



Iatrogénèse en obstétrique

Iatrogenesis in obstetrics

F. Goffinet*

L a iatrogénèse n'est pas seulement médicamenteuse. Certaines pratiques peuvent avoir des effets iatrogènes attendus ou non. Nous ne discuterons pas ici de pratiques s'apparentant à des erreurs médicales manifestes. Nous ne discuterons pas non plus des effets indésirables et des complications maternelles connues et attendues de certains traitements comme les bêtamimétiques. En fait, la "présence" du fœtus, autre victime potentielle de la iatrogénèse dans notre spécialité, rend souvent plus difficile l'évaluation des effets néfastes de certaines pratiques ou thérapeutiques. Pour illustrer les différentes formes que peut prendre la iatrogénèse en obstétrique, plusieurs exemples seront développés :

- la iatrogénèse médicamenteuse "immédiate", illustrée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- une autre iatrogénèse médicamenteuse, comme la corticothérapie anténatale, qui peut être inattendue sur le devenir à long terme des enfants. Cet exemple illustre la nécessité de disposer d'études permettant un suivi néonatal à moyen et à long terme si l'on veut juger des effets des médicaments administrés en anténatal ;
- enfin, une iatrogénèse plus classique en médecine, liée à des effets non attendus d'un dépistage dont l'évaluation s'arrête souvent à la performance diagnostique et non aux bénéfiques en termes de santé pour la femme et son enfant.

Effets iatrogènes directs sur le fœtus. Exemple des AINS : des tocolytiques très efficaces sans complications rapportées dans les essais

Les AINS agissent en inhibant la cyclo-oxygénase (COX), enzyme responsable de la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines. Le plus utilisé comme tocolytique est l'indométacine, qui

inhibe de manière non spécifique la COX-1, constitutive, et la COX-2, inducible.

L'efficacité des AINS a été évaluée par quelques essais randomisés (1) qui montrent leur avantage significatif sur le terme de naissance par rapport à un placebo. La méta-analyse de la Cochrane mettait en évidence une prolongation de 3 semaines et demie et une augmentation moyenne du poids de naissance de 716 g dans le groupe indométacine. Les doses efficaces minimales n'ont pas été clairement recherchées. La dose utile dans les essais était en général d'environ 150 mg par jour (1).

D'autres essais contrôlés ont comparé l'indométacine aux bêtamimétiques sur de petits effectifs (2, 3). L'efficacité de l'indométacine paraît supérieure, avec moins d'accouchements dans les 10 jours suivant le début du traitement et moins d'accouchements prématurés. La méta-analyse de la Cochrane montre un risque d'accouchement prématuré significativement diminué dans le groupe indométacine par rapport aux groupes prenant d'autres tocolytiques, en pratique les bêtamimétiques (RR = 0,53). La supériorité des AINS sur les inhibiteurs calciques ou les antagonistes de l'ocytocine en termes de prolongation de grossesse n'est cependant pas établie.

Complications liées à l'utilisation anténatale des AINS

L'indométacine franchit la barrière placentaire et peut interférer sur la production de prostaglandines fœtales et sur le système cardiovasculaire fœtal. Ainsi, l'utilisation des AINS est limitée par leurs effets indésirables rapportés, surtout fœtaux et néonataux. On peut noter que les études dans lesquelles ces effets ont été observés faisaient le plus souvent référence à des traitements de longue durée. Il semble également que les

* Maternité de Port-Royal, université Paris-Descartes, hôpital Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP ; DHU risques et grossesse, PRES Sorbonne Paris-Cité, Paris.

Points forts⁺

- » Dans le domaine de l'obstétrique, compte tenu de la présence du fœtus, certaines pratiques peuvent avoir des effets iatrogènes non attendus et difficiles à évaluer.
- » Cette iatrogénie peut être médicamenteuse, avec des conséquences sur le fœtus (exemple des anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou, à long terme, sur le devenir des enfants (exemple des corticoïdes).
- » Il est ainsi indispensable de disposer d'études avec un suivi néonatal à moyen et long terme si l'on veut juger des effets des médicaments administrés en anténatal.
- » Enfin, les effets délétères non attendus d'un dépistage peuvent s'apparenter à de la iatrogénie (exemple de l'échographie du fœtus). L'évaluation d'une méthode de dépistage ne doit donc pas se limiter à la valeur diagnostique mais doit aussi étudier les bénéfices et les inconvénients de son utilisation en termes de santé.

complications néonatales surviendraient préférentiellement lorsque l'intervalle entre l'administration d'AINS et la naissance est court (moins de 48 heures). Les principales complications observées sont :

- des fermetures prématurées in utero du canal artériel, source possible de défaillance cardiaque in utero et d'hypertension pulmonaire néonatale. Cette complication surviendrait préférentiellement en cas de traitement de plus de 48 heures, même si la durée comme facteur défavorable est discutée. Ce risque serait augmenté en cas d'exposition au-delà de 32 semaines d'aménorrhée (SA). Ainsi, sur 730 mères traitées par indométacine, N. Wiqvist et al. ont retrouvé 17 enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, dont 3 sont décédés (4). J. Balasch et al. rapportaient des résultats similaires (19 cas sur 1235 femmes traitées, dont 3 décès) [5];
- une diminution de la diurèse fœtale, généralement transitoire et dose-dépendante, se traduisant par un oligoamnios. Des insuffisances rénales définitives ou non ont été observées;
- une persistance anormale du canal artériel, même si les conséquences sur le plan de la santé sont contradictoires dans les différentes séries (6);
- un allongement du temps de saignement chez le nouveau-né comme chez la mère, par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cet allongement du temps de saignement décrit avec l'indométacine est sans traduction clinique.

Plusieurs études (animales pour certaines) ont rapporté d'autres effets potentiellement néfastes chez le fœtus :

- augmentation du risque d'entérocolite et de perforation digestive par une diminution du flux vasculaire mésentérique;
- augmentation du risque de leucomalacie péri-ventriculaire par hypoperfusion cérébrale;
- ou encore augmentation du risque de bronchodysplasie pulmonaire et de détresse respiratoire par inhibition de la sécrétion de surfactant, et effet pro-inflammatoire pulmonaire (6).

De la même manière, les effets de l'indométacine sur les fonctions plaquettaire et neutrophile pourraient avoir des conséquences en termes d'hémorragies intraventriculaires et d'infections.

Données récentes en faveur de l'utilisation des AINS

Il s'agit plus de nouvelles analyses de la littérature que de données sur de nouvelles séries de bonne qualité scientifique. Ainsi, dans un article de revue du *New England Journal of Medicine*, les auteurs, après avoir repris les complications potentielles des AINS, estimaient que ceux-ci représentaient une alternative raisonnable à la nifédipine en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP) avant 32 SA (6). Il convient cependant de noter que l'atosiban n'était pas mentionné dans cette alternative puisqu'il n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis.

Une étude médicoéconomique très théorique reposant sur des données hétérogènes de la littérature conclut en 2009 que l'utilisation de l'indométacine montre un bon rapport coût/efficacité à condition de ne pas utiliser au préalable de tests pronostiques chez les femmes présentant une MAP (7).

Des séries récentes sur de faibles effectifs n'ont pas rapporté d'effets délétères pour les nouveau-nés, ce qui laisse à nouveau poser la question de l'utilisation de cette classe thérapeutique comme tocolytique.

Recommander l'utilisation des AINS en cas de MAP est-il iatrogène ?

On peut constater que ces complications n'ont pas été rapportées en excès dans les essais randomisés publiés qui, en général, portaient cependant sur de petits effectifs. Une méta-analyse portant sur des essais randomisés et des études observationnelles concluait en 2005 que les AINS n'étaient pas associés à un excès de morbidité néonatale (8). En fait, les méta-analyses d'essais randomisés peuvent difficilement répondre à la question des complications néonatales en raison d'une puissance insuffisante, d'un faible nombre d'enfants à haut risque (c'est-à-dire de grands prématurés) et d'une définition de l'issue néonatale très variable ou manquante.

La question non réglée est celle d'un éventuel bénéfice de l'indométacine en cas de MAP très précoce, ce qui permettrait de prolonger de plus de 48 heures

Mots-clés

Iatrogénie
Obstétrique
Nouveau-né
Fœtus
Dépistage

Highlights

» In the field of obstetrics, given the presence of the fetus, practices may have unexpected and difficult to evaluate iatrogenic effects.

» This may be iatrogenic drug with effects on the fetus (e.g., nonsteroidal anti-inflammatory drugs) or long-term effects on the children (e.g., corticosteroids).

» It is thus essential to have studies with neonatal and long-term follow-up if you want to assess the effects of the drugs administered in the prenatal period.

» Finally, the unexpected deleterious effects from a screening program can be likened to iatrogenic (e.g. ultrasound of the fetus). Evaluation of a screening method should therefore not be limited to the diagnostic value but must also consider the benefits and disadvantages of its use in terms of health.

Keywords

Iatrogenesis
Obstetrics
Newborn
Fetus
Screening

la gestation afin d'administrer des corticoïdes et de transférer la mère dans un centre périnatal de type 3. En cas d'accouchement avant 32 SA, à distance de l'exposition anténatale à l'indométacine, il est alors possible que les bénéfices de ce traitement soient supérieurs aux inconvénients liés à ses complications potentielles. Malheureusement, nous ne disposons pas de données permettant de répondre à cette question.

En fait, les récents articles en faveur de l'utilisation des AINS n'apportent aucune donnée fondamentalement nouvelle. Cette classe thérapeutique reste potentiellement associée à des complications graves et leur supériorité par rapport aux inhibiteurs calciques ou aux antagonistes de l'ocytocine en termes de prolongation de grossesse n'est pas établie. Ainsi, compte tenu du bénéfice souvent discuté de la tocolyse elle-même et de la possibilité d'utiliser d'autres classes thérapeutiques, la balance bénéfice/risque sur l'enfant à naître n'est pas en faveur de l'utilisation des AINS, comme on peut le constater dans de nombreuses recommandations. Ce sont les conséquences directes sur le fœtus à court terme qui rendent cette pratique iatrogène.

Effets d'un traitement anténatal sur le devenir à long terme des enfants. Exemple des corticoïdes (9)

La méta-analyse réalisée en 1995 par P. Crowley et confirmée par les méta-analyses les plus récentes a démontré l'effet bénéfique, sur la morbidité et la mortalité périnatales, des corticoïdes prescrits en anténatal. La dernière méta-analyse de la Cochrane Data Base regroupe 31 essais et 4 269 enfants (10). Une cure unique de corticoïdes prénatals diminue de 34 % le risque de détresse respiratoire (RR = 0,66 ; IC₉₅ : 0,59-0,73), d'environ 50 % le risque d'hémorragie intraventriculaire (RR = 0,54 ; IC₉₅ : 0,43-0,69) et d'entérococolite ulcéronécrosante (RR = 0,46 ; IC₉₅ : 0,29-0,74), et de plus de 30 % le risque de décès néonatal (RR = 0,69 ; IC₉₅ : 0,58-0,81). Le traitement est efficace entre la vingt-quatrième heure et le septième jour suivant le début du traitement, et jusqu'à 34 SA. Au-delà du septième jour suivant le début du traitement (RR = 0,82 ; IC₉₅ : 0,53-1,28) et au-delà de 34 SA (RR = 0,66 ; IC₉₅ : 0,38-1,16), une cure unique de corticoïdes prénatals ne diminue pas de façon significative la fréquence de la maladie des membranes hyalines

chez les nouveau-nés prématurés. C'est en raison de cette absence démontrée d'efficacité au-delà du septième jour suivant le début du traitement que les praticiens ont pris l'habitude de répéter les cures de corticoïdes, avec l'hypothèse sous-jacente qu'une nouvelle cure prolongerait la protection fœtale obtenue après la première cure.

Les premières craintes associées à la stratégie de répétition systématique des cures de corticoïdes sont venues de la publication des résultats d'études animales et d'études rétrospectives chez la femme. Chez la brebis, la répétition des cures de corticoïdes est associée à une réduction du poids de naissance et du volume cérébral, et à un retard de myélinisation du système nerveux central, en particulier du nerf optique et du corps calleux (9). Des données similaires ont été mises en évidence chez la femme à travers la publication d'études rétrospectives retrouvant une diminution du poids de naissance et parfois une réduction du périmètre céphalique (11) associées aux cures répétées. Cependant, compte tenu des biais importants de ces études rétrospectives, et en particulier des biais d'indication du traitement, l'effet de la répétition hebdomadaire des cures de corticoïdes sur la mortalité et la morbidité néonatales a été évalué par 4 essais randomisés publiés entre 2001 et 2008 (12-15). Ceux-ci, à l'exception du dernier, mettaient en évidence une réduction de la fréquence et de la sévérité de la maladie des membranes hyalines dans les groupes cures répétées. Cependant, la croissance fœtale était compromise, avec la réduction significative du poids de naissance et du périmètre céphalique dans les groupes cures répétées. Cette atteinte était surtout observée après 3 cures (15) et avait disparu au sortir de l'unité de soins intensifs (12). L'un de ces essais rapportait une tendance à plus d'infirmités motrices cérébrales à 2 ans dans le groupe cures répétées chez des enfants ayant reçu plus de 3 cures en anténatal (16). En conclusion, les cures répétées systématiquement semblent devoir être définitivement abandonnées et on peut penser que nous avons joué un rôle iatrogène pendant une dizaine d'années par manque de prudence et en raison d'une extrapolation non justifiée des résultats d'une méta-analyse.

Un grand nombre d'équipes françaises a donc décidé de proscrire toute répétition systématique et d'avoir éventuellement recours à une seconde cure. Les avantages théoriques de la stratégie de la cure de sauvetage tiennent évidemment à une réduction de la dose de corticoïdes à laquelle les fœtus sont exposés, mais celle-ci fait courir le risque que l'accouchement se produise avant que la mère

ait pu être traitée. Seuls 2 essais randomisés contre placebo ont évalué à ce jour ce type de prise en charge (9). Les premiers résultats sont plutôt en faveur d'un bénéfice néonatal à court terme. Il est toutefois important de garder à l'esprit que le nombre de patientes à inclure dans chaque bras de traitement de ces 2 essais randomisés n'a pas été calculé pour mettre en évidence, dans le groupe corticoïdes par rapport au groupe placebo, une augmentation significative des anomalies neurologiques à plus long terme, comme la paralysie cérébrale.

Effets négatifs du dépistage : exemple de la macrosomie en fin de grossesse

La macrosomie fœtale est généralement définie par un poids de naissance supérieur à 4 000 g. La fréquence rapportée est variable selon la population étudiée et se situe en général entre 5 et 10 % des naissances. Les conséquences sur la santé de la macrosomie fœtale sont maternelles et périnatales (dystocie des épaules et élongation du plexus brachial).

Ces conséquences périnatales ont conduit les praticiens à tenter de prédire en anténatal la macrosomie et la dystocie des épaules afin d'appliquer une prise en charge bénéfique autour de l'accouchement. La prédiction de la macrosomie est réalisée à l'aide de l'examen clinique, mais surtout actuellement grâce à l'estimation du poids fœtal (EPF) par échographie. Les études hospitalières sur la performance de l'EPF dans la prédiction de la macrosomie retrouvent en général des odds ratios élevés et significatifs, avec une bonne sensibilité. Or, l'erreur moyenne de l'EPF à terme se situerait aux environs de 15 % (17). Ainsi, seuls 50 à 70 % des EPF se situent dans une erreur moyenne à moins de 10 %. Par exemple, en cas d'EPF à 4 000 g, il y a 95 % de probabilité que le poids de naissance soit compris entre 3 288 et 4 798 g, et en cas d'EPF à 4 500 g, 95 % de chances qu'il soit compris entre 3 750 et 5 269 g.

Toutes ces données confirment l'imprécision de l'EPF calculée par échographie, entraînant ainsi, dans la prédiction de la macrosomie, un grand nombre de faux positifs et de faux négatifs dont les conséquences sont mal évaluées.

Il est toujours intéressant, pour les équipes, d'évaluer leurs pratiques en situation réelle même si cela est réalisé rétrospectivement. J.W. Weeks et al. ont repris 504 cas d'enfants nés pendant 6 années consécutives avec un poids de naissance supérieur

à 4 200 g (18). Pour seulement 102 d'entre eux, le diagnostic de macrosomie avait été fait en anténatal. Le **tableau** rapporte les principaux résultats de cette étude. On retrouve de manière significative une augmentation du nombre de césariennes avant le travail, de déclenchements et d'échecs de déclenchement dans le groupe "macrosomie fœtale diagnostiquée" par rapport au groupe "macrosomie fœtale non diagnostiquée", alors que le poids de naissance était comparable dans ces 2 groupes. Ces résultats ne s'accompagnent d'aucune différence sur le taux de dystocie des épaules et d'élongation du plexus brachial. Les auteurs concluaient que la reconnaissance de la macrosomie fœtale en anténatal entraînait une augmentation des césariennes sans bénéfice néonatal et que, en conséquence, la pratique de l'EPF par échographie en fin de grossesse devait être proscrite.

Même s'il faut rester prudent dans l'interprétation de ces résultats (les cas les plus sévères ont pu être dépistés, ce qui a entraîné une césarienne protectrice d'une part, une sensibilité très faible d'autre part), cela montre les limites des décisions prises à la suite d'un dépistage (ici l'EPF). Dans une autre étude comparable portant sur 133 nouveau-nés de plus de 4 500 g, la politique de césarienne systématique en cas de suspicion de macrosomie (EPF supérieur à 4 500 g) n'avait aucune incidence sur le nombre de lésions du plexus (19). L'explication était une mauvaise identification anténatale des macrosomes (84 % non diagnostiqués), une faible incidence des lésions du plexus parmi ces "gros macrosomes" (3 %), et le fait que la majorité de ces lésions survenait chez des enfants pesant moins de 4 500 g (82 %).

L'exemple du dépistage de la macrosomie illustre les dangers de ne pas évaluer les bénéfices et les

Tableau. Résultats obstétricaux et risque de dystocie des épaules selon que la macrosomie était prédite ou non avant la naissance (18).

	Macrosomie prédite n = 102 (%)	Macrosomie non prédite n = 402 (%)	p
Césarienne (taux global)	52,0	30,0	< 0,01
Césarienne avant travail	14,7	10,2	NS
Césarienne avant 4 cm (sur les tentatives de voie basse)	49,0	16,5	< 0,01
Déclenchement	42,5	26,6	< 0,01
Échec de déclenchement	59,5	33,4	0,01
Dystocie des épaules	11,8	11,7	NS

NS : non significatif.

inconvenients d'une politique de dépistage, même si le test de dépistage paraît performant. Un essai randomisé permet de faire cette évaluation en comparant un groupe avec et un groupe sans le dépistage, même si les essais peuvent avoir l'inconvénient de ne pas reproduire les pratiques en situation quotidienne. Les résultats de l'essai multicentrique mené par M. Boulvain (Genève) et qui teste l'impact d'un tel dépistage sont très attendus et pourraient permettre de répondre à la question.

L'auteur déclare
ne pas avoir de liens d'intérêts.

Une tendance actuelle consiste à réaliser le dépistage de nombreuses pathologies gravidiques, parfois dès le premier trimestre, à l'aide d'examen biologiques ou de l'échographie. Il nous appartient de vérifier que ces tests, même si leur performance diagnostique paraît élevée, entraînent pour les femmes et leurs enfants un bénéfice qui surpasse les inconvenients bien connus des faux positifs et faux négatifs. Si ce n'était pas le cas, le risque de iatrogénèse serait bien réel. ■

Références bibliographiques

1. Carbone B, Tsatsaris V. Menace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utiliser ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31(7 Suppl):5596-104.
2. Gamissans O, Cañas E, Cararach V, Ribas J, Puerto B, Edo A. A study of indomethacin combined with ritodrine in threatened preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1978;8(3):123-8.
3. Katz Z, Lancet M, Yemini M, Mogilner BM, Feigl A, Ben Hur H. Treatment of premature labor contractions with combined ritodrine and indomethacin. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21(4):337-42.
4. Wikqvist N, Kjellmer I, Thiringer K, Ivarsson E, Karlsson K. Treatment of premature labor by prostaglandin synthetase inhibitors. *Acta Biol Med Ger* 1978;37(5-6):923-30.
5. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jové I, Vanrell JA. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5(3):348-51.
6. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007;357(5):477-87.
7. Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM et al. An economic evaluation of alternative test-intervention strategies to prevent spontaneous pre-term birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(12):1319-30.
8. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):173-9.
9. Schmitz T. Corticoïdes prénatals : effets néonataux d'une deuxième cure. *Arch Paediatr* 2010;17(53):101-4.
10. 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.
11. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):114-21.
12. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1913-9.
13. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(13):1581-7.
14. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357(12):1190-8.
15. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):633-42.
16. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357(12):1179-89.
17. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am* 1990;28(1):39-50.
18. Weeks JW, Pitman T, Spinnato JA 2nd. Fetal macrosomia: does antenatal prediction affect delivery route and birth outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1215-9.
19. Gonen R, Bader D, Ajami M. Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1296-300.

Toute l'équipe **Edimark Santé**
se joint à moi pour vous souhaiter
une très belle année 2014...

...sous le signe de l'**Audace**, du **Courage** et de la **Liberté**

Claudie Damour-Terrasson, Présidente, Directrice des publications