Zeitschrift: Schweizer Hebamme : offizielle Zeitschrift des Schweizerischen Hebammenverbandes = Sage-femme suisse : journal officiel de l'Association suisse des sages-femmes = Levatrice svizzera : giornale ufficiale dell'Associazione svizzera delle levatrici

Herausgeber: Schweizerischer Hebammenverband

Band: 86 (1988)

Heft: 2

Artikel: Tocolyse médicamenteuse

Autor: Peters, Georges

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-951014

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 24.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Tocolyse médicamenteuse

Par le professeur Georges Peters, Institut de pharmacologie de l'Université de Lausanne

Introduction

Des médicaments capables de freiner, voire même d'arrêter les contractions de l'utérus à différents stades de la grossesse sont appelés tocolytiques. Différents groupes de médicaments ont de tels effets tocolytiques. On ne connaît cependant aucun médicament tocolytique spécifique: Tous les médicaments tocolytiques ont aussi de nombreux autres effets, souvent désagréables et parfois dangereux, et aucun médicament n'est tocolytique à des doses qui n'exerceraient pas d'autre effet notable.

On a évidemment intérêt à n'arrêter les contractions utérines que lorsque celles-ci risquent d'interrompre une grossesse désirée ou lorsqu'elles mettent en danger la santé ou la survie du fœtus et du nouveau-né.

C'est le cas principalement dans les situations suivantes:

1. Avortement spontané pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse

De tels avortements peuvent être dus à des anomalies génétiques «chromosomiques» du fœtus qui souvent sont imprévisibles sur la base du statut chromosomique des parents, des maladies infectieuses, bactériennes, telles que les infections par listeria monocytogènes ou les mycoplasmes, ou virales (rubéole), des organes génitaux de la mère, des maladies endocriniennes de la mère, telles que des maladies thyroïdiennes, la maladie de Cushing, mais surtout un raccourcissement de la persistance du corps jaune qui peut être ou ne pas être l'expression d'une hyperprolactinémie, des anomalies du développement des organes génitaux, et particulièrement de l'utérus de la mère. Pour des avortements spontanés dus à une de ces causes connues, il n'y a souvent pas de raison valable d'essayer de maintenir la grossesse.

Dans la plupart des avortements spontanés du premier et du deuxième trimestre, y compris ceux qui ont peut-être été favorisés par la consommation de tabac ou d'alcool de la mère, les causes sont inconnues. Pour de tels avortements, un traitement tocolytique ne peut généralement être pris en considération qu'à partir de la vingtième semaine de la grossesse; avant cette date limite, il y a peu de chances de maintenir une grossesse conduisant à la naissance d'un enfant normal. Pendant le deuxième trimestre de la grossesse et ensuite, il est extrêmement difficile de diagnostiquer une menace d'avortement. Les signes principaux sont, soit des contractions irrégulières et parfois sporadiques de l'utérus, soit des hémorragies vaginales qui ne sont pas dues à une cause vaginale ou urétrale, ou à une cervicite. L'observation de contractions à intervalles réguliers est considérée comme un signe menaçant de l'imminence d'un avortement spontané et pourtant plus de la moitié des femmes qui présentent de telles contractions pendant le deuxième et le troisième trimestre obtiennent une relaxation de l'utérus et un arrêt des contractions par le simple repos au lit et, éventuellement, une réhydratation.

Une tentative de tocolyse, face à un avortement imminent, n'a généralement de chances de succès que si la dilatation cervicale ne dépasse pas 4 cm et si le col utérin n'est pas effacé à près de 80%. La tentative d'un traitement tocolytique est contre-indiquée après la rupture de la poche des eaux (risque d'infection) en présence d'éclampsie ou de prééclampsie grave, de chorioamnionite, de détachement du placenta ou de détresse fœtale (3).

2. Imminence d'un accouchement prématuré à partir de la 32e semaine de la grossesse

Le but fondamental d'un traitement tocolytique dans cette situation est de maintenir la grossesse aussi longtemps que possible. A partir de la 36e semaine, on désire cependant arrêter les contractions utérines régulières souvent dans un but bien plus modeste: celui de retarder l'accouchement d'au moins 72 heures pour permettre une maturation artificielle des poumons du fœtus par l'administration de corticostéroïdes. Un traitement de 72 heures est généralement considéré comme suffisant comme mesure préventive contre les troubles respiratoires par membranes hyalines chez le nouveau-né (7).

3. Nécessité d'arrêter les contractions utérines pour des interventions chirurgicales sur l'utérus sub partu

Par exemple pour des césariennes.

4. Nécessité d'arrêter les contractions utérines pour permettre le transport d'une parturiente vers un service hospitalier spécialisé

Par exemple en cas de présentation de siège, de prolapsus d'un membre ou d'autres complications obstétricales.

Médicaments employés comme tocolytiques

1. Magnésium

Les perfusions intraveineuses de magnésium habituellement sous forme de sulfate de magnésium sont une mesure thérapeutique additionnelle ou efficace pour des convulsions en fin de grossesse (éclampsie et prééclampsie). A des doses quelque peu plus élevées, des perfusions de sulfate de magnésium peuvent aussi être employées pour diminuer, ralentir ou arrêter des contractions utérines sub partu. La dose recommandée est la perfusion rapide de 6,0g de sulfate de magnésium en 20 minutes, suivie par la perfusion continue de 2,0g de sulfate de magnésium par heure jusqu'à ce que la fréquence des contractions utérines tombe en-dessous d'une contraction par 10 minutes. A partir de ce moment, la perfusion est diminuée à 1,0g/heure pour 24 jusqu'à 72 heures. Le traitement doit cependant être arrêté si la dilatation dépasse 5cm. Les concentrations efficaces de magnésium dans le plasma sont de 3 à 7mEq/l. Les concentrations sont malheureusement proches des concentrations toxiques (8mEq/l et davantage) qui bloquent la conduction intracardiaque, la transmission de l'excitation neuromusculaire et, finalement, entraînent une dépression de la respiration et l'arrêt du cœur. Les doses efficace de magnésium entravent la conscience: La sédation lourde peut virer en perte de connaissance et en anesthésie. La respiration doit être très soigneusement surveillée. Si elle devient superficielle ou tant soit peu irrégulière, la perfusion de magnésium doit être arrêtée. Le calcium intraveineux (gluconate de calcium à 1g injecté lentement, répété au besoin deux fois à intervalles de 45 minutes) peut contribuer à rétablir une respiration normale.

A la suite de telles perfusions de magnésium peu de temps avant l'accouchement, il peut aussi y avoir une dépression des mouvements et de la respiration du nouveau-né qui peut être compensée par l'injection i.v. de calcium. Des perfusions de magnésium n'ont apparemment pas été utilisées ou, si elles ont été utilisées, n'ont pas été étudiées quant à leur efficacité, pour la tocolyse des avortements imminents du 2e trimestre.

2. Ethanol (alcool éthylique)

L'utilisation de perfusions intraveineuses d'alcool éthylique a été introduite dans le traitement des accouchements prématurés (à partir de la 32e semaine) en 1965 (2, 9). Les doses d'éthanol requises pour freiner les contractions utérines sont élevées. On perfuse d'abord durant deux heures 7,5 ml/kg de poids corporel et par heure d'une solution d'éthanol à 10% dans une solution isotonique (glucose, chlorure de sodium) (0,75 g d'alcool/kg p.c. et heure) et on continue ensuite à perfuser la même solution à 10% à une vitesse de 1,5 ml/kg/heure pendant une durée totale d'à peu près 10 heures. Les taux sanguins qui doivent être atteints sont de l'ordre de 1,2 à 1,8 g/l de plasma et correspondent donc, pour des personnes non alcooliques, à un état d'ivresse parfois marqué, mais ne devraient pas entraver la conscience. Si tel est le cas, la perfusion doit immédiatement être fortement ralentie. Une anesthésie par l'éthanol est toujours dangereuse parce que les doses anesthésiques sont très proches de celle qui inhibent le centre respiratoire. Théoriquement, il devrait être possible d'atteindre les mêmes concentrations sanguines d'éthanol en ingérant de l'alcool sous forme de boisson appropriée et plus agréable par voie orale: la procédure ne paraît pas avoir été étudiée dans des conditions cliniques. L'éthanol n'a apparemment pas été essayé dans ces doses dans le traitement de l'avortement imminent du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse. Il n'y a pas de doute que les perfusions i.v. d'éthanol peuvent retarder l'accouchement mais apparemment le retardement obtenu ne produit pas une diminution de la mortalité par troubles respiratoires chez le nouveau-né (5).
Actuellement, l'éthanol n'est généralement employé comme tocolytique qu'en cas de contre-indications de l'emploi d'agents adrénomimétiques bêta.

3. Médicaments adrénomimétiques bêta-2 («bêta-2-mimétiques»)

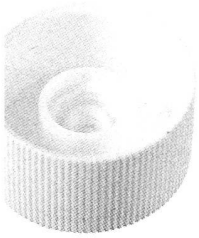
On sait depuis plus d'un demi-siècle que de grandes doses d'adrénaline peuvent freiner les contractions de l'utérus gravide. Les doses requises pour cet effet causent une augmentation très forte de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque et sont donc cliniquement inutilisables. L'effet utérin de l'adrénaline n'est pas bloqué par des antagonistes agissant sur les récepteurs alpha mais est bloqué par des antagonistes agissant au niveau des récepteurs bêta («béta-bloquants»). L'emploi de médicaments bêta-bloquants pendant la grossesse peut déclencher des contractions utérines et, éventuellement, des avortements! Les récepteurs utérins responsables du ralentissement des contractions utérines peuvent aussi être stimulés par l'isoprénaline qui, cependant, aux doses nécessaires à cet effet, provoque des tachycardies et des palpitations insupportables. Les récepteurs adrénergiques bêta de l'utérus appartiennent à la catégorie des récepteurs bêta-2, dont la stimulation est aussi responsable de la dilatation de différents vaisseaux sanguins et de la dilatation des bronches déclenchées par des substances adrénomimétiques. (La stimulation des récepteurs bêta-1, par contre, est responsable de l'accélération du coeur et de l'augmentation du débit cardiaque.) Par conséquent, dans le but de freiner les contraction utérines, on emploie des substances qui stimulent «sélectivement» les récepteurs bêta-2. Tout en stimulant préférentiellement les récepteurs bêta-2, les bêta-2-mimétiques ont cependant toujours aussi un effet sur les récepteurs bêta-1 et, par conséquent, entrainent aussi toujours des tachycardies et des augmentations du débit cardiaque lorsqu'ils sont administrés à doses élevées.
Les substances qui stimulent les récepteurs bêta-2 sont aussi, à l'heure actuelle, les médicaments préférés dans le traitement des accès d'asthme. Théoriquement, tous les agents bêta-2 mimétiques, tant soit peu sélectifs, pourraient être utiles dans le traitement des contractions indésirables de l'utérus gravide. En pratique, seul un nombre limité des bêta-2 mimétiques connus a été employé à large échelle comme tocolytique et peut être considéré comme bien connu pour cette indication. Il faut cependant souligner que le profil d'action des bêta-2-mimétiques employés comme tocolytiques ne se distingue pas de celui des autres bêta-2-mimétiques employés de préférence comme antiasthmatiques. En particulier et malheureusement, on ne connaît, jusqu'à présent, aucun bêta-2-mimétique qui agirait sélectivement sur l'utérus et pourrait effectuer une tocolyse efficace à des doses dépourvues d'effets secondaires dûs à l'action sur d'autres récepteurs adrénergiques bêta-2 ou même bêta-1.
D'autre part, presque tous les bêta-2-mimétiques sont aussi efficaces lorsqu'ils sont administrés par voie orale: ces substances sont absorbée à partir de l'intestin et subissent une dégradation relativement importante lors de leur premier passage par le foie. Pour cette raison, les doses orales utiles paraissent très élevées par rapport aux doses employées par voie intraveineuse. Lors de l'emploi comme tocolytique, les bêta-2-mimétiques sont toujours donnés par perfusion intraveineuse jusqu'à ce que la situation devienne moins menaçante. On peut ensuite essayer de maintenir une certaine tocolyse par l'administration orale.
On pourrait, naturellement, aussi essayer de donner des agents bêta-mimétiques dans un but tocolytique par voie sublinguale, comme on le fait pour certains autres bêta-mimétiques dans le traitement de l'asthme: On éviterait ainsi la dégradation lors du premier passage par le foie. Cette voie d'administration paraît avoir été peu étudiée en obstétrique.

Les bêta-2-mimétiques utilisés comme tocolytiques sont indiqués dans le tableau 1, avec leur nom générique (dénomination commune internationale = DCI), avec leur nom de marque suisse, leur dose en perfusion intraveineuse, leur dose orale et leurs formes commerciales existant en Suisse.
Le mode de traitement pour des contractions utérines risquant d'entraîner un accouchement prématuré pour la ritodrine serait le suivant: perfusion i.v. à raison de 100/µg (0,1 mg) par minute pour 20 minutes. Ensuite augmentation de la dose perfusée par 50 µg (0,05 mg) toutes les dix minutes jusqu'à atteinte d'une vitesse de perfusion de 300 µg (0,3 mg)/min. Si les

Bêta-2-mimétiques utilisés comme tocolytiques Tableau 1

Nom (DCI)	Marque (*) nom protégé	Dose i.v. µg/min.	Dose orale mg/jour	Formes commerciales
Ritodrine	Pre-Par® Yutopar®	100–300	40–100	Amp. à 50 mg en 5 ml; compr. à 10 mg
Fénotérol	Partusistène®	1–3	20–40	Amp. à 0,5 mg en 10 ml; compr. à 5 mg
Buphénine	Tocodrine®	100–300	30–75	Amp. à 25 mg en 5 ml; capsules-ret. à 15 mg
Hexoprénaline (8)	Gynipral®	3–10	1,5–4,0	Amp. à 0,01 mg en 2 ml; amp. à 0,025 mg en 5 ml; compr. à 0,5 mg
Salbutamol	Ventolin®	2–10	6–16	Amp. à 0,5 mg en 1 ml; amp. à 5 mg en 5 ml; compr. à 2 mg, compr. à 4 mg

Les résultats convaincants des essais effectués à la Clinique obstétricale et gynécologique de Berne l'attestent:



Baume pour les seins des nourrices et onguent vulnéraire

- a désormais un effet thérapeutique beaucoup plus efficace
  grâce aux modifications apportées à sa composition (5 % de panthénol)
- tout en s'appliquant plus facilement et en pénétrant mieux grâce aux nouveaux excipients qu'il contient.

En outre, grâce à l'adjonction d'essence de fenouil, le parfum du nouveau Galamila est agréablement frais.

De plus: Galamila est admis par les caisses-maladie!

Un produit Galactina Pharma

contractions s'arrêtent avant d'atteindre cette dose, continuer la dose efficace pendant 12 heures, de même si la dose efficace est de 300 µmg/min. 30 minutes avant la fin de la perfusion intraveineuse, administrer une dose orale de 10 mg, répétée toutes les 3 heures pour les premières 24 heures, toutes les 4 heures le deuxième jour et ensuite toutes les 6 heures. La dose quotidienne orale ne doit jamais dépasser 125 mg (3). Pour les autres bêta-2-mimétiques énumérés dans le tableau 1, le mode général d'application sera le même, les doses étant toutefois différentes.

L'efficacité de la ritodrine dans le traitement de la menace d'avortement précoce, après la 32e semaine de la grossesse, ne fait aucun doute (6). Le traitement résulte en une augmentation du nombre des nouveaux-nés avec un poids de plus de 2,5 kg, des nouveaux-nés ayant vécu au moins 36 semaines dans l'utérus, ainsi qu'une diminution de la fréquence du syndrome de détresse respiratoire chez les nouveaux-nés et de la mort des nouveaux-nés. Bien que des preuves aussi formelles et aussi étendues n'aient pas été fournies pour les autres bêta-2-mimétiques, beaucoup d'observations indiquent que les résultats à attendre dans le traitement de l'accouchement prématuré sont les mêmes.

L'efficacité des bêta-2-mimétiques dans le traitement des menaces d'avortement au deuxième trimestre est moins bien prouvée, la preuve étant d'ailleurs difficile à cause du grand nombre de menaces apparentes d'avortements qui disparaissent par le repos au lit et la sédation seuls. Il paraît cependant probable que les bêta-2-mimétiques soient efficaces dans cette indication dès que leur administration est limitée aux cas où il n'y a ni malformation de fœtus, ni avortement déjà en progression.

Il parait également probable qu'à l'heure actuelle les bêta-2-mimétiques sont donnés dans de nombreux cas où il y a des menaces d'avortements qui passeraient aussi sans médicaments.

Avec ces réserves, le traitement par des bêta-2-mimétiques tocolytiques est considéré comme indiqué dans tous les cas où des contractions utérines à intervalles réguliers se manifestent entre la 20e et la 37e semaine de la grossesse et dans lesquels il y a un effacement entamé ou progressif du col utérin. D'autre part, dans les menaces d'accouchement précoce dues à une «insuffisance isthmocervicale» (c'est-à-dire les cas où le col utérin s'ouvre sans effacement approprié du col et sans contractions régulières), le traitement tocolytique par bêta-2-mimétique ne promet aucun succès. La seule mesure efficace contre des accouchements précoces de ce type est le cerclage chirurgical du col utérin.

Les bêta-2-mimétiques tocolytiques ont tous les mêmes effets secondaires. Aux doses efficaces, ils entraînent une tachycardie et une augmentation du débit cardiaque partiellement par effet bêta-2 direct sur le cœur et partiellement par voie réflexe en réponse à l'abaissement de la pression artérielle causée par le bêta-mimétique, une tachycardie accompagnée de l'augmentation du débit cardiaque qui est responsable des **palpitations** dont se plaignent toutes les personnes traitées et qui peuvent devenir insupportables.

Les bêta-mimétiques causent une rétention rénale d'eau, de sodium et de potassium qui, en présence d'une perfusion de trop grandes quantités de liquide, peut conduire à une insuffisance cardiaque gauche et/ou à un **œdème pulmonaire.** Il y a eu des décès par œdème pulmonaire. L'administration totale de liquide doit être limitée chez les malades traités par les bêta-2-mimétiques à 2 litres par 24 heures. Une certaine dilatation du cœur et une augmentation de la pression intraventriculaire gauche pendant le remplissage persiste chez les femmes traitées pour danger d'accouchement précoce pendant quelques semaines après l'accouchement. Subjectivement, à part les palpitations, les patientes se plaignent souvent de bouffées de chaleur.

La perfusion de bêta-2-mimétique entraîne presque toujours une hyperglycémie marquée chez les mères qui, à son tour, peut entraîner, par stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas du fœtus une hypoglycémie chez le nouveau-né. La tocolyse par bêta-2-mimétique, chez des malades diabétiques, doit être évitée et, si elle est utilisée, doit être surveillée très rigoureusement.

Chez les patientes traitées, il peut y avoir une acidose métabolique qui n'est pas toujours proportionnelle à l'hyperglycémie. Les bêta-2-mimétiques entraînent couramment une hypokaliémie, non pas par perte urinaire de potassium (en effet, il y a généralement rétention de potassium), mais par déplacement du potassium du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire. L'hypokaliémie comme telle n'a pas besoin d'être traitée. L'hypokaliémie est souvent accompagnée d'une hypomagnésiémie. Il est possible que la compensation de cette hypomagnésiémie par l'administration parentérale de sulfate de magnésium puisse atténuer les effets secondaires subjectivement désagréables des bêta-2-mimétiques (8).

Pour antagoniser les effets secondaires subjectivement désagréables des bêta-2-mimétiques, il a été recommandé de combiner leur perfusion intraveineuse avec une perfusion de l'agent anticalcique **vérapamile.** L'efficacité de cette mesure n'a cependant pas été confirmée par d'autres investigateurs. On a aussi essayé de combiner le bêta-2-mimétique avec un antagoniste bêta-1: les résultats n'ont pas été convaincants et, les antagonistes n'étant pas «plus spécifiques» que les protagonistes, il y a le risque de supprimer par l'antagoniste bêta-1 les effets du protagoniste bêta-2, y compris les effets utérins.

Le traitement tocolytique par des bêta-2-mimétiques est contre-indiqué chez des femmes enceintes souffrant d'une maladie du cœur, d'hyperthyroïdie, d'hypertension pulmonaire ou de diabète mal équilibré ou difficilement contrôlable. Le traitement est aussi contre-indiqué dans des grossesses ayant duré moins de 20 semaines dans les cas de mort intra-utérine du fœtus, dans les cas de chorioamnionite et les cas de détachement prématuré du placenta.

5. Autres médicaments tocolytiques

On a naturellement essayé de freiner ou d'arrêter des contractions utérines par les bloqueurs du canal lent au sodium et au calcium des membranes cellulaires, c'est-à-dire les **anticalciques.** Le vérapamile s'est apparemment avéré inefficace sous ce rapport. Par contre, la nifédipine paraissait être efficace dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré après la 36e semaine; les données ne suffisent cependant pas à prouver l'efficacité et l'innocuité de la nifédipine dans cette indication.

Des accouchements peuvent aussi être retardés par diminution de l'activité des contractions utérines régulières, par les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens qui agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines. Le blocage de la synthèse des prostaglandines qu'il pourrait provoquer chez le nouveau-né risquerait cependant d'induire une fermeture prématurée du canal de Botal et d'induire ainsi une hypertension pulmonaire. C'est à cause de ce danger que ces médicaments n'ont pas été essayés à plus large échelle.

Bibliographie

1. S. N. Caritis: Treatment of preterm labour: a review of the therapeutic options. Drugs, *26*: 243, 1983.
2. **R. K. Creasy,** Ed.: Preterm parturition. Symposium. Semin. Perinatol., *5*: 191, 1981
3. **A. G. Gilman, L. S. Goodman, T. W. Rall, F. Murad,** Eds.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th edition. New York, Toronto, London: Macmillan, 1985, p. 942.
4. **I. Ingermarsson,** Ed.: Beta-receptor agonists in obstetrics: symposium. Acta obstet. gynecol. scand., *108*: Suppl. 1 : 13, 1982.
5. **H. Jung,** Ed.: Fenoterol (Partusisten ®) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und in der Perinatologie. Thieme, Stuttgart, 1978.
6. **I. R. Merkatz, J. B. Peter, T. B. Barden:** Ritodrine hydrochloride: A betamimetic agent for use in preterm labor. Obstetr. Gynecol., *56*: 7, 1980.
7. **R. Richter:** Betamimetika zur Behandlung der drohenden Frühgeburt: Pharma-Kritik, *9*: 33, 1983.
8. **L. Spätling, Ed.:** Hexoprenalin, ein neues Tokolytikum in der Geburtshilfe. Springer, Heidelberg, 1987.
9. **F. J. Zlatnik, F. Fuchs:** A controlled study of ethanol in treatment of premature labor. Am J. Obst. Gynecol., *112*: 610, 1972.