), Hôpital Clemenceau-14 Caen (Pr Dreyfus, C. Bouet), Centre Hospitalier-17 Rochefort (Dr Dia, Mme Thomas), Hôpital Jacques Cœur-18 Bourges (Dr Ledoux, Dr Portal, Dr Kacem), Clinique Saint Germain-19 Brive la Gaillarde (Mme Blondel), Centre Hospitalier-19 Tulle (Dr Raffi, Dr Assaf), Clinique Chirurgicale Docteur Maymard-20 Bastia (Dr Pinelli), Hôpital-20 Bastia (Dr Colombani, Mme Giannecchini), Centre Hospitalier Général René Pleven-22 Dinan (Dr Chaumet), Polyclinique de Franche Comte-25 Besançon (Dr Hsiung, Mme Malpesa), Hôpital Général-25 Pontarlier (Dr Boyadjian, Mme Zardet), Centre Hospitalier-27 Vernon (Dr Fernet, Mme Aufortdiaz), Centre Hospitalier Site de Louis Pasteur-28 Chartres (Dr Guilbaud, Mme

Le Quérec), Polyclinique du Grand Sud-30 Nîmes (Dr Dumontier, Mme Da Silva), Centre Hospitalier-30 Ales (Dr Henry, Dr Khatou), Clinique de L'union-31 St Jean (Dr Bournazeau), Hôpital Joseph Ducuing-31 Toulouse (Dr Charasson, Dr Roberto), Hôpital Jean Hameau-33 La Teste de Buch (Dr Maubaret, Mme Fayard), Hôpital Pellegrin-33 Bordeaux (Pr Horovitz, Pr Dallay, Mr Cardinot, Dr Hamadou-Ousseini, Mme Defaud), Centre Hospitalier-35 Redon (Dr Ladure, Mme Boulanger), Clinique Saint François-36 Châteauroux (Mme Soulé), Centre Hospitalier-36 Le Blanc (Dr Fayad, Mme Desmazieres), Hôpital Bretonneau-37 Tours (Pr Perrotin, Mme Stoeri), Clinique Mutualiste des Eaux Claires-38 Grenoble (Dr Reynaud, Mme Jeannin), Clinique Saint Charles-38 Roussillon (Dr Bert, Dr Perrot, Mme Peirano), Centre Hospitalier-38 Voiron (Dr Giard, Dr Hammouni Houria), Hôpital Louis Pasteur-39 Dole (Dr Barbier, Mme Legentil), Centre Hospitalier Général Maternité de la Ferté-39 Lons Le Saunier (Dr Schwetterle, Mme Dole), Hôpital Pierre Dezarnaulds-45 Gien (Dr Elleuch, Dr Negabi), Polyclinique des Longues Allées- 45 St Jean de Braye (Dr Chave, Mme Brunet), Clinique de l'Anjou Site St Louis-49 Angers (Mme Cloarec), Centre Hospitalier Auban Moet-51 Epernay (Dr Geffroy), Centre Hospitalier Général-52 Langres (Dr Ognong, Dr Geffroy), Hôpital Saint Nicolas-55 Verdun (Dr Pannequin, Mme Bastien), Clinique du Ter-56 Ploemeur (Dr Lagadec, Dr Josset, Mme Mirebaut), Centre Hospitalier du Centre Bretagne-56 Pontivy (Dr Vallée, Mme Ferrand), Clinique Saint Nabor-57 Saint Avold (Dr Benneton, Mme Padoin), Hôpital du Parc-57 Sarreguemines (Dr Sondag), Hôpital Clinique Claude Bernard-57 Metz (Dr Adamy, Mme Swaeles), Hôpital Notre Dame de Bon Secours-57 Metz (Dr Manin, Dr Nseir), Clinique Du Nohain-58 Cosne sur Loire (Dr Bonnemaison, Mme Vilaire), Centre Hospitalier-59 Cambrai (Dr Alrayes), Clinique Lille Sud-59 Lesquin (Mme Tuffier, Mme Smague), Polyclinique du Val de Lys-59 Tourcoing (Dr Bouche, Mme Taniel), Clinique Sainte Marie-59 Cambrai (Dr Devoldère, Mme Bertiaux), Hôpital Général-60 Clermont de l'Oise (Dr Kingue-Ekollo), Hôpital Région Saint Omer-62 Helfaut (Dr Pauchet), Centre Hospitalier-62 Calais (Dr Beral, Dr Souhar), Centre Hospitalier Général-65 Lourdes (Dr Benabi), Centre Hospitalier-66 Perpignan (Dr Bachelard, Mme Cayrac), Centre Medico-chirurgical-Obstétrical-67 Schiltigheim (Dr Favre, Dr Vayssiere, Mme Psychogios), Centre Hospitalier Général-67 Sélestat (Dr Grall, Mme Clauss), Clinique Saint Sauveur-68 Mulhouse (Dr Grenet, Mme Winnlen), Hôpital de la Croix Rousse-69 Lyon (Pr Rudigoz, Mme Lagorce), Clinique Monplaisir-69 Lyon (Mme Curtet), Polyclinique Pasteur-69 St Priest (Mme Berlioz), Hôpital Edouard Herriot-69 Lyon (Pr Gaucherand, Mme Venaruzzo), Centre Hospitalier-71 Autun (Dr Hibelot, Mme Compagnon), Clinique de l’Espérance-74 Cluses (Dr Nahrat, Mme Autissier), Centre Hospitalier-74 Annecy (Dr Tardif, Dr Arnould), Hôpital Intercommunal

Sud Leman Valserine-74 St Julien en Genevois (Dr Toccanier, Dr Ghosn), Institut Mutualiste Montsouris Jourdan-75 Paris (Dr Cohen, Mme Delahaye), Hôpital Tenon-75 Paris (Pr Uzan, Dr Sakr), Hôpital Cochin-75 Paris (Pr Goffinet, Mme Onquierts), Clinique du Petit Colmoulins-76 Harfleur (Dr Capella), Groupe Hospitalier du Havre-76 Le Havre (Dr Schweitzer, Dr Talbot), Centre Hospitalier Général-76 Fécamp (Dr Baril), Hôpital-77 Meaux (Dr Michel, Dr Wipff, Mme Pernet), Hôpital Prive de L'ouest Parisien-78 Trappes (Dr Vielh), Centre Hospitalier-80 Péronne (Dr Puech, Mme Daudre), Hôpital Général de Castres Mazamet-81 Castres (Dr Fabries, Mme Sonzogni), Clinique Saint Jean-83 Toulon (Dr Thomas, Dr Noujaim), CHI-83 Toulon (Dr Dausset), Centre Hospitalier de Cavaillon Lauris-84 Cavaillon (Dr Beaupretre, Mme Cherubini), Centre Hospitalier Louis Giorgi-84 Orange (Dr Galli, Mme Bobert), Polyclinique Sainte Anne-86 Châtellerault (Dr Boisselier), Centre Hospitalier Camille Guerin-86 Châtellerault (Dr Godard, Mme Dabilly), Clinique de l'Arc en Ciel-88 Epinal (Dr Orefice, Mme Du Sartz de Vigneulles, Mme Thiriet), Centre Hospitalier Général-88 Neufchâteau (Dr Henry, Mme Macquet), Centre Hospitalier Saint Charles-88 St Die des Vosges (Dr Ringele, Mme Martin), Centre Hospitalier de Belfort Montbeliard-90 Belfort (Dr Terzibachian, Mme Bos), Maternité de L'yvette-91 Longjumeau (Dr Le Thou Viguijen, Mme Howe), Clinique Ambroise Paré-92 Bourg la Reine (Dr Daoud, Mme Lamarche), Clinique Sainte Isabelle-92 Neuilly sur Seine (Dr Meuneux, Mme Mangin), Hôpital Beaujon-92 Clichy (Pr Levardon, Dr El Houarri), Hôpital Max Fourestier-92 Nanterre (Dr De Sarcus, Dr Bentolba), Hôpital Foch-92 Suresnes (Pr Colau, Dr Simon), Centre Hospitalier-92 Neuilly sur Seine (Dr Botto, Dr Jardin), Clinique du Bois d’Amour-93 Drancy (Dr Trentesaux, Dr Chevallier), Hôpital Jean Verdier-93 Bondy (Pr Uzan, Mme Pharisien), Centre Hospitalier Intercommunal-94 Villeneuve Saint Georges (Dr Maria, Mme Starck), Centre Hospitalier Intercommunal-94 Créteil (Pr Painal, Mme Jarjanette), Nouvelle Société-95 Enghien les Bains (Dr Fauck, Mme Songue-Edimo), Clinique Conti-95 L'Isle Adam (Dr Bommel, Dr Lespour), Polyclinique du Lac d'Enghien-95 Soisy sous Montmorency (Dr Vezin, Mme Sanson), Centre Hospitalier-95 Gonesse (Dr Dauptain, Dr Duckat)

Références

1.Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003. Résultats des enquêtes nationales périnatales. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006;35(4):373-87.

2.Carbonne B, Tsatsaris V. Manace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utiliser ? J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31(7 Suppl):5S96-104.

3.King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003(1):CD002255.

4.Parant O, Maillard F, Tsatsaris V, Delattre M, Subtil D, Goffinet F. Management of threatened preterm delivery in France: a national practice survey (the EVAPRIMA study). Bjog 2008;115(12):1538-46.

5.Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2001;97(5 Pt 2):840-7.

6.Tsatsaris V, Carbonne B, Papatsonis D, Goffinet F. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(7):618-9.

7.Jannet D, Abankwa A, Guyard B, Carbonne B, Marpeau L, Milliez J. Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labor. A prospective randomized study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997;73(1):11-6.

8.CNGOF. Menace d'accouchement prématuré à membranes intactes : texte des recommandations. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31:5S124-7.

9.Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 1999;180(2 Pt 1):349-52.

10.Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. Obstet Gynecol 1997;90(2):230-4.

11.de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. Bmj 2009;338:b744.

12.Vaast P, Dubreucq-Fossaert S, Houfflin-Debarge V, Provost-Helou N, Ducloy-Bouthors AS, Puech F, et al. Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for premature labour; Report of five cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;113(1):98-9.

13. Janower S, Carbonne B, Lejeune V, Apfelbaum D, Boccara F, Cohen A. Oedème pulmonaire aigu lors d'une menace d'accouchement prématuré : rôle de la tocolyse par la nicardipine. A propos de 3 observations. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005;34(8):807-12.

14.Philippe HJ, Le Trong A, Pigeau H, Demeure D, Desjars P, Esbelin J, et al. Œdème aigu du poumon lors d'une tocolyse par nicardipine chez une grossesse gémellaire : À propos de trois observations. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2009;38(1):89-93.

15.Bal L, Thierry S, Brocas E, Adam M, Van de Louw A, Tenaillon A. Pulmonary edema induced by calcium-channel blockade for tocolysis. Anesth Analg 2004;99(3):910-1

16.van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. Bjog 2005;112(4):509-10.

17.Papatsonis DN, Carbonne B, Dekker GA, Flenady V, King JF. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. Bjog 2005;112(11):1582-3.

18.Chan LW, Sahota DS, Yeung SY, Leung TY, Fung TY, Lau TK, et al. Side-effect and vital sign profile of nifedipine as a tocolytic for preterm labour. Hong Kong Med J 2008;14(4):267-72.

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles et caractéristiques à l'admission selon le choix de l'inhibiteur calcique utilisé en 1ère intention

Maternal and obstetrical characteristics according to calcium channel blockers used

	Nifédipine n=93	**Nicardipine n=211**	p
Age maternel (Moy +/-DS)	28,3 +/-5,3	28,9 +/-5,6	0,38
Multiparité (n, (%))	36 (38,7)	88 (41,7)	0,62
ATCD FCT (n, (%))	4 (4,3)	6 (2,8)	0,50
ATCD de prématurité si multipare (n, (%))	11 (30,6)	23 (26,1)	0,62
Grossesse multiple (n, (%))	9 (9,7)	25 (11,9)	0,58
Cerclage (n, (%))	4 (4,3)	9 (4,3)	1,00
Admission après transfert in utero (n, (%))	6 (6,5)	36 (17,1)	0,01
Membranes rompues (n, (%))	4 (4,3)	29 (13,7)	0,02
Age gestationnel à l'admission (n, (%))			
- <30 SA	23 (24,7)	62 (29,4)	
- 30-31 SA	26 (28,0)	46 (21,8)	
- 32-33 SA	26 (28,0)	67 (31,7)	
- 34-36 SA	18 (19,3)	36 (17,1)	0,57
Nombre de contractions utérines par 30 minutes à l'admission (Médiane [IQ])	6 [4-10]	6 [3-10]	0,47
Bishop à l'admission (n, (%))			
- ≤5	68 (87,2)	156 (82,1)	
- >5	10 (12,8)	34 (17,9)	0,31
Col à l'écho * (n, (%))			
- ≤ 25 cm	45 (64,3)	69 (60,5)	0,61
- > 25 cm	25 (35,7)	45 (39,5)	

* données manquantes : 46% pour le groupe nicardipine, 25% pour le groupe nifédipine

FCT : fausse couche tardive

IQ : interquartile

Tableau 2 : Facteurs associés à un accouchement dans les 7 jours – analyses uni et multivariée

Factors associated with a delivery within 7 days following admission – univariate and multivariate analysis

	Accouchement dans les 7 jours N =54	Accouchement dans les 7 jours OR brut [95%IC]	Accouchement dans les 7 jours OR ajusté*[95%IC]
Membranes rompues			
- Non (n=261) (n, %)	32 (12,3%)	1	1
- Oui (n=32)	22 (68,8%)	15,7 [6,8-36,3]	23,4 [8,6-63,9]
Tocolytique :			
- Nicardipine (n= 202) (n, %)	45 (22,3%)	1	1
- Nifédipine (n=91)	9 (9,9%)	0,4 [0,2-0,8]	0,5 [0,2-1,2]
Grossesse			
- Unique (n=259) (n, %)	43 (16,6%)	1	1
- Multiple (n=34)	11 (32,3%)	2,4 [1,1-5,3]	2,8 [1,1-6 ,9]
Admission après transfert in utero			
- Non (n=253) (n, %)	42 (16,6%)	1	1
- Oui (n=40)	12 (30,0%)	2,2 [1,0-4,6]	0,9 [0,3-2,7]
Age gestationnel à l'admission			
- <30 SA (n=80) (n, %)	11 (13,7%)	1	1
- 30-31 SA (n=68)	10 (14,7%)	1,1 [0,4-2,7]	1,9 [0,6-6,2]
- 32-33 SA (n=92)	16 (17,4%)	1,3 [0,6-3,0]	2,0 [0,7-5,8]
- 34-36 SA (n=53)	17 (32,1%)	3,0 [1,3-7,0]	6,7 [2,2-20,6]
Bishop à l'admission			
- ≤5 (n=215) (n, %)	36 (16,7%)	1	
- >5 (n=43)	12 (27,9%)	1,9 [0,9-4,1]	
- inconnu (n=35)	6 (17,1%)	1,0 [0,4-2,7]	

11 (3,6%) données manquantes concernant l'âge gestationnel à l'accouchement

* ajustement sur le statut des membranes, le tocolytique utilisé, le type de grossesse, le transfert in utero, l'âge gestationnel à l'admission

Tableau 3 : Recours une tocolyse à de deuxième intention ou une tocolyse d'entretien et effets secondaires selon l'ICC utilisé

Need of a second line tocolytics or maintenance tocolysis and adverse secondary effects according to calcium channel blockers used

	Nifédipine n=93	**Nicardipine n=211**	**p**
Nécessité d'une tocolyse d'attaque de 2e ligne (n (%))	11 (11,8)	39 (18,5)	0,15
Recours à une tocolyse d'entretien (n (%))	48 (51,6)	143 (67,8)	0,007
Femmes avec effets secondaires (n (%))	2 (2,1)	13 (6,2)	0,16
Effets secondaires rapportés			
- céphalées	0	7	
- troubles digestifs	0	1	
- hypo ou hypertension	1	4	
- dyspnée	1	0	
- autres	1	2	