

Recommandations pour la pratique clinique

Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes)

Élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol – 75002 Paris

Comité d'organisation

B. LANGER, président (gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg),
L. SENTILHES, coordonnateur (gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux, CNGOF),
M.V. SENAT (gynécologue obstétricien, CHU, Le Kremlin-Bicêtre, CNGOF),
S. PAYSANT (CNSF, Collège national des sages-femmes de France),
C. DUCROUX-SCHOUWEY (CIANE, Collectif interassociatif autour de la naissance),
A. EVRARD (CIANE)

Experts du groupe de travail

P.Y. ANCEL (santé publique, Inserm), E. AZRIA (gynécologue obstétricien, ESPIC, Paris),
G. BENOIST (gynécologue obstétricien, CHU, Caen), J. BLANC (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille),
G. BRABANT (gynécologue obstétricien, PSPH, Lille), F. BRETELLE (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille),
S. BRUN (gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux), M. DORET (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon),

G. KAYEM (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), E. MAISONNEUVE (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), L. MARCELLIN (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), S. MARRET (pédiatre, CHU, Rouen), N. MOTTET (gynécologue obstétricien, CHU, Besançon), D. RIETHMULLER (gynécologue obstétricien, CHU, Besançon), P. ROZENBERG (gynécologue obstétricien, CHI, Poissy), T. SCHMITZ (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), H. TORCHIN (pédiatre, Inserm)

Lecteurs

A. BENACHI (gynécologue obstétricien, CHU, Clamart), G. BEUCHER (gynécologue obstétricien, CHU, Caen), M. BORNES (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), A. BOURTEMBOURG (gynécologue obstétricien, CHU, Besançon), C. BROCHET (sage-femme, CHU, Paris), G. CARLES (gynécologue obstétricien, CHU, Saint-Laurent-du-Maroni), C. CHAULEUR (gynécologue obstétricien, CHU, Saint-Étienne), M.T. CHEVE (gynécologue obstétricien, CH, Le Mans), A. CHIROL (gynécologue obstétricien, CH, Le Mans), O. CLARIS (pédiatre, CHU, Lyon), E. CLOUQUEUR (gynécologue obstétricien, CHRU, Lille), F. COATLEVEN (gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux), C. D'ERCOLE (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille), T. DEBILLON (pédiatre, CHU, Grenoble), X. DEFFIEUX (gynécologue obstétricien, CHU, Clamart), P. DERUELLE (gynécologue obstétricien, CHRU, Lille), G. DUCARME (gynécologue obstétricien, CH, La Roche-sur-Yon), C. DUPONT (sage-femme, CHU, Lyon), H. FERNANDEZ (gynécologue obstétricien, CHU, Le Kremlin-Bicêtre), F. FOIX-L'HELIAS (pédiatre, CHU, Paris), N. FORTINEAU (biologie médicale, CHU, Le Kremlin-Bicêtre), F. FUCHS (gynécologue obstétricien, CHU, Montpellier), R. GABRIEL (gynécologue obstétricien, CHU, Reims), D. GALLOT (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), A. GAUDINEAU (gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg), C. GERON (gynécologue obstétricien, CH, Cambrai), F. GOFFINET (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), G. GRANGE (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), M. GROUSSOLLES (gynécologue obstétricien, CHU, Toulouse), J.B. HAUMONTE (gynécologue obstétricien, PSPH, Marseille), P. HOFFMANN (gynécologue obstétricien, CHU, Grenoble), C. HUISSOUD (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), R. KUTNAHORSKY (gynécologue obstétricien, CH, Colmar), C. LE RAY (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), J. LEPERCQ (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), E. LORTHE (sage-femme, Inserm, Paris), H. MADAR (gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux), M. MASSOUD (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), D. MITANCHEZ (pédiatre, CHU, Paris), E. MOXHON (gynécologue obstétricien, CH, Le Cateau), I. NISAND (gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg), O. PARANT (gynécologue obstétricien, CHU, Toulouse), F. PERROTIN (gynécologue obstétricien, CHRU, Tours), O. PICONE

(gynécologue obstétricien, CHU, Colombes), E. QUARELLO (gynécologue obstétricien, PSPH, Marseille), T. QUIBEL (gynécologue obstétricien, CHI, Poissy), L. RENESME (pédiatre, CHU, Bordeaux), A. RICBOURG (gynécologue obstétricien, CH, Neuilly-sur-Seine), A. ROUSSEAU (sage-femme enseignante, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines), R.C. RUDIGOZ (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), E. SALIBA (pédiatre, CHRU, Tours), F. SERGENT (gynécologue obstétricien, CHU, Amiens), O. SIBONY (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), E. SIMON (gynécologue obstétricien, CHRU, Tours), D. SUBTIL (gynécologue obstétricien, CHU, Lille), C. THUILLIER (gynécologue obstétricien, CHI, Poissy), B. TOSELLO (pédiatre, CHU, Marseille), C. VAYSSIERE (gynécologue obstétricien, CHU, Toulouse), F. VENDITTELLI (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), E. VERSPYCK (gynécologue obstétricien, CHU, Rouen), N. WINER (gynécologue obstétricien, CHU, Nantes), V. ZUPAN SIMUNEK (pédiatre, CHU, Clamart)

Résumé

Objectif - Déterminer les mesures permettant de prévenir la prématurité spontanée et ses conséquences (hors rupture des membranes).

Matériel et méthodes - Consultation de la base de données MedLine, de la Cochrane Library et des recommandations des sociétés savantes françaises et étrangères.

Résultats - En France, 60 000 enfants (7,4 %) par an naissent avant 37 SA, dont la moitié survient après un travail spontané. Parmi les facteurs de risque modifiables de prématurité spontanée, seul le sevrage tabagique est associé à une diminution de la prématurité (NP1). Ce sevrage est recommandé (grade A).

Le dépistage systématique et le traitement de la vaginose bactérienne en population générale n'est pas recommandé (grade A). Le traitement par progestatif est recommandé uniquement pour les grossesses monofœtales asymptomatiques et sans antécédent d'accouchement prématuré présentant un col mesuré à moins de 20 mm entre 16 et 24 SA (grade B). Un cerclage sur antécédent n'est pas recommandé du fait du seul antécédent de conisation (grade C), de malformation utérine (accord professionnel), d'antécédent isolé d'accouchement prématuré (grade B). Le cerclage n'est pas non plus recommandé pour les grossesses gémellaires, en prévention primaire (grade B) ou secondaire (grade C). Il est recommandé pour les femmes présentant une grossesse unique avec un antécédent d'au moins 3 FCT ou d'accouchement prématuré (grade A). En cas d'antécédent de FCT ou d'accouchement prématuré spontané avant 34 SA d'une grossesse monofœtale, il est recommandé de réaliser une surveillance échographique de la longueur

cervicale entre 16 et 22 SA afin de proposer un cerclage en cas de col inférieur à 25 mm avant 24 SA (grade C). Il n'est pas recommandé d'utiliser un pessaire pour la prévention de l'accouchement prématuré dans une population générale asymptomatique de grossesse gémellaire (grade A) et dans les populations asymptomatiques à col court (accord professionnel). Bien que la mise en œuvre d'un dépistage échographique universel de la longueur du col parmi les grossesses monofœtales sans antécédent d'accouchement prématuré entre 18 et 24 SA puisse être considérée par les praticiens individuellement, ce dépistage ne peut pas être recommandé universellement (accord professionnel).

En cas de menace d'accouchement prématuré, (i) il n'est pas recommandé d'utiliser un outil plus qu'un autre (échographie du col, toucher vaginal ou fibronectine fœtale) pour prédire l'accouchement prématuré (grade B) ; (ii) il est recommandé de ne pas administrer systématiquement d'antibiotiques (grade A) ; (iii) l'hospitalisation prolongée (grade B) et le repos au lit strict (grade C) ne sont pas recommandés.

Aucun tocolytique n'est associé à une diminution de la mortalité et de la morbidité néonatale par rapport au placebo (NP2) et tous les tocolytiques peuvent engendrer des effets indésirables graves (NP4). L'atosiban et la nifédipine (grade B) peuvent être utilisés à visée tocolytique mais plus les bêtamimétiques (grade C). Il est recommandé de ne pas prescrire un traitement d'entretien à l'issue des 48 heures de la tocolyse initiale (grade A). L'administration anténatale d'une cure de corticoïdes est recommandée à toutes les patientes à risque d'accouchement prématuré avant 34 SA (grade A). Après 34 SA, il n'existe pas d'arguments suffisants pour recommander l'administration systématique de corticoïdes anténatals (grade B), mais une cure pourra toutefois être discutée dans les situations à haut risque de détresse respiratoire sévère, en particulier en cas de césarienne programmée (grade C). La stratégie de répétition des cures de corticoïdes n'est pas recommandée (grade A). La cure de sauvetage ne peut pas être recommandée (accord professionnel). L'administration anténatale de sulfate de magnésium intraveineux est recommandée en cas d'accouchement imminent avant 32 SA (grade A). La césarienne systématique n'est pas recommandée en cas de présentation céphalique (accord professionnel). Il n'est pas recommandé une voie d'accouchement plutôt qu'une autre en cas de présentation du siège (accord professionnel). Si l'état néonatal ou maternel le permet, un clampage du cordon retardé peut être envisagé (accord professionnel).

Conclusion - En dehors de l'administration anténatale des corticoïdes et du sulfate de magnésium, les outils diagnostiques ou traitements prénatals mis en œuvre depuis 30 ans afin de prévenir la prématurité et ses conséquences n'ont pas été à la hauteur des attentes des professionnels et des familles.

Mots clés : prématurité spontanée à membranes intactes, progestérone, cerclage, pessaire, longueur échographique du col, fibronectine, tocolyse, corticoïdes, sulfate de magnésium

INTRODUCTION

Les recommandations pour la pratique élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) visent à aider le clinicien à prendre une décision en lui offrant une synthèse disposant d'un niveau de preuve scientifique ou d'un accord professionnel pour essayer d'améliorer la prise en charge des mères et des futurs enfants à naître.

Ces recommandations ont un but informatif. Elles ne sont absolument pas « médicalement opposables » et n'ont pas pour but d'être instrumentalisées lors de contentieux médicaux. Ainsi, un soignant (sage-femme, gynécologue-obstétricien, pédiatre, anesthésiste) a le libre choix de ne pas appliquer une recommandation élaborée par le groupe d'experts s'il estime que cette recommandation ne représente pas l'option la plus appropriée pour la prise en charge de la patiente dont il a la charge. Ceci est particulièrement vrai pour les recommandations de faible grade.

Concernant les niveaux de preuve observés (NP), trois éléments méritent d'être clarifiés pour aider le lecteur à la compréhension de la cotation et de la formulation de ces RPC :

- le groupe de travail a privilégié le présent pour le temps des verbes quand le NP est élevé (NP1 et NP2, voire exceptionnellement NP3 quand toutes les études sont concordantes pour l'événement étudié) ; dans le cas contraire, le conditionnel est privilégié ;
- deux résultats issus de la même étude ont pu être cotés différemment (NP2 pour l'un et NP3 pour l'autre par exemple) si l'un des événements était le critère de jugement principal de l'étude et l'autre un des critères de jugement secondaire, ou si la puissance statistique de l'étude était considérée comme insuffisante pour l'un des deux critères étudiés.
- la qualité scientifique d'une étude est évaluée par un niveau de preuve (NP) tandis que la force de la recommandation, élaborée à partir des données scientifiques, est évaluée par un grade, selon la cotation proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) ;
- enfin, il est important pour le lecteur de comprendre sans ambiguïté la formulation des recommandations :
 - « il est recommandé de faire... » signifie que la littérature a démontré que faire ce geste diminuait les risques ; il faut donc faire ce geste dans la mesure du possible ;

- « il n'est pas recommandé de faire... » signifie que la littérature n'a pas démontré que faire ce geste diminuait les risques ; il n'est donc pas nécessaire de faire ce geste systématiquement ; mais il n'est pas interdit de le faire ;
- « il est recommandé de ne pas faire... » signifie que la littérature a démontré que faire ce geste augmente les risques ; il faut donc éviter de faire ce geste.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA PRÉMATURITÉ

Dans le monde, en 2010, environ 15 millions d'enfants sont nés avant 37 semaines d'aménorrhée, représentant environ 11 % des naissances vivantes. Environ 85 % des enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) relèvent de la prématurité modérée ou tardive (32-36 SA), 10 % de la grande prématurité (28-31 SA), et 5 % de la très grande prématurité (< 28 SA). En France, 60 000 (7,4 %) enfants par an naissent avant 37 SA, dont 12 000 avant 32 SA. Ces naissances prématurées sont dues en France pour moitié à une prématurité spontanée (mise en travail spontanée ou rupture prématurée des membranes) et pour moitié à une prématurité induite. De nombreux facteurs identifiables en période périconceptionnelle sont associés au risque de prématurité, essentiellement des facteurs maternels (socio-démographiques, obstétricaux, psychologiques, génétiques), mais également des facteurs paternels et environnementaux. L'âge gestationnel de naissance a un impact très fort sur la mortalité, sur la morbidité néonatale sévère et sur le développement de l'enfant. Les pathologies de la grossesse et le contexte de naissance déterminent également en partie le devenir de l'enfant.

II. MODE DE VIE ET RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES POUR LA PRÉVENTION DE LA PRÉMATURITÉ SPONTANÉE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ASYMPTOMATIQUE

Concernant l'activité professionnelle, il existe une légère augmentation du risque de prématurité chez les patientes travaillant plus de

40 heures par semaine ou ayant des conditions de travail physiquement éprouvantes selon un score évaluant la pénibilité au travail (NP3). Avec un temps de travail hebdomadaire de 35 h, il n'est pas recommandé de proposer systématiquement un arrêt de travail avant le congé prénatal (grade B).

La pratique d'une activité sportive régulière pendant la grossesse n'augmente pas le risque d'accouchement avant 37 SA (NP2) et est recommandée chez les femmes présentant une grossesse normale (grade A). Les rapports sexuels pendant la grossesse n'augmentent pas le risque de prématurité (NP2), même chez les patientes avec un antécédent d'accouchement prématuré (NP3).

L'alimentation riche en fruits, légumes et céréales complètes pourrait être associée à une réduction de la prématurité spontanée (NP3), alors que les suppléments vitaminiques en vitamine D et oméga-3 n'ont pas d'effet sur le terme d'accouchement (NP1). Il est ainsi recommandé de conseiller un régime alimentaire riche en fruits, légumes et céréales (grade C).

La consommation tabagique est associée à une augmentation de la prématurité spontanée (NP2). Les interventions de sevrage tabagique aboutissent à un sevrage pendant la grossesse dans seulement 6 % des cas et sont associées à une diminution de la prématurité de 14 % (NP1), alors que les substituts nicotiques seuls tels que les patches de nicotine n'ont pas d'effet ni sur le sevrage tabagique ni sur la prématurité (NP1). Le sevrage tabagique est donc recommandé chez les patientes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse (grade A).

Les troubles psychologiques tels que la dépression, l'anxiété et le stress maternel sont significativement associés à la prématurité globale (NP1). Le dépistage de la dépression pendant la grossesse, qu'il soit associé ou non aux thérapies cognitivo-comportementales, est associé à une diminution de la dépression (NP1), mais il n'existe pas de donnée concernant leur impact sur la diminution de la prématurité.

Si le traitement des maladies parodontales ne réduit pas le risque de prématurité (NP1), leur traitement ne doit pas pour autant être retardé par la grossesse (grade B).

Un délai de moins de 18 mois entre 2 grossesses est associé à un risque d'accouchement prématuré (NP3). Il est souhaitable d'informer les patientes des risques inhérents aux grossesses rapprochées (accord professionnel). Ces risques devront néanmoins être discutés en fonction de l'âge maternel, du fait de l'augmentation des complications obstétricales et de la baisse de la fertilité au-delà de 35 ans, et du nombre d'enfants désirés (accord professionnel).

Chez les patientes asymptomatiques avec un col court, le repos n'est pas associé à une réduction de la prématurité (NP3), et n'est donc pas systématiquement recommandé (grade C). Pour les grossesses multiples asymptomatiques, l'hospitalisation préventive avec repos au lit n'est pas recommandée (grade A), d'autant plus que le repos au lit pendant la grossesse est associé à un risque accru de complications thrombo-emboliques (NP3).

III. VAGINOSE BACTÉRIENNE ET PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

La vaginose bactérienne est une dysbiose se traduisant par un déséquilibre de la flore vaginale à la faveur d'une multiplication des bactéries anaérobies et conjointement d'une disparition des lactobacilles réputés protecteurs. Son diagnostic repose sur les critères cliniques d'Amsel et/ou une coloration de Gram avec établissement du score de Nugent. Sa prévalence varie selon l'origine ethnique et/ou géographique (4-58 %) ; en France elle est voisine de 7 % au premier trimestre de la grossesse (NP2). Le lien entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré spontané est faible, avec des odds ratios compris entre 1,5 et 2 dans les études les plus récentes (NP3). Le métronidazole ou la clindamycine sont efficaces pour traiter la vaginose bactérienne (NP3). Il est recommandé de prescrire l'un de ces antibiotiques en cas de vaginose bactérienne symptomatique (accord professionnel).

Le dépistage associé au traitement de la vaginose bactérienne en population n'a pas montré de bénéfice dans la prévention du risque d'accouchement prématuré spontané (NP2). Concernant la population à bas risque asymptomatique (définie par l'absence d'antécédent d'accouchement prématuré) (NP1) et la population à haut risque (définie par un antécédent d'accouchement prématuré) (NP3), il n'a pas été démontré de bénéfice à dépister et à traiter la vaginose bactérienne dans la prévention du risque d'accouchement prématuré spontané. Cette stratégie n'est donc pas recommandée dans ces situations (respectivement grade A et grade C). Cependant, dans la sous-population des patientes ayant un antécédent d'accouchement prématuré survenu dans un contexte d'infection materno-fœtale bactérienne, il pourrait exister un bénéfice à dépister et traiter précocement et systématiquement toute infection génitale basse, et en particulier la vaginose bactérienne (accord professionnel).

IV. OUTILS PRÉDICTIFS DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ DANS UNE POPULATION ASYMPTOMATIQUE À HAUT RISQUE

L'interrogatoire et la prise en compte des antécédents obstétricaux en particulier l'antécédent de prématurité spontanée permettent d'identifier une population à risque d'accouchement prématuré pour la grossesse en cours (NP3). Ce risque est corrélé au nombre d'accouchements prématurés antérieurs et est d'autant plus élevé que le terme de l'événement antérieur est précoce et qu'il concerne la dernière grossesse (NP3).

Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la réalisation systématique du toucher vaginal à chaque consultation prénatale chez les patientes asymptomatiques à haut risque (grossesse multiple, malformation utérine, antécédent d'accouchement prématuré, de traitement cervical, d'au moins deux interruptions volontaires de grossesse) (accord professionnel).

Un enregistrement régulier de l'activité utérine ainsi que les visites à domicile pour une population asymptomatique à haut risque d'accouchement prématuré ne permettent pas de prédire ni de réduire le risque d'accouchement prématuré (NP2) et ne sont pas recommandés (grade B).

Au sein d'une population asymptomatique à haut risque, la détection de la fibronectine fœtale (NP3) et la mesure échographique de la longueur cervicale (NP2) permettent d'estimer le risque d'accouchement prématuré. Plus le col est court précocement plus le risque d'accoucher prématurément est important (NP3).

Cependant, il n'est pas recommandé de réaliser une détection systématique de la fibronectine fœtale dans cette population (grade C). En dehors de l'antécédent d'accouchement prématuré, les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la mesure systématique ou répétée de la longueur du col utérin par échographie endovaginale (accord professionnel). En effet, cette politique n'a jamais démontré son intérêt dans la prévention de l'accouchement prématuré et dans la réduction de la morbi-mortalité néonatale.

V. INTÉRÊT DES PROGESTATIFS DANS LA PRÉVENTION DE LA PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

La 17 hydroxyprogestérone caproate (17OHPC) n'est pas recommandée en prévention primaire de la prématurité dans une population de femmes avec grossesses monofoetales sans antécédent d'accouchement prématuré (grade C). Bien que le dépistage par échographie endovaginale des femmes ayant un col court ne soit pas recommandé de manière systématique (accord professionnel), il est recommandé de prescrire de la progestérone naturelle micronisée administrée quotidiennement par voie vaginale jusqu'à 36 SA lorsqu'il est découvert un col de moins de 20 mm chez les femmes enceintes de grossesse monofoetale asymptomatique et sans antécédent d'accouchement prématuré entre 16 et 24 SA (grade B).

La 17OHPC est associée dans un essai à une réduction du risque d'accouchement avant 34 SA (NP2) et à une réduction de la morbidité néonatale (NP3) dans les grossesses monofoetales chez les femmes ayant au moins un antécédent d'accouchement avant 34 SA. Sur la base de ce seul essai randomisé présentant une validité externe limitée, on ne peut pas recommander d'administrer de manière systématique de la 17OHPC en cas d'antécédent d'accouchement prématuré pour réduire le risque d'accouchement prématuré (accord professionnel).

La progestérone vaginale ne semble pas associée à une réduction du risque d'accouchement avant 34 SA (NP3), à une amélioration de l'état néonatal (NP3) ou à un meilleur score cognitif à l'âge de deux ans (NP3) chez les patientes asymptomatiques ayant un antécédent d'accouchement prématuré. Il n'est pas recommandé d'administrer de la progestérone par voie vaginale pour réduire le risque de prématurité en cas d'antécédent d'accouchement prématuré (accord professionnel).

Chez les patientes avec grossesse monofoetale ayant un antécédent d'accouchement prématuré et un col inférieur à 25 mm au deuxième trimestre, il n'y a pas de bénéfice démontré à un traitement par 17OHPC (NP2). Il n'est pas recommandé dans cette situation d'utiliser la 17OHPC (grade B). Dans la même population, un bénéfice en termes de réduction du risque de prématurité est possible avec la progestérone vaginale mais d'autres études sont nécessaires pour recommander son utilisation (accord professionnel).

Il n'est pas recommandé d'utiliser de la progestérone comme tocolytique d'attaque (accord professionnel) ou d'entretien (grade A).

Les progestatifs, qu'ils soient administrés par voie vaginale ou injectable sous forme de 17OHPC ne sont pas associés à une réduction

du risque de prématurité ou du risque néonatal (NP1) au décours d'un travail prématuré ni à un bénéfice périnatal ou à une prolongation de la grossesse en cas de grossesse gémellaire asymptomatique avec une mesure du col normale ou non connue (NP2). Ils ne sont donc pas recommandés dans ces deux situations (respectivement grade A et grade B).

Chez les femmes présentant une grossesse gémellaire avec un col inférieur à 25 mm, l'administration préventive de 17OHPC n'est pas associée à un bénéfice en termes de prolongation de la grossesse ou de réduction du risque périnatal (NP1) et n'est donc pas recommandée dans ce contexte (grade A). Par ailleurs, l'administration quotidienne de progestérone vaginale n'est pas associée à une réduction du risque périnatal (NP3) et n'est donc pas recommandée dans ce contexte (grade C).

En cas de grossesse triple, il n'existe pas de bénéfice démontré à administrer de la 17OHPC (NP2), et son administration n'est donc pas recommandée (grade B).

Ainsi, les femmes enceintes de grossesses monofoetales asymptomatiques et sans antécédent d'accouchement prématuré présentant un col inférieur à 20 mm entre 16 et 24 SA sont la seule population pour laquelle un traitement par progestatif est recommandé.

VI. PRÉVENTION DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ PAR CERCLAGE DU COL DE L'UTÉRUS

L'insuffisance cervicale est un concept physiopathologique et actuellement aucune définition consensuelle ne peut être retenue : le diagnostic est clinique et évoqué de façon rétrospective en cas d'antécédent de fausses couches tardives (FCT) et/ou d'accouchement prématuré spontané avec une dilatation cervicale asymptomatique (accord professionnel). Le risque d'accouchement prématuré est supérieur en cas de conisation chirurgicale au bistouri par rapport à l'anse diathermique (NP3) et la vaporisation laser a un impact négligeable (NP3).

En cas d'antécédent de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré, il est recommandé de rechercher une malformation utérine (grade C). Aucun examen paraclinique à la recherche d'une insuffisance cervicale n'est recommandé (accord professionnel). Un cerclage sur antécédent n'est pas recommandé du fait du seul antécédent de conisation (grade C), de malformation utérine (accord professionnel),

d'antécédent isolé d'accouchement prématuré (grade B) ou pour les grossesses gémellaires, en prévention primaire (grade B) ou secondaire (grade C).

Un cerclage est recommandé pour les femmes présentant une grossesse monofoetale avec un antécédent d'au moins 3 FCT ou d'accouchement prématuré (grade A). Le cerclage écho-indiqué en cas de col court au 2^e trimestre au cours d'une grossesse monofoetale sans antécédent gynéco-obstétrical n'est pas recommandé (grade B). En cas d'antécédent de FCT ou d'accouchement prématuré spontané avant 34 SA d'une grossesse monofoetale, il est recommandé de réaliser une surveillance échographique de la longueur cervicale entre 16 et 22 SA pour pouvoir proposer un cerclage en cas de col inférieur à 25 mm avant 24 SA (grade C). En cas de col court sur grossesse multiple, il est recommandé de ne pas réaliser de cerclage écho-indiqué (grade C).

La pratique d'un cerclage « à chaud » selon la technique de McDonald est recommandée au deuxième trimestre en cas de modification clinique majeure du col en présence ou non de protrusion de la poche des eaux en cas de grossesse monofoetale, mais en l'absence de rupture prématurée de membranes ou de chorioamniotite (grade C). Le recours à une tocolyse et une antibiothérapie encadrant la procédure est à discuter au cas par cas (accord professionnel). Il n'y a pas d'argument pour recommander un délai d'expectative avant d'envisager le cerclage « à chaud » (accord professionnel). Une limite supérieure de terme ne peut être recommandée (accord professionnel).

Un cerclage cervico-isthmique peut être discuté en cas d'échec(s) de cerclage de McDonald (accord professionnel). La cœlioscopie est une alternative acceptable à la laparotomie et la voie vaginale du cerclage cervico-isthmique semble être la voie la moins invasive (accord professionnel).

Les données scientifiques sont insuffisantes pour recommander ou ne pas recommander un prélèvement vaginal avant la réalisation d'un cerclage (accord professionnel). Le recours au double fil n'améliore pas le pronostic périnatal des grossesses cerclées (NP3) et n'est pas recommandé (grade C). Il n'y a pas d'argument scientifique suffisant pour recommander un type de fil plutôt qu'un autre (grade C). Les données de la littérature ne sont pas en faveur d'une supériorité du cerclage de Shirodkar en cas de cerclage sur antécédent ou écho-indiqué. En raison d'une réalisation techniquement plus facile et moins à risque, le cerclage de McDonald est recommandé en première intention (grade C).

Les complications du cerclage sont rares mais potentiellement graves. La survenue de complications n'est pas différente entre les cerclages sur antécédent et écho-indiqués (NP4). La mesure de la hauteur du cerclage au décours d'un cerclage sur antécédent ou écho-indiqué n'a pas de valeur prédictive de la survenue d'un accouchement prématuré (NP3) et n'est pas recommandée (grade C). La pratique d'un 2^e cerclage en cas de modification d'un col cerclé n'est pas recommandée (accord professionnel). Il n'existe aucune preuve scientifique ayant démontré le bénéfice du repos au lit et des thérapeutiques adjuvantes (indométacine ou antibiotiques) au moment d'un cerclage sur antécédent ou écho-indiqué (accord professionnel).

Les données de la littérature concernant le cerclage restent globalement de faible niveau de preuve.

VII. PESSAIRE ET PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

Les données concernant l'efficacité du pessaire dans la prévention de l'accouchement prématuré dans une population asymptomatique de grossesse monofoetale avec un col \leq à 25 mm entre 20 et 24 SA + 6 j et de patientes enceintes de jumeaux à haut risque d'accouchement prématuré défini par un col court sont contradictoires. D'autres études sont nécessaires pour recommander son utilisation dans ces indications (accord professionnel). Le pessaire cervical mis en place avant 22 SA ne réduit pas le risque d'accouchement prématuré dans la population générale de patientes asymptomatiques enceintes de jumeaux (NP1). Il n'est donc pas recommandé dans cette population (grade A).

D'autres études randomisées sont nécessaires pour déterminer la meilleure stratégie (expectative et/ou progestérone et/ou pessaire et/ou cerclage) pour la prévention de l'accouchement prématuré (accord professionnel).

VIII. LE DÉPISTAGE UNIVERSEL DE LA LONGUEUR DU COL PARMIS LES GROSSESSES MONOFŒTALES SANS ANTÉCÉDENT D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ EST-IL JUSTIFIÉ ?

La mesure échographique par voie vaginale de la longueur du col est utile pour estimer le risque d'accouchement prématuré spontané en population générale. Plus courte est la longueur échographique du col entre 18 et 24 semaines, plus important est le risque d'accouchement prématuré spontané (NP1). Lorsque la longueur du col est ≤ 15 mm à environ 23 SA, le risque d'accouchement prématuré spontané ≤ 32 SA est d'environ 50 %, âges gestationnels où la morbidité néonatale est importante (NP2). Ainsi, la mesure échographique par voie vaginale de la longueur du col avec un seuil de 15 mm est actuellement la meilleure méthode permettant d'identifier un groupe de femmes asymptomatiques en population générale à risque d'accouchement prématuré spontané, et notamment parmi les patientes asymptomatiques présentant une grossesse monofœtale sans antécédent (grade B).

Le cerclage (NP2) et la 17OHP (NP2) sont des traitements inefficaces pour réduire le risque d'accouchement prématuré parmi les patientes asymptomatiques ayant un col court à l'échographie au second trimestre de la grossesse. En revanche, la progestérone vaginale a montré son efficacité dans deux larges essais randomisés pour réduire le risque d'accouchement prématuré (NP1) et possiblement la morbidité et mortalité périnatale composite associée (NP2) chez les femmes asymptomatiques ayant un col court sélectionnées, en population générale, par une échographie du col au second trimestre de la grossesse.

Trois analyses médico-économiques sont convergentes pour montrer que le dépistage universel de la longueur cervicale avec traitement par progestérone vaginale semble être coût-efficace par rapport à l'absence de dépistage (NP3).

Toutefois, il est encore prématuré de conclure définitivement que ce dépistage universel est justifié pour plusieurs raisons :

- Un grand nombre de femmes doivent être dépistées afin de prévenir un nombre relativement faible d'accouchements prématurés. En effet, si le nombre nécessaire à traiter (NNT) est faible (de 7 à 13) (NP2), le nombre nécessaire à dépister est très élevé : de 400 à 588 (NP2). De plus, l'épidémiologie des accouchements prématurés est telle que l'utilisation de la progestérone parmi les femmes asymptomatiques ayant un col

court dépisté par une échographie du col au second trimestre de la grossesse en population générale ne réduira pas sensiblement la prévalence des accouchements prématurés (NP2).

- Les essais disponibles ont évalué l'efficacité de la progestérone parmi les femmes ayant un col court identifié par l'échographie vaginale. Il n'y a pas de donnée comparant l'efficacité du dépistage échographique universel suivi d'un traitement par progestérone vaginale en cas de col court par rapport à l'absence de dépistage universel associée à un traitement par progestérone des cols courts de découverte fortuite.
- Le dépistage échographique universel peut ne pas produire les mêmes résultats dans la pratique que ceux observés dans les essais randomisés publiés, du fait de différences de population, de glissement dans les critères d'éligibilité, ou « d'étirement » du seuil définissant le col court. De plus, l'institution de traitements non évalués ou non recommandés tels que le repos au lit, les tocolytiques, la 17OHPG ou le cerclage, peuvent potentiellement entraîner des conséquences délétères non intentionnelles et diminuer le rapport coût-efficacité.
- Les analyses coût-efficacité évaluant le dépistage universel de la longueur du col présentent des incertitudes sur des variables critiques dont, notamment, la prévalence du col court et l'efficacité de la progestérone. Des données supplémentaires sont nécessaires avant d'adopter une telle politique en France (accord professionnel).

En conclusion, tous les paramètres discutés ci-dessus doivent être pris en considération avant de décider de l'opportunité de modifier les soins prénatals pour des millions de femmes en instituant le dépistage échographique universel de la longueur du col entre 18 et 24 SA parmi les grossesses monofœtales sans antécédent d'accouchement prématuré. Bien que la mise en œuvre d'une telle stratégie de dépistage puisse être considérée par les praticiens individuellement, ce dépistage ne peut pas être mandaté universellement (accord professionnel).

IX. PRÉDICTION DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ CHEZ LES FEMMES SYMPTOMATIQUES (EN SITUATION DE MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ)

La menace d'accouchement prématuré (MAP) est une situation clinique survenant entre 22 et 36 SA + 6 jours, dans laquelle sont observées des modifications cervicales et des contractions utérines, évoluant spontanément ou non vers un accouchement prématuré (accord professionnel). Les contractions utérines peuvent être détectées par la tocométrie et par la patiente elle-même. La fréquence des contractions utérines ne permet pas de prédire avec fiabilité un accouchement prématuré spontané (NP3). Les modifications cervicales peuvent être appréciées par la mesure échographique de la longueur du col et par le toucher vaginal (score de Bishop). La longueur du col est significativement corrélée au risque d'accouchement prématuré spontané (NP1). Les seuils de 15 mm et de 25 mm sont les plus pertinents pour respectivement prédire et écarter un risque d'accouchement prématuré spontané à 48 heures et à 7 jours (accord professionnel).

Chez les patientes symptomatiques, la mesure échographique systématique de la longueur de col à l'admission n'est pas associée à une réduction significative du taux d'accouchement prématuré (NP3). L'évaluation clinique du col utérin (score de Bishop) par le toucher vaginal est également un paramètre performant pour la prédiction d'un accouchement prématuré (NP2). Plus le score de Bishop est élevé, plus le risque d'accouchement prématuré est important (NP3). Il n'est pas possible de recommander l'emploi d'un outil plus qu'un autre (échographie du col ou toucher vaginal) en situation de MAP (grade B). Cependant, du fait de l'excellente valeur prédictive négative de la mesure échographique du col, et d'une moindre variabilité inter-observateur, il est proposé de mesurer par échographie la longueur cervicale du col avant de décider d'un transfert *in utero* pour MAP (accord professionnel).

Le dépistage de la fibronectine fœtale chez les patientes en MAP a une excellente valeur prédictive négative pour prédire l'absence d'accouchement prématuré à 48 heures et à 7 jours. (NP2). La détection de la fibronectine fœtale chez les patientes en MAP ne permet cependant pas de définir une stratégie permettant de réduire le taux d'accouchement prématuré spontané (NP2) et n'est donc pas recommandée (accord professionnel).

X. PRISE EN CHARGE D'UNE MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ À MEMBRANES INTACTES

Une hyperleucocytose à la numération formule sanguine (NFS) et une C réactive protein (CRP) élevée sont associées à un risque comparable d'accouchement prématuré et d'infection materno-fœtale (NP3), mais leur faible sensibilité pour prédire ces deux événements ne permet pas de recommander leur prescription systématique conjointe en cas de MAP (accord professionnel). Compte tenu des informations supplémentaires apportées par la NFS, sa réalisation est recommandée à l'admission en cas de MAP pour dépister un syndrome inflammatoire (accord professionnel).

Il est recommandé de ne pas administrer systématiquement d'antibiotiques en cas de MAP à membranes intactes (grade A). Toutefois, le dépistage de l'infection urinaire par un examen cytbactériologique des urines doit être systématique et un traitement antibiotique doit être réalisé en cas de colonisation bactérienne ou d'infection urinaire pour une durée de 4 à 7 jours (grade A). Le prélèvement vaginal est utile pour dépister un streptocoque B et fait prescrire un traitement antibiotique pendant le travail en cas de positivité (grade A). La réalisation d'un enregistrement cardiotocographique (ECTG) et d'une échographie fœtale est recommandée en cas d'admission hospitalière pour MAP (accord professionnel). Il n'y a pas de données sur l'utilité de la répétition de l'ECTG en cas d'hospitalisation et pas d'argument pour le répéter en l'absence de point d'appel clinique (accord professionnel). Il n'est pas recommandé de réaliser une nouvelle échographie du col dans les 48 heures après l'hospitalisation en l'absence d'événement intercurrent (grade C). L'hospitalisation prolongée ne réduit pas le risque d'accouchement prématuré (NP3) et n'est pas recommandée (grade B). Le repos au lit strict ne réduit pas le risque d'accouchement prématuré (NP3), majore le risque thrombo-embolique (NP3), et n'est pas recommandé (grade C). Il n'y a pas de littérature médicale publiée et donc pas de recommandations à proposer concernant les modalités et indications de transfert entre maternités. Il s'agit de conventions entre établissements qui devraient être réalisées en tenant compte des spécificités locales et des politiques des réseaux de périnatalité (accord professionnel).

Après une hospitalisation pour MAP, une visite régulière par un soignant à domicile pourrait être utile pour les femmes en situation de précarité ou de vulnérabilité psychologique (accord professionnel). Le bénéfice de la réalisation répétée d'une tocographie externe dans les

suites d'une hospitalisation pour MAP n'est pas démontré (NP3). Sa réalisation n'est pas recommandée à titre systématique en surveillance à domicile au décours d'une MAP (grade C).

XI. LA TOCOLYSE EN CAS DE MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ À MEMBRANES INTACTES

Aucun tocolytique n'est associé à une diminution de la mortalité et de la morbidité néonatale par rapport au placebo (NP2). Comparée aux bêtamimétiques, la nifédipine est associée à une réduction significative du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante, d'hémorragie intraventriculaire et de syndrome de détresse respiratoire (NP2). Il n'y a pas de différence entre nifédipine et atosiban sur le pronostic néonatal, à l'exception d'une réduction modeste des transferts en néonatalogie avec la nifédipine (NP2). Les bêtamimétiques, l'atosiban et la nifédipine ont une efficacité équivalente pour prolonger la grossesse au-delà de 48 heures (NP2). Comparée aux bêtamimétiques, la nifédipine réduit les accouchements avant 34 SA (NP2) et est associée à une prolongation plus importante de la grossesse (NP2). L'atosiban est équivalent à la nifédipine pour prolonger la grossesse de plus de 7 jours (NP2), mais, en cas de MAP sans rupture prématurée des membranes, la nifédipine réduit le risque d'accouchement avant 37 SA et est associée à une prolongation plus importante de la grossesse, sans toutefois de bénéfice néonatal démontré (NP2).

Tous les tocolytiques peuvent engendrer des effets indésirables graves (NP4). Les effets indésirables maternels cardio-pulmonaires décrits avec les bêtamimétiques entraînent des interruptions de traitement fréquentes (NP2) et sont parfois graves (décès maternels) (NP4).

La tolérance maternelle de l'atosiban et de la nifédipine est supérieure à celle des bêtamimétiques (NP2). Les effets indésirables cardiovasculaires sont modérément augmentés avec la nifédipine comparée à l'atosiban (NP2), mais les taux d'interruption de traitement sont similaires (NP2).

Compte tenu de leur bénéfice sur la prolongation de la grossesse et de leur bonne tolérance maternelle, l'atosiban et la nifédipine peuvent être utilisés à visée tocolytique pour les grossesses monofœtales (grade B) et multiples (accord professionnel). La nifédipine a l'avantage d'une

administration per os et d'un coût peu élevé (accord professionnel). Il est recommandé de ne pas utiliser la nicardipine (accord professionnel), et de ne plus prescrire de bêtamimétiques à visée tocolytique (grade C). Il est recommandé de ne pas prescrire un traitement d'entretien à l'issue des 48 heures de la tocolyse initiale (grade A).

En cas d'échec du tocolytique de première intention, il est possible de tenter une tocolyse par la molécule non utilisée en première intention (accord professionnel). Il est recommandé de ne pas associer les molécules tocolytiques (grade C). En l'absence de données scientifiques, il n'est pas possible d'émettre de recommandation concernant la pertinence d'une deuxième tocolyse à distance d'une première chez une patiente de nouveau symptomatique et ayant reçu une cure complète de corticoïdes (accord professionnel). Il n'y a pas d'argument pour proposer une tocolyse à une dilatation avancée (grade C), ni pour prescrire une tocolyse au-delà de 34 SA (accord professionnel). Aucune donnée ne permet de définir un terme à partir duquel une tocolyse peut être réalisée (accord professionnel).

XII. PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DE LA PRÉMATURITÉ PAR L'ADMINISTRATION ANTÉNATALE DE CORTICOÏDES

L'administration d'une cure unique de corticoïdes anténatals avant 34 SA est associée en période néonatale à une réduction significative des maladies des membranes hyalines, des hémorragies intraventriculaires (HIV), des entérocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN) et des décès (NP1), et possiblement à long terme à une réduction des paralysies cérébrales, et à une augmentation des scores de développement psychomoteur et de la survie sans séquelle (NP3). L'administration d'une cure de corticoïdes anténatals après 34 SA est associée, au prix d'un nombre de sujets à traiter élevé, à une réduction de la morbidité respiratoire sévère (NP2) mais pas de la morbidité digestive (NP2) ou neurologique (NP2). Toutefois, ce traitement est associé à des modifications de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien persistant les 8 premières semaines de vie (NP2) et possiblement à une augmentation des insulino-résistances à l'âge adulte (NP3). En raison d'une balance bénéfiques/risques très favorable, l'administration anténatale d'une cure de corticoïdes est recommandée à toutes les patientes à risque d'accouchement prématuré avant 34 SA

(grade A). L'âge gestationnel à partir duquel débiter ce traitement sera fonction des seuils choisis pour entreprendre des soins de réanimation néonatale au sein des maternités et des réseaux périnataux (accord professionnel). Après 34 SA, il n'existe pas d'arguments suffisants pour recommander l'administration systématique de corticoïdes anténatals (grade B), mais une cure pourra toutefois être discutée dans les situations à haut risque de détresse respiratoire sévère, en particulier en cas de césarienne programmée (grade C). Il n'est pas recommandé d'avancer la seconde injection de bétaméthasone en cas d'accouchement imminent (grade C) car cette pratique pourrait être associée à une augmentation des ECUN (NP3).

Les cures répétées de corticoïdes anténatals sont associées, en période néonatale, à des bénéfices uniquement respiratoires (NP1) et à une réduction du poids de naissance dose-dépendante (NP1), et à long terme, à de possibles effets délétères neurologiques (NP2) si bien que cette stratégie de répétition des cures n'est pas recommandée (grade A). Les bénéfices associés à une cure de sauvetage ne concernent que la période néonatale et sont uniquement respiratoires (NP2). Compte tenu, d'une part des possibles effets délétères associés à cette stratégie lorsque la naissance a lieu dans les 24 heures suivant la première injection (NP2), et d'autre part des craintes soulevées par la répétition des cures, la cure de sauvetage ne peut pas être recommandée (accord professionnel).

Les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation quant au corticoïde à privilégier, bétaméthasone ou dexaméthasone (accord professionnel). Les modifications induites par les corticoïdes anténatals sur le rythme cardiaque fœtal et les mouvements actifs fœtaux doivent être connues des équipes prenant en charge les patientes à risque d'accouchement prématuré afin d'éviter que ne soient prises des décisions d'extraction fœtale injustifiée (accord professionnel). Le diabète gestationnel et le diabète antérieur à la grossesse ne sont pas une contre-indication à l'administration d'une cure de corticoïdes anténatals (accord professionnel). Toutefois, son indication devra être pesée dans les diabètes de type 1 mal équilibrés (accord professionnel). La crainte d'induire une infection maternelle ou fœtale ne doit pas retarder l'administration des corticoïdes anténatals (grade A).

XIII. PROTECTION CÉRÉBRALE DE L'ENFANT NÉ PRÉMATURÉ PAR LE SULFATE DE MAGNÉSIUM

L'administration anténatale de sulfate de magnésium ($MgSO_4$) intraveineux avant 32 SA réduit les taux de paralysie cérébrale et de troubles du développement moteur de l'enfant né prématuré (NP1). Ces bénéfices sont indépendants de l'âge gestationnel, du nombre de fœtus et de la cause de la prématurité (NP2). Son administration est donc recommandée en cas de grossesse monofoetale ou multiple, et quelle que soit la cause de la prématurité en cas d'accouchement imminent, spontané ou programmé avant 32 SA (grade A) (NP2). Les doses proposées dans les essais randomisés de neuroprotection sont dénuées d'effets secondaires maternels délétères sévères ou d'effets indésirables chez le nouveau-né à court et moyen terme (NP1). Les effets secondaires maternels modérés (flushs, bouffées de chaleur, tachycardie) ne sont pas supprimés par une dose de charge administrée sur un temps plus long de 60 min *versus* 20 min habituellement (NP1). Il n'y a ni effet délétère ni bénéfique significatif observé à l'âge scolaire associé à l'administration anténatale de $MgSO_4$ à visée de neuroprotection (NP4). Il est recommandé d'administrer une dose de charge de 4 g (accord professionnel) suivie d'une dose d'entretien de 1 g/h jusqu'à l'accouchement pour une durée maximale de 12 h (accord professionnel).

XIV. MODE D'ACCOUCHEMENT EN CAS DE PRÉMATURITÉ SPONTANÉE

En cas de présentation céphalique, aucune étude ne permet d'affirmer que la césarienne améliore le pronostic néonatal au cours du travail prématuré spontané. Cependant, la césarienne semble associée à une morbidité maternelle plus importante que la voie basse (NP4). Ainsi, la césarienne systématique du simple fait de la prématurité n'est pas recommandée lors d'un travail prématuré spontané (accord professionnel). Les données actuelles ne permettent pas de recommander une voie d'accouchement plutôt qu'une autre pour l'accouchement prématuré d'un enfant en présentation du siège (accord professionnel). Une surveillance continue du rythme cardiaque fœtal est recommandée pendant le travail prématuré (accord professionnel).

Les données disponibles sont insuffisantes pour proposer l'utilisation du pH ou des lactates au scalp avant 34 SA comme moyen de surveillance de deuxième ligne (accord professionnel).

Il n'est pas recommandé de réaliser un accouchement instrumental systématique en cas de naissance prématurée (accord professionnel). Le choix de l'instrument dépend de l'expérience de l'opérateur. L'utilisation de la ventouse est possible lorsque l'ossification est jugée satisfaisante, le plus souvent après 34 SA (accord professionnel). Aucune étude n'a analysé la réalisation systématique d'une épisiotomie du fait de la seule prématurité. Il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une épisiotomie lors de l'accouchement d'un nouveau-né prématuré (accord professionnel). Si l'état néonatal ou maternel le permet, un clampage retardé peut être envisagé (accord professionnel). Les données disponibles dans la littérature sont insuffisantes pour recommander systématiquement cette procédure lors de la naissance d'un enfant prématuré (accord professionnel).

Déclaration publique d'intérêt

Loïc Sentilhes est consultant pour le laboratoire Ferring. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le sujet de l'article.