KCE REPORT 228Bs

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

RÉSUMÉ

PRÉVENTION DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ CHEZ LES FEMMES À RISQUE – EVALUATION DE QUELQUES MESURES COURANTES





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Représentants du ministre des Affaires sociales	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel Devos	Wilfried Den Tandt
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	Lieve Wierinck	

Contrôle

Commissaire du Gouvernement	Steven Sterckx

Directie

Directeur Général	Raf Mertens
Directeur Général Adjoint	Christian Léonard
Directeurs du programme d'études	Kristel De Gauquier Dominique Paulus

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)
Doorbuilding (10e étage)
Boulevard du Jardin Botanique, 55
B-1000 Bruxelles
Belgique

T +32 [0]2 287 33 88
F +32 [0]2 287 33 85
info@kce.fgov.be
http://www.kce.fgov.be

KCE REPORT 228Bs
GOOD CLINICAL PRACTICE

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

RÉSUMÉ

PRÉVENTION DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ CHEZ LES FEMMES À RISQUE – EVALUATION DE QUELQUES MESURES COURANTES

KRISTIEN ROELENS, DOMINIQUE ROBERFROID, NADERA AHMADZAI, MOHAMMED ANSARI, KAVITA SINGH, LAURA GAUDET, SOPHIE ALEXANDER, FILIP COOLS, BÉNÉDICTE DE THYSEBAERT, PATRICK EMONTS, GILLES FARON, WILFRIED GYSELAERS, CHRISTINE KIRKPATRICK, LIESBETH LEWI, HILDE LOGGHE, ANNE NISET, VINCENT RIGO, INGE TENCY, BART VAN OVERMEIRE, LEEN VERLEYE

COLOPHON

Titre :	Prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes à risque – Evaluation de quelques mesures courantes – Synthèse
Auteurs :	Kristien Roelens (UZ Gent), Dominique Roberfroid (KCE), Nadera Ahmadzai (Ottawa Hospital Research Institute), Mohammed Ansari (Ottawa Hospital Research Institute), Kavita Singh (Ottawa Hospital Research Institute), Laura Gaudet (Dalhousie University, Canada), Sophie Alexander (ULB), Filip Cools (UZ Brussel), Bénédicte de Thysebaert (Belgian Midwife Association), Patrick Emonts (CHU de Liège), Gilles Faron (UZ Brussel), Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost-Limburg), Christine Kirkpatrick (Hôpital Erasme Bruxelles), Liesbeth Lewi (UZ Leuven), Hilde Logghe (AZ St.-Lucas Brugge), Anne Niset (Belgian Midwife Association), Vincent Rigo (CHU de Liège), Inge Tency (KAHO Sint Lieven), Bart Van Overmeire (Hôpital Erasme Bruxelles), Leen Verleye (KCE)
Coordinateur de projet :	Dominique Paulus (KCE)
Relecture :	Pascale Jonckheer (KCE), Françoise Mambourg (KCE), Raf Mertens (KCE), Dominique Paulus (KCE)
Stakeholders :	Liesbet Timmers (Belgian Midwife Association), Yannic Verhaest (VVOC), Trinette Dirickx (VVOC), Anita Verhille (VVOC)
Validateurs externes :	Gilles Kayem (CHU Louis Mourier – France), Geert Page (Jan Yperman Ziekenhuis)
Validateurs CEBAM :	Jan Bosteels (Imelda Ziekenhuis Bonheiden), Roland Van Dijck (Heilig Hartziekenhuis Leuven), Stijn Van de Velde (CEBAM)
Remerciements :	Nous remercions tous les participants des groupes LOK/GLEM à Bruges, Gand, Bruxelles et Ixelles et les collaborateurs suivants du Ottawa Hospital Research Institute: David Moher, Chantelle Garritty, Mark Walker, Brian Hutton, Rebecca Skidmore et Raymond Daniel.
Autres intérêts déclarés :	Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d'une publication ou la collaboration à un tel travail : Rebecca Skidmore (AHRQ) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Chantelle Garritty, Laura Gaudet, Liesbeth Lewi (études académiques p.ex.. études sur grossesses gémellaires monochoriales), Kristien Roelens, Geert Page Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d'une recherche: Wilfried Gyselaers (Promoteur PHD's : IWT et LCRP-projet chez Université Hasselt) Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Bart Van Overmeire (cours IPOKRaTES), Geert Page (conférences sur EBM pour les LOK's ; des congrès d'Urologie), Roland Van Dijck (participation à un congrès) Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Anita Verhille (membre du comité de VVOC), Trinette Dirikx (board member VVOC), Yannic Verhaest (membre du comité de VVOC), Geert Page (membre du VVOG)

	Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Anita Verhille, Trinette Dirikx, Yannic Verhaest En outre, il convient de noter que tous les experts et les stakeholders, ainsi que les validateurs consultés dans ce rapport ont été choisis en raison de leur expertise dans le domaine de l'accouchement prématuré. Par conséquent, ils peuvent aussi avoir des intérêts potentiels de différentes natures liés au sujet principal de ce rapport.
Layout :	Ine Verhulst
Disclaimer :	• **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.** • **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.** • **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.** • **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**
Date de publication :	11 juillet 2014
Domaine :	Good Clinical Practice (GCP)
MeSH :	Premature birth; Obstetric labor; premature; Secondary prevention; Tertiary
Classification NLM :	prevention WQ 330
Langue :	Français
Format :	Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal :	D/2014/10.273/61
Copyright :	Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce. 
Comment citer ce rapport ?	Roelens K, Roberfroid D, Ahmadzai N, Ansari M, Singh K, Gaudet L, Alexander S, Cools F, de Thysebaert B, Emonts P, Faron G, Gyselaers W, Kirkpatrick C, Lewi L, Logghe H, Niset A, Rigo V, Tency I, Van Overmeire B, Verleye L. Prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes à risque – Evaluation de quelques mesures courantes –Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2014. KCE Report 228Bs. D/2014/10.273/61. Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

PRÉFACE

Constatation toujours étonnante que de voir à quel point il est difficile tant pour le médecin que pour le patient d'envisager l'option thérapeutique (pourtant souvent légitime) consistant à « ne rien faire » ! Ceci est particulièrement vrai en cas de menace de travail prématuré chez les femmes enceintes où l'option de ne rien faire n'est absolument pas appliquée. Au milieu du siècle dernier, ces femmes recevaient des perfusions d'alcool. À part peut-être l'ambiance joyeuse qu'il suscitait en salle d'hôpital, ce traitement s'est finalement avéré n'avoir aucun effet. En revanche, le bébé dans l'utérus était bel et bien exposé à la boisson. Beaucoup plus dramatique encore a été l'utilisation pendant des décennies du diéthylstilbestrol (DES) contre le risque de fausse-couche et d'accouchement prématuré. Ce produit s'est non seulement avéré inefficace mais ce n'est qu'en 1970 qu'on a établi le lien entre ce médicament et la survenue de cancers génitaux rares chez des jeunes femmes exposées à celui-ci durant leur vie fœtale.

Depuis lors, un demi-siècle s'est écoulé et des milliers d'articles ont été publiés. Nous devrions donc en toute logique mieux connaître ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas. Or, la réalité est un peu moins glorieuse. Pour la plupart des questions cliniques, les véritables bonnes études se comptent toujours sur les doigts d'une main, lorsqu'elles ne sont pas carrément inexistantes. Toutefois, sur base des rares preuves disponibles et avec la contribution de nombreux spécialistes de la pratique, que nous remercions ici pour leur aide très précieuse, nous avons pu élaborer une réponse solide à la plupart des questions cliniques posées.

Il faudra à présent encore veiller à ce que ces recommandations soient effectivement respectées en pratique. Néanmoins, on ne devra pas s'attendre à une diminution spectaculaire du nombre d'accouchements prématurés car bon nombre de ces traitements recommandés sont déjà largement utilisés de nos jours et leur efficacité est loin d'être absolue. Le principal bénéfice de ces recommandations ira sans doute à ces femmes que l'on traite peut-être à tort à l'heure actuelle. Grâce à quelques analyses simples, il est possible de rassurer un groupe non négligeable de femmes chez lesquelles on suspecte un risque d'accouchement prématuré, et leur épargner ainsi pas mal de tracas. Ou : l'art difficile de ne rien faire !

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général

RÉSUMÉ

TABLE DES MATIÈRES

■ **PRÉFACE** **1**
■ **RÉSUMÉ** **2**
1. INTRODUCTION **4**
1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE 4
2. OBJECTIFS ET CHAMP D'APPLICATION DE CETTE RECOMMANDATION **5**
2.1. QUESTIONS DE RECHERCHE 5
2.2. UTILISATEURS VISÉS 6
3. MÉTHODES **7**
3.1. RECHERCHE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE 7
3.2. ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS ET ÉVALUATION EXTERNE 7
4. RECOMMANDATIONS CLINIQUES **9**
4.1. PRÉVENTION SECONDAIRE 9
4.1.1. Progestérone chez les femmes à risque 9
4.1.2. Cerclage 11
4.2. PRÉVENTION TERTIAIRE 13
4.2.1. Identification des femmes symptomatiques éligibles au traitement 13
4.2.2. Tocolyse 18
4.2.3. Traitement corticostéroïde prénatal répété 20
4.2.4. Tocolyse de maintenance 21
4.2.5. Sulfate de magnésium pour la neuroprotection 25
5. DISCUSSION **27**
■ **RECOMMANDATIONS DE POLITIQUES** **28**
■ **RÉFÉRENCES** **29**

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATION	DÉFINITION
AP	Accouchement prématuré
CEBAM	Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine
ECN	Entérocolite nécrosante
FNf	Fibronectine foetale
GDG	Groupe de développement du guideline
GLEM	Groupes Locaux d'Évaluation Médicale
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IGFBP-ph	Forme phosphorylée de la protéine de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline
HIV	Hémorragie intraventriculaire
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
LOK	Lokale kwaliteitsgroep
LR	Likelihood ratio
MIC	Unité de Soins Maternels Intensifs
NIC	Unité de Soins Néonatals Intensifs
PICOT	Population, Intervention, Comparateur, résultats Obtenus, Temps
RPC	Recommandation de pratique clinique
RPMAT	Rupture prématurée des membranes avant terme
RCT	Randomised controlled trial (essai clinique contrôlé randomisé)
SDR	Syndrome de détresse respiratoire
VVOC	Vlaamse Vereniging voor Ouders van Couveusekinderen
VVOG	Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

1. INTRODUCTION

1.1. Épidémiologie générale

Un accouchement prématuré est un accouchement qui survient à moins de 37 semaines d'âge gestationnel (soit moins de 259 jours après le premier jour des dernières règles). La naissance prématurée peut être classée en quatre catégories en fonction de l'âge gestationnel :

- très grande prématurité (moins de 28 semaines) ;
- grande prématurité (entre 28 et 31 semaines + 6/7 jours) ;
- prématurité modérée (entre 32 et 33 semaines + 6/7 jours) ; ou
- prématurité tardive (entre 34 et 36 semaines + 6/7 jours de gestation au total) ;

Les précurseurs obstétricaux à l'origine d'un accouchement prématuré (AP) sont les suivants : accouchement pour cause de détresse de la mère ou de l'enfant (déclenchement du travail ou césarienne avant le début du travail) ; travail prématuré spontané avec membranes intactes ; rupture prématurée des membranes avant terme (RPMAT).[1] L'incidence globale des AP en Belgique en 2011 était de 6,61 % (8442/127775).[2]

Plus l'âge gestationnel est bas, plus les risques de mortalité et de handicap sont élevés, les soins néonataux intensifs et par conséquent les coûts élevés.[3, 4] Les complications d'une naissance prématurée sont la deuxième cause de décès chez les enfants de moins de cinq ans dans le monde, et la principale cause de décès infantiles dans la plupart des pays riches ; [5] elles sont responsables de 60 à 80 % de la mortalité néonatale et de 75% de la morbidité néonatale dans la plus part des pays développés. La naissance prématurée peut entraîner des problèmes de santé graves comme une dysplasie broncho-pulmonaire, un syndrome de détresse respiratoire (SDR), une entérocolite nécrosante (ECN), une hémorragie intraventriculaire (HIV), une rétinopathie des prématurés, ou un sepsis. De plus, une naissance prématurée a des répercussions à vie sur le fonctionnement neuro-développemental, notamment un risque accru d'infirmité motrice cérébrale (IMC), des difficultés d'apprentissage et des troubles visuels, ainsi qu'un risque accru de maladies chroniques à l'âge adulte.[6-9] La charge sociale, psychologique et financière est très importante pour les familles. Le coût financier est également élevé en termes de soins néonataux intensifs, de soins continus et de besoins éducatifs. [3]

Il est important de noter qu'on ne connaît pas très bien l'histoire naturelle du travail prématuré en soi. Une recherche systématique récente a montré que 52,2 % (médiane) des femmes avec une menace d'accouchement prématuré n'avaient toujours pas accouché 7 jours plus tard, avec de grandes disparités entre les études incluses (variation de 0 à 84 %), et peu d'indications sur la source de ces variations. [10]

2. OBJECTIFS ET CHAMP D'APPLICATION DE CETTE RECOMMANDATION

La prévention de l'accouchement prématuré peut être classifiée comme primaire (s'adressant à toutes les femmes avant et pendant la grossesse pour prévenir et réduire les risques), secondaire (s'adressant aux femmes qui présentent un risque accru d'accouchement prématuré au vu de leurs antécédents obstétricaux ou des facteurs de risques de la grossesse en cours) et tertiaire (initiée après le début du travail dans le but d'éviter l'accouchement ou d'améliorer le pronostic pour le nourrisson prématuré).[11] La présente recommandation de pratique clinique (RPC) ne s'intéresse qu'à la prévention secondaire et tertiaire des accouchements prématurés spontanés et de leurs séquelles.

De nombreuses stratégies de prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes à risque ont été proposées, comme le dépistage et le traitement des maladies parodontales, l'arrêt du tabac, le cerclage du col utérin ou la pose d'un pessaire, la réduction de l'activité physique ou l'alitement, le traitement antibiotique des vaginoses bactériennes et de la bactériurie asymptomatique, etc. Chez les femmes présentant des symptômes, une intervention rapide (p. ex. administration prénatale de corticostéroïdes, transfert in utero vers une unité de soins intensifs néonataux) permet de réduire considérablement le taux de mortalité et de morbidités néonatales. De nombreuses questions demeurent néanmoins quant aux mesures préventives efficaces, quant aux femmes à qui administrer un traitement et sur la façon d'éviter un surtraitement, ainsi que sur l'utilité, la durée et le type de traitement tocolytique.

Les thèmes suivants sont abordés :

- Prévention secondaire dans la population à risque :
  - Antécédents d'accouchement prématuré ou de chirurgie du col utérin
  - Col utérin court mesuré par échographie
  - Modifications asymptomatiques du col de l'utérus (p. ex. funneling, effacement, dilatation)
- Prévention tertiaire chez les femmes présentant des symptômes, c'est-à-dire les femmes présentant des contractions utérines

Cette RPC n'inclut pas les sujets suivants :

- La prévention primaire (qui sera incluse dans la mise à jour du RPC « Soins prénatals de la femme enceinte en bonne santé », rapport KCE n°6).[12]
- La prévention de l'accouchement prématuré dans les grossesses gémellaires / multiples.
- La prématurité iatrogène (induite ou pour raisons médicales).
- La prise en charge de la rupture prématurée des membranes avant terme (RPMAT).

2.1. Questions de recherche

Cette recommandation de pratique clinique a été développé en collaboration avec des représentants des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de femmes à risque d'accouchement prématuré (le groupe de développement du guideline - GDG).

La sélection des questions de recherche a été réalisée par les membres du GDG et d'autres représentants des organisations professionnelles lors d'une première réunion des parties prenantes au KCE le 04 février 2013. Il a été demandé aux participants de sélectionner les questions de recherche prioritaires dans une liste d'interventions diagnostiques et thérapeutiques possibles, regroupées en trois chapitres : identification des patientes à risque, prévention secondaire des naissances prématurées chez les femmes à risque et prévention tertiaire des naissances prématurées.

Les 6 questions suivantes ont été sélectionnées :

1. Quelles sont la valeur prédictive et l'efficacité clinique d'un test basé sur la mesure de la fibronectine fœtale ou de la forme phosphorylée de la protéine de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFBP-ph) chez les femmes enceintes présentant des contractions utérines ?
2. Quelles sont la valeur prédictive et l'efficacité de l'échographie vaginale et de la mesure de la longueur du col utérin chez
   - les femmes asymptomatiques ayant des antécédents d'accouchement prématuré ?
   - les femmes enceintes présentant les signes d'une menace d'accouchement prématuré ?

3. Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de la progestérone en tant que traitement de prévention secondaire chez
   - o les femmes asymptomatiques ayant des antécédents d'accouchement prématuré ?
   - o les femmes asymptomatiques dont le col utérin est court à l'échographie à 20-22 semaines de grossesse ?
4. Quelles sont l'efficacité et l'innocuité d'un cerclage chez les femmes enceintes présentant
   - o des antécédents d'accouchement prématuré au cours du deuxième trimestre ?
   - o un col court à l'échographie ?
   - o une dilatation prématurée du col utérin en début de grossesse ?
5. (a) Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de la poursuite du traitement tocolytique après 48 heures, soit le délai nécessaire pour administrer les corticostéroïdes, chez
   - o les femmes enceintes chez qui le travail prématuré commence avant la 32ème semaine ?
   - o les femmes enceintes chez qui le travail prématuré commence après la 32ème semaine ?

   (b) Quelles sont l'efficacité et l'innocuité d'une tocolyse de maintenance après l'arrêt du travail prématuré chez
   - o les femmes enceintes chez qui le travail prématuré commence avant la 32ème semaine ?
   - o les femmes enceintes chez qui le travail prématuré commence après la 32ème semaine ?
6. Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de l'administration prénatale de sulfate de magnésium pour la neuro-protection du fœtus chez les femmes dont le travail prématuré est survenu avant 30-34 semaines ?

Après cette première sélection de questions cliniques, le GDG a décidé d'ajouter 2 autres questions :

7. Quel est l'agent tocolytique de choix ?
8. Quel est le rapport bénéfice-risque de l'administration répétée de corticostéroïdes en prénatal pour améliorer la maturité pulmonaire du nourrisson ?

Le détail des questions cliniques au format PICOT (Population, Intervention, Comparateur, résultats Obtenus, Temps) est disponible dans le rapport scientifique de cette RPC.

2.2. Utilisateurs visés

Cette recommandation de pratique clinique est destinée aux prestataires de soins de santé qui participent à la prise en charge des femmes enceintes à risque d'accouchement prématuré, y compris les sages-femmes et les gynécologues offrant des soins de niveaux secondaire et tertiaire. Elle peut également intéresser les médecins généralistes, les responsables d'hôpitaux et les décideurs politiques.

3. MÉTHODES

3.1. Recherche systématique de la littérature

Une recherche de revues systématiques, de méta-analyses et d'études primaires a été effectuée dans Medline, Embase et la Cochrane Library (base de données CDSR, CENTRAL, DARE, HTA) par deux chercheurs indépendants (à partir de 2008).

En l'absence de revues systématiques et de méta-analyses de haute qualité, les RPCs de haute qualité ont servi de point de départ.

Cette recherche a été complétée par une recherche des études primaires publiées depuis la date de recherche de la revue systématique/RPC la plus récente. Une recherche de novo des études primaires a été réalisée en l'absence de revue systématique/directive pour un test spécifique.

3.2. Élaboration des recommandations et évaluation externe

Le niveau de preuve et la force des recommandations ont été déterminés à l'aide de la méthodologie GRADE (Tableau 1, Tableau 2 et Tableau 3).

Tableau 1 – Niveaux de preuve sur base du système GRADE[13]

Niveau de qualité	Définition	Qualité méthodologique des preuves à l'appui
Elevé	Nous sommes très confiants que l'effet réel est proche de l'estimation de l'effet.	RCTs sans limitations importantes ou preuves irréfutables provenant d'études observationnelles
Modéré	Nous sommes modérément confiants dans l'estimation de l'effet. L'effet réel est probablement proche de l'estimation, mais il y a une possibilité qu'il soit considérablement différent.	RCTs comportant des limitations importantes (résultats incohérents, faiblesses méthodologiques, méthodes indirectes ou imprécises) ou exceptionnellement des preuves solides émanant d'études observationnelles
Faible	Notre confiance en l'estimation est limitée. L'effet réel peut être considérablement différent de l'estimation.	RCTs comportant des limitations très importantes ou études observationnelles ou séries de cas
Très faible	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : l'effet réel est probablement considérablement différent de l'estimation.	

Tableau 2 – Force des recommandations sur la base du système GRADE[14]

Grade	Définition
Forte	Les effets désirables d'une intervention l'emportent clairement sur les effets indésirables (l'intervention doit être pratiquée), ou les effets indésirables d'une intervention l'emportent clairement sur les effets désirables (l'intervention ne doit pas être pratiquée).
Faible	Les effets désirables d'une intervention l'emportent probablement sur les effets indésirables (l'intervention doit probablement être pratiquée), ou les effets indésirables d'une intervention l'emportent probablement sur les effets désirables (l'intervention ne doit probablement pas être pratiquée).

Tableau 3 – Interprétation des recommandations fortes et conditionnelles (faibles)*

Implications	Recommandation forte	Recommandation faible ou conditionnelle
Pour les patients	La majorité des individus dans cette situation opterait pour le plan d'action recommandé et seule, une petite minorité des patients ne le ferait pas. Des aides formelles à la décision ne sont probablement pas nécessaires pour aider les individus à prendre des décisions congruentes par rapport à leurs valeurs et leurs préférences.	Dans cette situation, la majorité des individus souhaiterait le plan d'action suggéré, mais de nombreuses personnes ne le souhaiteraient pas.
Pour les cliniciens	La majorité des individus devrait bénéficier de l'intervention. L'adhésion à cette recommandation conformément au guide de pratique clinique pourrait être utilisée comme critère de qualité ou indicateur de performance.	Il convient de reconnaître que des choix différents sont appropriés pour les patients et que vous devez aider chaque patient à prendre une décision de prise en charge congruente avec ses propres valeurs et ses préférences. Des aides à la décision peuvent s'avérer utiles pour aider les individus à prendre des décisions congruentes avec leurs valeurs et leurs préférences.
Pour les décideurs	La recommandation peut être adoptée comme politique dans la plupart des cas.	Les décisions politiques nécessitent un débat substantiel et la participation de différents intervenants.

** les termes "conditionnel" et "faible » peuvent être utilisés comme synonymes*

Les recommandations préparées par le GDG ont été testées par 4 groupes composés de sages-femmes, de gynécologues et de néonatologues travaillant au niveau de soins secondaire et tertiaire. Il leur a été demandé de noter toutes les recommandations en fonction de leur clarté et de leur exhaustivité et de faire part de leurs observations sur les facteurs susceptibles de freiner la mise en œuvre de la RCP. Ces notes et commentaires ont été examinés au cours de 4 réunions en avril 2014 (GLEM/LOK).

Le VVOC (Vlaamse Vereniging voor Ouders van Couveusekinderen) a de plus revu le projet de recommandations du point de vue des patients.

Pour finir, deux évaluateurs externes ont examiné le contenu scientifique de la directive et ont abordé les problèmes potentiels avec les membres du GDG lors d'une dernière réunion. La présente directive a été validée en mai 2014 par le CEBAM, le Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine, sur base de l'échelle AGREE II.

4. RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Les détails complets sur les données probantes à la base des recommandations ci-dessous sont disponibles dans le rapport scientifique et son supplément.

4.1. Prévention secondaire

Etant donné que les femmes présentant des antécédents d'accouchement prématuré ou p. ex. de chirurgie de l'utérus présentent un risque accru d'accouchement prématuré et peuvent bénéficier de mesures préventives, l'anamnèse est une première étape cruciale dans la prévention des accouchements prématurés et de leurs séquelles.

4.1.1. Progestérone chez les femmes à risque

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Prescrire de la progestérone vaginale aux femmes asymptomatiques avec des antécédents d'accouchement prématuré, du début du second trimestre jusqu'à la 34ème semaine au minimum.	Forte	Faible
Envisager de prescrire de la progestérone vaginale chez les femmes asymptomatiques présentant un col court à l'échographie vaginale.	Faible	Faible

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	**Femmes avec antécédents d'accouchement prématuré** L'administration de progestérone pendant la grossesse permet de réduire les risques de mortalité périnatale, d'accouchement prématuré avant la 34ème semaine et d'accouchement prématuré avant la 37ème semaine de grossesse sans augmentation significative des évènements indésirables pour la mère. Le recours à la ventilation assistée, l'occurrence des ECN, les admissions en unité de soins intensifs néonataux et la mortalité néonatale se voient également réduits. Il n'y a aucune preuve d'un bénéfice sur le pronostic à long terme, les preuves disponibles n'étant

	pas suffisantes. Aucune différence dans les effets n'a été observée entre les voies d'administration, le moment du début de traitement et les doses de progestérone. Il n'y a aucune indication d'évènements indésirables graves liés à l'administration de progestérone au cours de la grossesse. **Femmes présentant un col court à l'échographie vaginale** La définition d'un col utérin court varie selon les études (< 15 mm, entre 10 et 20 mm, < 25 mm, < 30 mm). L'administration de progestérone au cours de la grossesse réduit le risque d'accouchement prématuré avant la 28ème semaine et d'accouchement prématuré avant la 34ème semaine. Cependant, les preuves sont limitées. Les deux études utilisant de la progestérone par voie vaginale montrent un effet positif sur l'occurrence du syndrome de détresse respiratoire (si on inclut les études sur la progestérone IM : p=0,050). Les effets sur les autres paramètres restent incertains, car la puissance des études est insuffisante. Néanmoins, le bénéfice d'un dépistage systématique des cols courts par échographie vaginale chez toutes les femmes enceintes n'a pas été évalué. De plus, les femmes incluses dans les études avaient possiblement des facteurs de risque supplémentaires d'accouchement prématuré (une étude par exemple n'incluait que les femmes ayant connu un épisode de travail prématuré interrompu). En outre, le dépistage des femmes sans facteur de risque d'accouchement prématuré risquerait de donner lieu à un grand nombre de faux positifs et donc à un sur-traitement, et de provoquer beaucoup d'anxiété. Il n'y a aucune indication d'évènements indésirables graves liés à l'administration de progestérone par voie vaginale au cours de la grossesse. **Posologie** Pour limiter les effets indésirables, il est proposé d'administrer la progestérone par voie vaginale à la dose la plus faible testée lors des essais cliniques (200 mg une fois par jour).
Qualité des preuves	Faible niveau de preuves.
Coûts (attribution des ressources)	Aucune analyse formelle du rapport coût-efficacité n'a été réalisée.
Valeurs et préférences	Les femmes présentant des antécédents d'accouchement prématuré se sentent rassurées de savoir qu'on peut agir avant l'apparition des symptômes d'accouchement prématuré et que l'administration de progestérone ne présente pas de risque. Une fois de plus, il est important de souligner la nature préventive de cette intervention.

4.1.2. Cerclage

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Ne pas recourir systématiquement au cerclage pour la prévention secondaire de l'accouchement prématuré chez les femmes présentant comme seul facteur de risque des antécédents d'accouchement prématuré (entre 24 et 37 semaines).	Forte	Très faible
Envisager de mesurer la longueur du col utérin pendant le second trimestre de la grossesse (14 à 24 semaines) en cas d'antécédents d'accouchement prématuré avant 32 semaines afin d'identifier les femmes éligibles pour un cerclage en prévention secondaire.	Faible	Sans objet
Envisager un cerclage chez les femmes avec des antécédents d'accouchement prématuré avant 32 semaines de gestation et un col court à l'échographie.	Faible	Très faible
Envisager un cerclage primaire (à 12-14 semaines de grossesse) chez les femmes avec des antécédents d'accouchements prématurés répétés au second trimestre.	Faible	Très faible

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	**Femmes avec antécédents d'accouchement prématuré ou de chirurgie du col utérin** Il n'existe aucune preuve des effets bénéfiques du cerclage en tant que prévention secondaire chez les femmes considérées à haut risque sur la seule base des antécédents (antécédents d'accouchement prématuré, antécédents de chirurgie du col utérin). D'un autre côté, le cerclage augmente le risque de pyrexie maternelle et des autres effets secondaires possibles, ainsi que le taux de césariennes. De plus, la comparaison indirecte de l'administration de progestérone et du cerclage chez ces femmes à haut risque ne montre aucun avantage évident du cerclage. **Femmes avec un col court à l'échographie vaginale** Le nombre et le calendrier des échographies réalisées varient selon les études examinant le recours au cerclage. Elles comportent soit une seule échographie à 18-20 semaines, soit des mesures répétées (p. ex. toutes les deux semaines) entre les semaines 14 et 20. Le regroupement des résultats de toutes les études (chez les femmes à risque élevé ou faible, sélectionnées par une échographie unique, ou par des échographies répétées) montre une réduction des décès périnataux, des accouchements prématurés avant la 37ème semaine, des accouchements prématurés avant la 34ème semaine et des accouchements prématurés avant la 28ème semaine, mais les résultats sont imprécis et les effets sont peut-être très faibles. Il n'existe aucune preuve d'un effet bénéfique sur la morbidité néonatale grave, sur le décès néonatal ou sur la combinaison décès périnatal et morbidités périnatales graves. La puissance des essais est néanmoins insuffisante,

	surtout pour les sous-groupes de patientes à risque élevé présentant un col utérin court lors d'une échographie unique ou répétée. L'échographie peut être utilisée pour réduire le nombre de poses de cerclage étant donné qu'une longueur du col utérin supérieure à 25 mm avant la 24ème semaine[15] représente une contrindication au cerclage chez les femmes à haut risque. Compte-tenu des imprécisions des résultats et des effets secondaires connus de la procédure, le GDG recommande de réserver le cerclage aux femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré avant la 32ème semaine et un col utérin court (< 25 mm) mesuré par échographie entre la 14ème et la 24ème semaine, car le bénéfice potentiel est plus élevé dans ce groupe. Compte-tenu des effets indésirables possibles du cerclage (infection, saignement, cicatrices utérines), il faut soigneusement soupeser les bénéfices possibles et les risques pour chaque cas, en tenant compte des antécédents de la patiente et de ses préférences personnelles. Un pessaire utérin a été proposé comme alternative, mais les données sont limitées. [16, 17] L'examen de la littérature concernant le pessaire utérin sort du cadre de la présente RCP. Pour les femmes ayant des antécédents d'accouchements prématurés répétés au deuxième trimestre, un cerclage primaire (à 12-14 semaines de grossesse) peut être envisagé.
Qualité des preuves	Très faible niveau de preuves.
Coûts (attribution des ressources)	Aucune évaluation du coût n'a été effectuée.
Valeurs et préférences	Les patientes acceptent le cerclage lorsqu'il est indiqué et que le médecin en parle avec les futurs parents, mais il faut se méfier de l'apparente sécurité engendrée par un soutien « mécanique » du col. Il faut expliquer clairement qu'un cerclage peut être bénéfique mais comporte aussi des limites, c.-à-d. qu'il ne prévient l'apparition du travail prématuré.

Recommandation

Nous n'avons pas pu identifier d'études randomisées contrôlées concernant la progestérone ou le cerclage dans la sous-population de femmes enceintes présentant des modifications avancées du col utérin (c.-à-d. une dilatation du col avec membranes apparentes). En conséquence, le GDG a décidé de ne pas formuler de recommandations pour cette population.

4.2. Prévention tertiaire

Il faut garder à l'esprit un certain nombre de considérations lorsqu'on décide si un traitement tocolytique doit ou non être mis en place :

- Seule une minorité des femmes présentant des signes et symptômes d'accouchement prématuré vont effectivement accoucher dans les sept jours qui suivent (voir plus haut).
- Il n'y a pas de preuve évidente qu'une prolongation de la grossesse en elle-même soit sans risque et améliore le pronostic néonatal. [18]
- Bien que peu fréquents, la tocolyse peut entraîner des effets indésirables graves. [19]

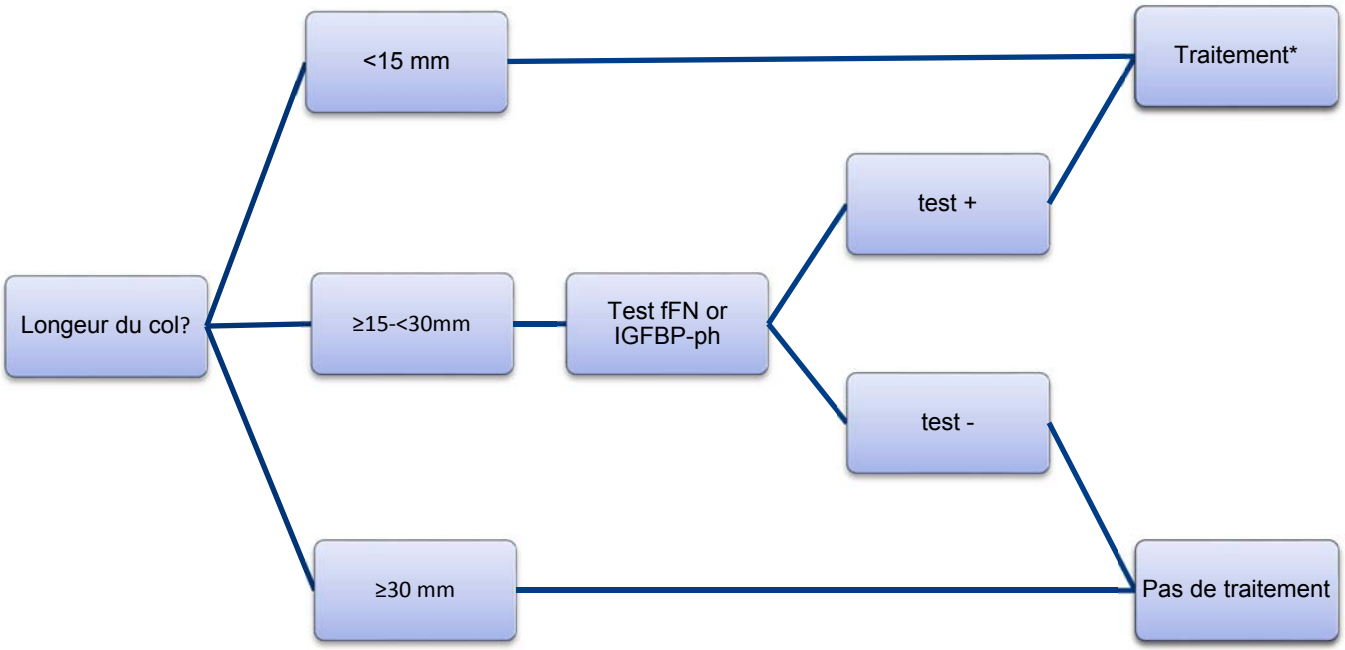
La décision d'initier une tocolyse doit donc toujours être fondée sur une évaluation clinique minutieuse et une analyse des bénéfices et des risques attendus, et s'accompagner d'autres interventions visant à optimiser le pronostic néonatal, par exemple l'administration (répétée) de corticostéroïdes en prénatal, le transfert vers une unité de soins tertiaires et l'administration de sulfate de magnésium le cas échéant.

En outre, lorsque des signes de travail prématuré apparaissent très tôt dans la grossesse, les décisions de traitement sont compliquées et difficiles sur les plans professionnel, éthique et émotionnel. Les parents, confrontés à des choix difficiles et à un pronostic incertain, ont besoin de beaucoup de conseils et de soutien. Afin d'offrir des orientations sur l'approche et la communication avec les futurs parents, les représentants de tous les centres de périnatalogie flamands (unités de soins maternels intensifs MIC et unités de soins néonatals intensifs NIC) ont rédigé un consensus qui se trouve sur le site internet du Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie (www.vvog.be) et du Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (www.GGOLFB.be). Le texte traduit a été examiné par les représentants du Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB) et a été adopté par cette association.

4.2.1. Identification des femmes symptomatiques éligibles au traitement

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Envisager de mesurer la longueur du col chez les femmes avec des symptômes de menace d'accouchement prématuré et une ouverture du col de moins de 30 mm afin d'éviter le surtraitement (admission à l'hôpital, transfert au niveau tertiaire, administration de tocolytiques). Si la longueur du col est ≥30 mm, aucun traitement n'est requis. Si la longueur du col est <15 mm, envisager un traitement (Figure 1).	Faible	NA
Envisager d'appliquer un test de fibronectine foetale ou un test de IGFBP-ph (forme phosphorylée de la protéine de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline) chez les femmes avec des symptômes de menace d'accouchement prématuré et une ouverture du col de moins de 30 mm et une longueur du col comprise entre 16 mm et 29 mm à l'échographie vaginale. Si le test est négatif, aucun traitement n'est requis car les preuves scientifiques sont insuffisantes (Figure 1).	Faible	NA

Figure 1 – Évaluation des femmes enceintes présentant des symptômes de menace d'accouchement prématuré et une dilatation du col inférieure à 3 cm



** corticostéroïdes, tocolyse, transfert en soins tertiaires si nécessaire*
FNf : Fibronectine fœtale.
IGFBP-ph : Forme phosphorylée de la protéine de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	**Test de la fibronectine fœtale (FNf)** Les essais randomisés contrôlés montrent un effet bénéfique possible sur le nombre d'accouchements prématurés avant la 37ème semaine de grossesse. Cependant, ces études présentent de graves lacunes, notamment l'absence de normalisation des protocoles de traitement en fonction des résultats du test. Le bénéfice pour les autres paramètres n'a pas pu être démontré, en raison de la petite taille des échantillons. Il n'y avait notamment aucune preuve sur les résultats essentiels prédéfinis par le GDG. Ceci dit, le test FNf peut s'avérer utile non dans la prévention de l'accouchement prématuré mais dans la réduction du surtraitement des femmes présentant des signes d'accouchement prématuré. Comme discuté dans l'introduction, seulement une minorité de ces femmes accoucheront dans les 7 jours et ont besoin d'un traitement immédiat. Malgré ceci, la pratique courante actuelle est de donner un traitement tocolytique à toutes les femmes présentant des signes d'accouchement prématuré. Comme les traitements tocolytiques peuvent occasionner de graves effets secondaires (voir chapitre 4.2.2) et les preuves de leurs bénéfices sont limitées, une mise au point soigneuse des femmes présentant des signes d'accouchement prématuré doit être réalisée avant de décider de démarrer un traitement tocolytique. Bien que le likelihood ratio négatif (LR(-)) du test FNf soit modéré (0,33), les études observationnelles montrent que, pour une probabilité pré-test de 9 % chez les femmes symptomatiques avec une dilatation du col inférieure à 3 cm, un résultat de test négatif entraîne une probabilité post-test de 3 à 4 %. Comme la prévalence d'un accouchement prématuré dans les 7 jours est faible chez les femmes sélectionnées (sur base de l'examen clinique et de l'échographie vaginale, voir ci-dessous), la Valeur Prédictive Négative du test FNf est élevée dans ce groupe d'individus. Si l'on considère que, sur la base du seul jugement clinique, la grande majorité des patientes serait traitées, le test FNf permettrait de réduire le surtraitement, ainsi que les effets secondaires et le coût qui y sont associés. Un traitement peut être évité environ tous les 1,4 tests. De plus, l'utilisation du dépistage FNf au niveau des soins secondaires permettra éventuellement de réduire les transferts inutiles vers les soins tertiaires. [20-22] Chez les patientes présentant une probabilité plus élevée en pré-test, p. ex. en cas de travail imminent, le dépistage FNf n'est pas utile. Le dépistage étant réalisé à partir d'un simple frottis vaginal, il n'y a aucun effet secondaire maternel significatif lié à ce test. **Test IGFBP-ph** Il n'y a pas de données disponibles issues d'essais randomisés sur l'efficacité clinique du dépistage de l'IGFBP-ph. Seules quelques études observationnelles ont comparé les tests IGFBP-ph et les tests FNf directement sur la même population. Lors de comparaisons indirectes, les paramètres de précision du test IGFBP-ph semblaient identiques à ceux du test de la fibronectine fœtale, bien que l'étude du test FNf ait été plus approfondie.

Éléments	Commentaires
	Le choix entre le test IGFB-ph et le test FNf dépendra d'autres facteurs comme la disponibilité, la facilité d'utilisation et le prix. Le test IGFBP-ph a l'avantage d'avoir des possibilités d'application plus larges, par exemple en cas de saignements vaginaux. D'après les expériences du GDG, un inconvénient possible du test IGFBP-ph est l'occurrence de résultats d'analyse flous, difficiles à interpréter. **Échographie vaginale : mesure de la longueur du col utérin** Trois essais randomisés contrôlés ont étudié l'efficacité d'une échographie transvaginale dans la prévention des accouchements prématurés avant les 28ème, 34ème et 37ème semaines, et n'ont mis en évidence aucun effet bénéfique. Cependant, le nombre d'évènements au cours de ces études était très faible. Comme pour le test FNf, le principal avantage de l'échographie vaginale est d'éviter une hospitalisation ou un traitement inutile. En utilisant un seuil de 30 mm, le taux de faux négatifs est systématiquement bas, et le LR(-) est de 0,09 (IC à 95 % : 0,02-0,019). La précision du diagnostic de travail prématuré peut être améliorée en associant l'échographie vaginale et un test FNf ou IGFBP-ph En s'appuyant sur une étude de DeFranco et al., [23] on peut proposer le schéma suivant (Figure 1): • longueur du col à l'échographie vaginale ≥ 30 mm : pas de traitement • longueur du col à l'échographie vaginale comprise entre 16 et 29 mm : test FNf ou test IGFBP-ph o test négatif : pas de traitement o test positif : corticostéroïdes, tocolyse, transfert en soins tertiaires si nécessaire • longueur du col à l'échographie vaginale ≤ 15 mm : corticostéroïdes, tocolyse, transfert en soins tertiaires si nécessaire L'échographie vaginale peut occasionner de l'inconfort, mais il n'a été constaté aucun effet indésirable grave.
Qualité des preuves	En raison des limitations méthodologiques actuelles du système GRADE pour les tests diagnostiques, GRADE n'a pas été appliqué aux recommandations concernant le diagnostic. **Test de la fibronectine fœtale et test IGFBP-ph** Efficacité : les essais randomisés évaluant l'efficacité clinique du test FNf pour orienter les décisions de traitement ont quelques limites, notamment l'absence de protocole thérapeutique normalisé en fonction des résultats des tests et le manque de puissance statistique. En outre, ces études ne mentionnent pas la prévention du surtraitement comme bénéfice possible du test. Performance du test : les études observationnelles ont pu sous-estimer la performance du test car la majorité des études ne mentionnent pas de procédure d'insu des prestataires de santé concernant les résultats des tests. Les études observationnelles risquaient également le biais de spectre, car dans la plupart des études, le mode de prélèvement n'était pas randomisé, ni consécutif, ni les deux.

Éléments	Commentaires
	Échographie vaginale Les ECR évaluant l'efficacité clinique de la mesure de la longueur du col utérin par échographie vaginale ne sont pas suffisantes pour démontrer un bénéfice clinique. Les études observationnelles montrent des résultats hétérogènes et présentent un biais de spectre.
Coûts (attribution des ressources)	**Test de la fibronectine fœtale** Les tests FNf ne sont pas remboursés en Belgique à l'heure actuelle. Le GDG estime qu'un test coûte à l'hôpital ou au patient entre 25 et 70 euros. Des données non publiées de l'Hôpital de Gand montrent que pour 4 tests FNf réalisés, on évite un traitement tocolytique. Le coût d'un cycle de traitement par atosiban équivaut environ à 6 tests FNf (communication personnelle, W. Gyselaers). L'utilisation des tests FNf pour éviter le surtraitement peut être rentable s'il permet d'éviter l'hospitalisation de la patiente, comme le montre une récente étude (HTA) de Deshpande et al.[20] **Test IGFBP-ph** Le test IGFBP-ph est moins coûteux que le test de la fibronectine ; son coût est estimé à environ 12 euros. Ce test n'est pas remboursé en Belgique à l'heure actuelle. **Échographie vaginale** La mesure de la longueur du col de l'utérus n'est pas remboursée en Belgique à l'heure actuelle. **Association de tests** Une analyse du rapport coût-efficacité sur la base de données recueillies aux Pays-Bas a montré que l'échographie vaginale associée à un test FNf lorsque la longueur du col était comprise entre 15 et 30 mm permet de faire des économies sans compromettre la santé néonatale comparé à une stratégie de traitement systématique ou de traitement basé sur la seule mesure de la longueur du col.[22] Aucune analyse du rapport coût-efficacité n'a été réalisée à partir des données belges.
Valeurs et préférences	Les patients soulignent que les femmes qui présentent des symptômes d'un possible accouchement prématuré doivent être prises au sérieux et leurs inquiétudes ne doivent pas être minimisées ou simplement écartées en cas de test négatif. Les patientes doivent également être rassurées sur le fait qu'elles peuvent revenir si de nouveaux symptômes apparaissent, d'autant plus que le risque post-test n'est pas nul.

4.2.2. Tocolyse

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Envisager une tocolyse chez les femmes présentant une menace d'accouchement prématuré entre 23+5/7 et 33+5/7 semaines de gestation afin de retarder l'accouchement de 48 heures et de permettre d'administrer des corticostéroïdes et/ou de référer la femme au niveau de soins tertiaire. Les antagonistes du calcium et les antagonistes de l'ocytocine sont considérés comme les tocolytiques de premier choix. Les autres médicaments tocolytiques ne sont habituellement pas recommandés à cause de leurs effets secondaires.	Faible	NA

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	Dans une récente méta-analyse en réseau, tous les agents tocolytiques ont reçus une note reflétant la probabilité de l'agent d'être le mieux placé pour 4 considérations cliniques : retarder l'accouchement d'au moins 48 heures, la mortalité néonatale, le SDR et les effets secondaires maternels. Comparé au placebo, aucun agent tocolytique ne s'est avéré efficace pour réduire les risques de mortalité néonatale ou de SDR néonatal. Tous les agents tocolytiques sont supérieurs au placebo pour retarder l'accouchement d'au moins 48 heures, les inhibiteurs des prostaglandines étant les plus efficaces, suivis des antagonistes du calcium. L'effet bénéfique de ce critère intermédiaire doit être pondéré par les effets indésirables potentiels pour le nouveau-né et la femme enceinte. Les inhibiteurs des prostaglandines comportent un risque de constriction in utero du ductus arteriosus et d'une diminution de la production d'urine provoquant un oligohydramnios et une hypertension pulmonaire postnatale, d'ECN, de persistance du ductus arteriosus et d'autres morbidités néonatales. [24] De plus, les traitements bétamimétiques et le sulfate de magnésium ont un score très faible à l'analyse en ce qui concerne les effets secondaires maternels. De manière générale, en tenant compte du fait que tous les agents tocolytiques sont plus efficaces que le placebo pour prolonger la grossesse d'au moins 48 heures et qu'il n'y a pas de preuve d'un effet bénéfique sur les paramètres de santé importants, on peut préférer les antagonistes calciques et les antagonistes de l'ocytocine étant donné leur profil d'innocuité. Les données qui comparent directement les antagonistes calciques et les antagonistes de l'ocytocine sont trop limitées pour tirer des conclusions claires. Les facteurs autres que le profil de sécurité susceptibles d'influencer le choix de l'agent tocolytique sont le prix et l'homologation du traitement : l'atosiban a reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des femmes présentant des signes de travail prématuré, tandis que la nifédipine n'est pas enregistrée pour cette indication. La nifédipine, en revanche, est bien moins chère que l'atosiban.

	Bien que les évènements indésirables graves soient rares, le risque augmente lorsqu'on associe plusieurs agents tocolytiques. Puisqu'il n'y a pas de preuve d'un bénéfice supplémentaire, la thérapie combinée n'est jamais recommandée. **Posologie** À titre d'exemple, le schéma de traitement du protocole de l'étude APOSTEL III peut être utilisé : la tocolyse par nifédipine est initiée à raison de 2 gélules de nifédipine 10 mg par voie orale la première heure, suivie de 20 mg de nifédipine retard toutes les 6 heures pendant 47 heures. Dans le groupe atosiban, une injection bolus de 6,75 mg IV est administrée en 1 minute, suivie de 18 mg/heure pendant 3 heures, puis d'une dose de maintenance de 6 mg/heure pendant 45 heures. [25]
Qualité des preuves	En raison de ses limitations actuelles, le système GRADE n'a pas été appliqué à la méta-analyse en réseau.
Coûts (attribution des ressources)	Aucune étude formelle du rapport coût-efficacité n'a été réalisée. Le traitement par antagonistes calciques sur 48 heures n'est pas cher, quelques euros seulement. Un cycle de traitement par atosiban, en revanche, coûte actuellement plusieurs centaines d'euros.
Valeurs et préférences	Il est très important que les prestataires de santé informent les parents et partagent avec eux la prise de décision avant d'initier un traitement tocolytique, surtout lorsque la durée de gestation est à la limite de la viabilité. Les informations aux parents doivent expliquer ce qui va se passer (le plus tôt possible, p. ex. lors d'une consultation à l'unité de soins néonataux intensifs), quel est l'objectif de toutes les interventions thérapeutiques et ce qu'ils peuvent espérer. Il faut assurer aux patientes que tout est mis en œuvre pour optimiser le pronostic pour leur bébé.

4.2.3. Traitement corticostéroïde prénatal répété

Il a été démontré depuis longtemps que le traitement prénatal par corticostéroïde est associé à une réduction globale de la mortalité néonatale, des SDR, des hémorragies cérébroventriculaires, des ECN, du recours à l'assistance respiratoire, des admissions en soins intensifs et des infections systémiques dans les premières 48 heures de vie. [26] Le débat est néanmoins toujours ouvert quant à la nécessité de répéter l'administration prénatale de corticostéroïdes lorsque l'intervalle entre le premier cycle de traitement (composé de deux doses) et la date présumée de l'accouchement prématuré est trop long.

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Envisager un second traitement prénatal aux corticostéroïdes chez les femmes présentant une menace d'accouchement prématuré si le premier traitement a été administré au moins 7 jours plus tôt. Il n'est pas recommandé d'appliquer plus de deux traitements aux corticostéroïdes.	Faible	Modérée

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	Comparé à un cycle simple, les traitements répétés de corticostéroïdes réduisent le risque de SRD et la morbidité grave globale (en tant que critère composite) sans augmenter la morbidité maternelle. On craint néanmoins que des doses élevées de corticostéroïdes (en administration prénatale) aient un effet délétère sur la croissance et le développement neurologique du nouveau-né, indiqué par un périmètre crânien, une taille et un poids moyens plus bas à la naissance. De plus, les données sur les effets à long terme de doses répétées de corticostéroïdes sont très limitées. Par conséquent, le GDG recommande d'envisager de ne répéter le traitement par corticostéroïdes (deux doses) qu'une seule fois. **Dosage** Dans la majorité des études incluses dans la méta-analyse, un cycle de traitement par corticostéroïdes était composé de deux doses de 12 mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle.
Qualité des preuves	Modérée niveau de preuves.
Coûts (attribution des ressources)	Aucune évaluation du coût n'a été réalisée.
Valeurs et préférences	Voir le 4.2.2 « choix du traitement tocolytique »

4.2.4. Tocolyse de maintenance

4.2.4.1. Magnésium en traitement de maintenance

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Ne pas prescrire du magnésium en traitement de maintenance (>48 heures de tocolyse) chez les femmes ayant présenté une menace d'accouchement prématuré.	Forte	Très faible

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	Étant donné qu'il n'y a aucune preuve du bénéfice d'un traitement tocolytique par magnésium, ce traitement n'est pas recommandé. L'utilisation prolongée du sulfate de magnésium peut occasionner des effets secondaires graves tels que des malformations osseuses chez les bébés exposés. Pour cette raison, la FDA déconseille son utilisation prolongée comme agent tocolytique (voir paragraphe 4.2.5). [27] Bien que des effets secondaires chez la mère graves n'aient pas été reportés pour le magnésium sous forme orale, des effets secondaires peuvent survenir, comme de la diarrhée.
Qualité des preuves	Très faible niveau de preuves
Coûts (attribution des ressources)	NA
Valeurs et préférences	NA

4.2.4.2. Nifédipine

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Ne pas envisager systématiquement un traitement de maintenance (> 48 heures de tocolyse) à la nifédipine chez les femmes ayant présenté une menace d'accouchement prématuré. Ce traitement peut être envisagé chez des femmes avec une menace d'accouchement prématuré avant 28 semaines de gestation en l'absence de contre-indications, car la prolongation de la grossesse peut être bénéfique dans ce groupe de femmes.	Faible	Faible

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	Il n'y a aucune preuve d'un effet bénéfique d'un traitement de maintenance par la nifédipine sur les critères néonataux essentiels car les études manquent de puissance statistique. Les essais randomisés contrôlés montrent que la nifédipine peut néanmoins prolonger la grossesse d'environ 6 jours (entre 1 et 11 jours), suggérant un bénéfice possible très tôt dans la grossesse (23 à 28 semaines), en supposant qu'une prolongation de quelques jours seulement ait un effet bénéfique sur l'évolution néonatale. Ce bénéfice possible d'un traitement de maintenance par la nifédipine doit être évalué en fonction des effets indésirables, comme le risque accru du risque d'hémorragie post-partum (voir l'essai APOSTEL II). [28]
Qualité des preuves	Faible niveau de preuves.
Coûts (attribution des ressources)	Aucune évaluation formelle du rapport coût-efficacité n'a été réalisée.
Valeurs et préférences	Voir le 4.2.2 « choix du traitement tocolytique ».

4.2.4.3. Bétamimétiques

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Ne pas prescrire de bêta-mimétiques oraux en traitement de maintenance (>48 heures de tocolyse) chez les femmes ayant présenté une menace d'accouchement prématuré.	Forte	Faible

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	Il n'y a aucune preuve de l'effet bénéfique d'un traitement de maintenance par béta-mimétiques oraux, mais ce traitement peut être associé à des effets secondaires maternels potentiellement graves. L'Agence Européenne du Médicament et l'Agence Fédérale belge des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) ont recommandé de limiter fortement l'utilisation des bêta-agonistes à courte durée d'action dans les indications obstétricales. Ces médicaments ne doivent plus être utilisés, que ce soit en prise orale ou en suppositoires, dans les indications obstétricales. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Short-acting_beta-agonists/human_referral_prac_000013.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_beta_agonistes.jsp
Qualité des preuves	Faible niveau de preuves.
Coûts (attribution des ressources)	NA
Valeurs et préférences	NA

4.2.4.4. Antagonistes de l'ocytocine

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Ne pas prescrire d'antagonistes de l'ocytocine en traitement de maintenance (>48 heures de tocolyse) chez les femmes ayant présenté une menace d'accouchement prématuré.	Forte	Très faible

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	Les rares éléments disponibles ne permettent pas d'apporter la preuve d'un effet bénéfique du traitement de maintenance par antagonistes de l'ocytocine. Dans la pratique courante, un second traitement de 48 heures par antagonistes de l'ocytocine est souvent envisagé, notamment si les symptômes réapparaissent. Cette pratique n'est pas considérée comme un traitement de maintenance. L'examen des preuves sur ce sujet sort du cadre de cette recommandation.
Qualité des preuves	Très faible niveau de preuves
Coûts (attribution des ressources)	L'antagoniste de l'ocytocine est un agent tocolytique coûteux. Aucune étude formelle du rapport coût-efficacité n'a été réalisée.
Valeurs et préférences	NA

4.2.4.5. Progestérone

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Envisager un traitement de maintenance (>48 heures de tocolyse) à la progestérone chez les femmes ayant présenté une menace d'accouchement prématuré.	Faible	Très faible

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	La puissance statistique des preuves concernant l'utilisation de progestérone par voie vaginale dans ce groupe de patientes n'est pas suffisante et un bénéfice manifeste pour la santé néonatale n'est pas démontré. La méta-analyse des essais incluant l'utilisation de progestérone par voie vaginale montre un effet statistiquement significatif sur la mortalité néonatale. Mais ce résultat n'est basé que sur 18 évènements et doit donc être considéré comme très fragile. Néanmoins, comme indiqué ci-dessus, il y suffisamment de preuves issues d'essais contrôlés randomisés chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré montrant que la progestérone permet de diminuer la morbidité néonatale. Étant donné que la progestérone par voie vaginale a peu d'effets secondaires et ne coûte pas très cher, le GDG considère cette preuve indirecte comme suffisante pour soutenir l'utilisation potentielle de la progestérone par voie vaginale comme traitement tocolytique de maintenance, particulièrement lorsqu'un col court a été constaté.
Qualité des preuves	Très faible niveau de preuves.
Coûts (attribution des ressources)	Aucune évaluation formelle du rapport coût-efficacité n'a été réalisée.
Valeurs et préférences	Voir le 4.2.2 « choix du traitement tocolytique »

4.2.5. Sulfate de magnésium pour la neuroprotection

Recommandations	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Prescrire du sulfate de magnésium intra-veineux pour la neuro-protection du fœtus chez les femmes prêtes à accoucher prématurément de façon imminente et/ou chez lesquelles la tocolyse a échoué, si l'âge gestationnel est inférieur à 32 semaines. L'injection intraveineuse de sulfate de magnésium pour la neuroprotection ne devrait pas être prolongée au-delà de 24 heures.	Forte	Élevé

De la preuve à la recommandation

Éléments	Commentaires
Équilibre entre les effets désirables et effets indésirables	Le sulfate de magnésium doit être utilisé avec précaution et il est recommandé de respecter les protocoles d'administration. L'utilisation prolongée (> 48 heures) est contre-indiquée en raison du risque d'anomalies osseuses et de troubles du métabolisme du calcium, du phosphore et du magnésium chez la mère et chez l'enfant. [29] Ces risques ont récemment incité la FDA (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) à changer la catégorie du sulfate de magnésium de la catégorie A pour la grossesse (des études satisfaisantes et correctement contrôlées n'ont pas pu démontrer de risque pour le fœtus dans le premier trimestre de la grossesse et il n'y a aucune preuve de risque lors des trimestres suivants) à la catégorie D pour la grossesse (il existe des preuves incontestables d'un risque pour le fœtus humain fondées sur les données d'effets indésirables d'expériences ou d'études expérimentales ou de commercialisation chez l'humain, mais les bénéfices potentiels peuvent justifier son utilisation chez la femme enceinte malgré ces risques potentiels).[27] De plus, des essais examinant le sulfate de magnésium en tant qu'agent tocolytique ont démontré qu'il était lié à une mortalité néonatale accrue. [30] Les recommandations de Conde-Agudelo et al. précisent que les doses d'attaque et d'entretien, et la durée du traitement ne devraient normalement pas excéder respectivement 6 g, 1 à 2 g/h, et 24 heures. [31] Par conséquent, pour des raisons de sécurité, il est conseillé de réduire la durée de l'administration de sulfate de magnésium et d'utiliser la dose totale la plus faible ayant montré une efficacité lors des essais cliniques. Les essais examinant le sulfate de magnésium en tant qu'agent neuroprotecteur n'ont débuté l'administration de sulfate de magnésium que lorsque l'accouchement était jugé imminent (col dilaté à plus de 4 cm) et ont limité sa durée à 24 heures. Pour les accouchements prématurés planifiés, les directives suggèrent d'attendre quatre heures avant l'accouchement environ pour initier le traitement, car cela correspond au délai moyen entre la randomisation et la naissance dans l'analyse des sous-groupes. [32] Tous les essais randomisés ont administré le sulfate de magnésium intraveineux suivant des posologies variables. Utiliser un schéma thérapeutique familier au département (par exemple pour la prévention de l'éclampsie) peut être l'option la plus sûre. Les membres du GDG recommandent d'administrer le sulfate de magnésium uniquement si la naissance est imminente (c.-à-d. au plus près de l'accouchement) et pour un durée maximum de 24 heures.
Qualité des preuves	Élevée niveau de preuves.
Coûts (attribution des ressources)	Aucune évaluation du coût n'a été effectuée.
Valeurs et préférences	Voir le 4.2.2 « choix du traitement tocolytique »

5. DISCUSSION

Les complications des accouchements prématurés demeurent une cause importante de mortalité et de morbidité néonatale dans le monde[5] et la prématurité concerne encore presque 7 % des accouchements en Belgique. Cela démontre l'importance d'une prévention adéquate de ce problème, en particulier chez les femmes présentant le risque le plus élevé. Pour cette raison, la présente directive s'est concentrée sur la prévention secondaire et tertiaire des naissances prématurées. [11]

Notre recherche a mis en évidence l'utilité de l'échographie transvaginale associée à un test FNf ou IGFBP-ph pour évaluer la probabilité d'un accouchement prématuré chez les femmes symptomatiques. Actuellement, la grande majorité des femmes présentant des contractions utérines avant la 37ème semaine d'aménorrhée sont traitées, alors que seule une minorité d'entre elles risque effectivement d'accoucher prématurément. La stratégie proposée permettrait donc d'éviter un traitement inapproprié dans un grand nombre de cas. Malheureusement, aucun de ces tests n'est remboursé à ce jour en Belgique. Étant donnés les bénéfices cliniques potentiels, il semble raisonnable de recommander leur remboursement pour cette indication.

Pour toutes les interventions thérapeutiques envisagées dans cette directive, seul le niveau de preuve de qualité élevée (essais randomisés contrôlés) a été pris en compte. Cependant, une faiblesse méthodologique récurrente des preuves incluses est liée au caractère indirect des critères, le critère principal étant généralement l'âge gestationnel à la naissance ou le taux d'accouchements prématurés, alors que des critères cliniques plus essentiels comme la mortalité périnatale ou la morbidité néonatale n'étaient que rarement utilisés. C'est regrettable car la prolongation de la grossesse visant à améliorer la santé du nourrisson peut également entraîner une exposition prolongée à un environnement intra-utérin sous-optimal. Par conséquent, la prévention des naissances prématurées n'est pas un résultat de santé en soi, mais plutôt un paramètre de substitution. Les éléments d'information sur l'évolution à long-terme des bébés prématurés étaient encore plus rares. Par ailleurs, plus de données sur le coût-efficacité des interventions préventives et thérapeutiques seraient intéressantes pour guider les investissements futurs dans des soins de santé optimaux pour les femmes à risque d'accouchement prématuré.

Une autre limitation courante des études incluses était la petite taille de l'échantillon, se traduisant par des résultats imprécis. En conséquence, seules les preuves sur le traitement prénatal par corticostéroïdes et sur le traitement neuroprotecteur par sulfate de magnésium peuvent être considérées de qualité modérée ou élevée. Cela ne veut pas dire que toutes les autres interventions sont inappropriées, mais met en évidence la nécessité de nouvelles études bien conduites. En particulier, des essais contrôlés randomisés avec une puissance statistique suffisante et un suivi à long-terme (sur plusieurs années) sont nécessaires pour mesurer l'impact des interventions sur la santé de l'enfant. Des études supplémentaires sont indispensables pour évaluer le moment, le mode et la dose les plus adaptés pour l'administration de progestérone, de corticostéroïdes ou de sulfate de magnésium chez les femmes considérées comme présentant un risque accru d'accouchement prématuré. Il est également primordial que ces nouvelles études étudient les mécanismes sous-jacents pour mieux comprendre la physiopathologie des accouchements prématurés et renforcer ainsi notre capacité à les prévenir.

Enfin, cette recommandation de pratique clinique s'intéresse uniquement à la prévention secondaire et tertiaire de l'accouchement prématuré, mais il ne faut pas oublier pour autant l'importance de la prévention primaire, notamment le suivi régulier de toutes les grossesses. Une mise à jour de notre RCP KCE sur les soins prénataux est en cours.

RECOMMANDATIONS POLITIQUES[a]

À l'attention des associations scientifiques et professionnelles d'obstétriciens et de sages-femmes :

- **Faciliter la diffusion de cette recommandation de pratique clinique par diverses voies comme des sites internet ou l'éducation médicale continue.**

À l'attention du Collège de la Mère et de l'Enfant et en collaboration avec le Conseil national de promotion de la qualité :

- **Promouvoir la mise en œuvre de cette recommandation de pratique clinique et surveiller son utilisation à l'aide d'indicateurs de processus et de résultat.**

À l'attention du Ministre des Affaires sociales et de la Santé Publique, du Service public Fédéral Santé Publique, du Comité de l'assurance, du Conseil Technique Médical:

- **Le remboursement du test de la fibronectine fœtale et/ou du test IGFBP-ph et de l'échographie vaginale peut être recommandé pour les femmes présentant des symptômes d'une menace d'accouchement prématuré.**

À l'attention du monde de la recherche :

- **Mettre sur pied des essais randomisés contrôlés examinant les bénéfices et les risques sanitaires à long-terme liés au traitement de la menace d'accouchement prématuré.**

[a] Le KCE reste seul responsable des recommandations.

RÉFÉRENCES

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371(9606):75-84.
2. Cammu H, Martens E, Martens G, Van Mol C, Jacquemyn Y. Perinatale Activiteiten in Vlanderen 2011. Brussel: 2011.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379(9832):2162-72.
4. European Foundation for the care of Newborn Infants. Too little, Too Late? Why Europe should do more for preterm infants. EU Benchmarking report 2009/2010
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet. 2012;379(9832):2151-61.
6. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet. 2012;379(9814):445-52.
7. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. 2008;371(9608):261-9.
8. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. BMJ. 2012;344:e896.
9. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. Pediatrics. 2004;114(3):663-75.
10. Hackney DN, Olson-Chen C, Thornburg LL. What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. Paediatr Perinat Epidemiol. 2013;27(5):452-60.

11. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet. 2008;371(9607):164-75.
12. Lodewyckx K, Peeters G, Spitz B, Blot S, Temmerman M, Zhang W, et al. National recommandation for prenatal care. A base for a clinical pathway aimed at following pregnancy. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2004 24/12/2004. KCE Reports 6 Available from: https://kce.fgov.be/publication/report/national-recommandation-for-prenatal-care-a-base-for-a-clinical-pathway-aimed-at-#.U7vGKUBGuSo
13. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008;336(7652):1049-51.
15. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2011;118(1):148-55.
16. Alfirevic Z, Owen J, Carreras ME, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):146-51.
17. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst.Rev. 2013;5:CD007873.
18. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. Review. British Medical Journal. 2012;345:e6226.
19. 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.
20. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. Health Technol Assess. 2013;17(40):1-138.
21. Tency IM, E. Martens, G. Foidart, J.M., Temmerman, M. College of Physicians for Mother and Newborn. Perinatal referral in Belgium. In. Brussels: Federal Public Service Health, Food chain safety and Environment; 2007.
22. van Baaren GJ, Vis JY, Grobman WA, Bossuyt PM, Opmeer BC, Mol BW. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(5):436 e1-8.
23. Defranco EA, Valent AM, Newman T, Regan J, Smith J, Muglia LJ. Adjunctive therapies to cerclage for the prevention of preterm birth: a systematic review. Obstet Gynecol Int. 2013;2013:528158.
24. Norton ME. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. Teratology. 1997;56(4):282-92.
25. van Vliet EO, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial). BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:93.
26. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006(3):CD004454.
27. FDA safety communications. FDA Recommends against prolonged use of magnesium sulphate to stop preterm labour due to bone changes in exposed babies. 2013. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm
28. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. JAMA. 2013;309(1):41-7.
29. Salmeen KE, Jelin AC, Thiet MP. Perinatal neuroprotection. F1000Prime Rep. 2014;6:6.

30. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst.Rev. 2002(4):CD001060.
31. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Review 48 refs. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(6):595-609.
32. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. Internet. http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui258CPG1106E.pdf. 2011.