

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXV
publié le 6.12.2001**



*VINGT-CINQUIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2001*

Les nouveaux tocolytiques

V. TSATSARIS¹, B. CARBONNE², D. CABROL¹
(Paris)

INTRODUCTION

L'accouchement prématuré représente 5,9 % de l'ensemble des accouchements en France et l'incidence de la prématurité n'a pas diminué de façon notable depuis 20 ans tandis que celle de la grande prématurité a augmenté (48). En France, la grande prématurité concerne chaque année 9 000 enfants qui naissent avant 33 SA, sur 750 000 naissances (1,2 % des naissances) (1). Une des raisons a été l'augmentation de la prématurité induite par décision médicale liée à l'amélioration des techniques de surveillance de bien-être fœtal in utero. Par ailleurs, les tocolytiques utilisés jusqu'à ces dernières années (progestatifs, bêta-mimétiques, sulfate de magnésium) se sont avérés d'une efficacité décevante par rapport aux résultats obtenus chez l'animal. Les programmes de recherches se sont alors axés sur deux pôles : mettre en évidence des facteurs de risques qui puissent être prévenus et développer de nouveaux tocolytiques. Parmi ceux-ci, seront rapportés dans cette revue les inhibiteurs calciques, les antagonistes de l'ocytocine, les donneurs de NO et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2.

1. Maternité Port-Royal – Hôpital Cochin – 75014 PARIS

2. Service de Gynécologie et Obstétrique – Hôpital Saint Antoine – 75012 PARIS

LES INHIBITEURS CALCIQUES

Les inhibiteurs calciques ont été introduits dans la pratique clinique dans les années soixante. Ils ont un effet antagoniste sur les canaux calciques, bloquant l'entrée du calcium extracellulaire dans la cellule. Ils inhibent ainsi la contraction des cellules musculaires lisses. Les inhibiteurs calciques sont largement utilisés dans le cadre de pathologies cardio-vasculaires (hypertension artérielle, angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque, syndrome de Raynaud) (3). Récemment, plusieurs études ont rapporté l'efficacité tocolytique de certains inhibiteurs calciques (51). Alors que ces médicaments n'ont pas obtenu d'AMM pendant la grossesse, ils sont actuellement de plus en plus employés pour traiter la menace d'accouchement prématuré. Le but de cet exposé est d'en mieux définir les indications et surtout d'éviter les dérives de leur prescription qui semblent devenir de plus en plus fréquentes.

1. Physiologie

Les canaux calciques voltage-dépendants

Il existe dans l'organisme humain, plusieurs types de canaux calciques (3). Ils jouent un rôle fondamental dans la régulation de l'entrée du calcium dans le cytoplasme. Dans le muscle lisse, le courant entrant qui accompagne la survenue d'un potentiel d'action est un courant calcique dépendant des canaux calciques voltage-dépendants. Ceux-ci sont de deux types : L (*long lasting*) et T (*transient*). Leur durée d'ouverture est très brève (1 ms) dans les deux cas, mais les canaux calciques de type T sont activés pendant un court moment après les changements de potentiel de membrane tandis que les canaux L sont activés de façon plus continue sur toute la période de changement du potentiel de membrane (19). Les canaux calciques voltage-dépendants de type L sont les plus importants au niveau des cellules musculaires du système cardio-vasculaire (3). Ils ont initialement été isolés dans le muscle cardiaque, mais on les retrouve également dans les cellules musculaires lisses artérielles, veineuses, bronchiques, gastro-intestinales, génito-urinaires, et utérines.

Les canaux calciques voltage-dépendants sont formés de plusieurs sous-unités dont la principale est la sous-unité α_{1c} , sur laquelle se fixent les inhibiteurs calciques (3). Les inhibiteurs calciques empêchent l'ouverture du canal et s'opposent à l'entrée du calcium dans la cellule. Ils s'opposent également à l'effet activateur de certaines substances entraînant une contraction musculaire lisse telles les drogues α 1-adrénergiques, l'angiotensine II et l'endothéline 1 (3).

Mode d'action des inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques utilisés dans la menace d'accouchement prématuré sont de la famille des dihydropyridines : nifédipine (Adalate[®], Bayer Pharma, Puteaux, France), et nocardipine (Loxen[®], Sandoz, Rueil-Malmaison, France). Ce sont des inhibiteurs des canaux calciques de type II, c'est-à-dire ayant une action relaxante sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, de l'utérus et de la vessie. Contrairement aux inhibiteurs calciques de type I, ils sont pratiquement dénués d'effets sur la conduction atrio-ventriculaire. Il ne semble pas y avoir de tachyphylaxie (52). L'effet vasodilatateur de ces drogues a été montré au niveau de la circulation systémique et de la vascularisation pulmonaire. On note une diminution importante des résistances artérielles alors que le système veineux semble épargné (52). Il a été montré que cette vasodilatation artérielle existe surtout chez les patientes hypertendues, et que l'administration d'inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines chez des sujets normotendus à volémie normale ne modifie pas la pression artérielle de façon significative (51). C'est la principale raison pour laquelle il est actuellement possible d'administrer de fortes doses d'inhibiteurs calciques à visée tocolytique sans induire d'hypotension artérielle.

In vitro, les dihydropyridines ont un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses myométriales. Elles diminuent le tonus de base ainsi que la fréquence et l'amplitude des contractions (55). Cet effet myorelaxant est retrouvé même lorsque les contractions ont été induites par l'ocytocine ou des prostaglandines (E2 et F2 α) (5).

Pharmacocinétique de la nifédipine

La pharmacocinétique des inhibiteurs calciques varie de façon importante entre les différentes drogues. Nous décrivons ici

la pharmacocinétique de la nifédipine, principal inhibiteur calcique actuellement utilisé à visée tocolytique (51).

Après une prise orale, l'efficacité clinique est obtenue en 10 à 30 minutes. Ce temps nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique est le même chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte. Ce délai est raccourci si le médicament est administré par voie sublinguale, mais cette voie d'administration n'est pas indiquée chez la femme enceinte car des hypotensions artérielles brutales et sévères ont été décrites chez des femmes enceintes hypovolémiques (essentiellement dans le cadre d'une prééclampsie). Il en résultait une hypoperfusion fœtale avec anomalies du RCF.

Le médicament est métabolisé dans le foie. Les métabolites inactifs sont éliminés dans les urines. Les modifications hémodynamiques de la grossesse sont responsables d'une augmentation de la clairance de la nifédipine (51). La demi-vie de la nifédipine dans la circulation de la femme enceinte est de 1,3 heures \pm 0,5. De plus, chez la femme enceinte, le pic sérique obtenu après une prise per os est de moitié par rapport à la femme non enceinte (38,6 ng/ml vs 73,5 ng/ml, après une prise per os de 10 mg de nifédipine) (51). Ces modifications expliquent que la durée d'action de la nifédipine passe de 6 heures chez la femme non enceinte à 4 heures chez la femme enceinte. De ce fait, pendant la grossesse il est nécessaire d'administrer les inhibiteurs calciques de façon plus rapprochée et à de plus fortes doses que ce qui est habituellement prescrit chez la femme non enceinte. Les doses recommandées à visée tocolytique varient entre 60 et 160 mg/j en 4 prises journalières.

La nifédipine traverse la barrière placentaire, avec un ratio de 0,93 par rapport aux taux sériques maternels. La nifédipine est essentiellement excrétée dans le liquide amniotique avec un ratio de 0,56 par rapport aux concentrations sériques maternelles. Il a été montré qu'aux doses physiologiques il n'y avait pas d'hypotension fœtale chez l'animal (8, 22). En revanche, avec de fortes doses par voie sublinguale chez la femme enceinte hypertendue, une hypotension fœtale ne peut être exclue et pourrait rendre compte des anomalies du RCF décrites dans quelques observations (47). Ces anomalies sont cependant plus probablement secondaires au retentissement hémodynamique maternel qu'à un effet fœtal.

2. Inhibiteurs calciques et tocolyse : historique

Les premiers cas cliniques rapportés datent du début des années 80 (17, 26, 56), rapportant une prolongation de la gestation chez des femmes présentant une menace d'accouchement prématuré. Malheureusement il n'y avait pas eu d'étude comparative et il était difficile de partager l'enthousiasme des auteurs quant à la réelle efficacité de ces agents tocolytiques.

Quelques années plus tard des résultats inquiétants d'études animales ont freiné l'utilisation des inhibiteurs calciques pendant la grossesse. Deux auteurs ont effectué des études de tératogénicité chez la rate gestante. Ban (7) en 1996, a traité 11 rates gestantes par nifédipine, diltiazem ou verapamil. Il a mis en évidence des anomalies morphologiques proportionnelles aux posologies administrées, ainsi que des retards de croissance. Ensuite, Scott (46) a traité 207 rates gestantes par nifédipine, diltiazem ou verapamil. Le traitement était administré au moment de la cardiomorphogénèse (9^e – 12^e jour de gestation) à la dose de 100 à 150 mg/kg (par comparaison, les doses journalières administrées chez une femme enceinte sont de 60 à 120 mg soit de 1 à 2 mg/kg/j). Scott (46) met en évidence, surtout avec le Verapamil, des anomalies morphologiques : brachycéphalie, hernie diaphragmatique, reins fusionnés, gastroschisis, et retard de croissance. D'autres auteurs ont mis en évidence des anomalies des extrémités avec des doses supérieures à 150 mg/kg chez la rate et la souris (12, 13, 58). Chez la femme, il n'y a pas eu de cas d'anomalie morphologique imputée à la prise d'inhibiteurs calciques, même lorsque ceux-ci ont été administrés au cours du premier trimestre de grossesse (51).

Par ailleurs il a été décrit chez le fœtus de brebis que l'administration de nifédipine était associée à des complications néonatales métaboliques avec hypoxémie, hypercapnie et acidose (39). Là encore les doses utilisées étaient massives par rapport à celles prescrites chez la femme et de tels troubles n'ont pas été retrouvés chez les nouveau-nés humains (10).

3. Évaluation des inhibiteurs calciques à visée tocolytique

La molécule la plus étudiée en obstétrique est la nifédipine dont l'indication reconnue est le traitement de l'hypertension

Tableau I
Résultats des différents essais randomisés comparant la nifédipine
aux bêta-mimétiques à visée tocolytique :
critères de jugement obstétricaux et néonataux

AUTEUR	N Nif/β2+	Prolongation > 48h		Prématurité ↗		Transfert en réanimation		Mortalité néonatale		SDRA		Interruption de traitement	
		Nif	β2+	Nif	β2+	Nif	β2+	Nif	β2+	Nif	β2+	Nif	β2+
Read 1986(43)	20/20	15/20	9/20	-	-	-	-	-	-	-	-	0/20	0/20
Janky 1990(24)	30/32	-	-	-	-	-	-	0/30	0/32	0/30	0/32	0/30	0/32
Ferguson 1990(15)	33/33	27/33	23/33	9/33	14/33	4/33	4/33	0/33	4/33	-	-	2/33	0/33
Bracero 1991(9)	26/23	16/26	13/23	-	-	1/28	5/23	0/28	2/23	6/28	11/23	1/28	0/23
Smith 1993(49)	28/24	-	-	18/28	12/24	-	-	0/32	0/27	-	-	0/28	0/24
Kupferminc 1993(29)	36/35	28/36	26/35	18/36	15/35	4/42	8/40	0/36	0/35	12/42	15/40	0/42	1/40
Papatomis 1997(38)	95/90	74/95	57/90	29/95	18/90	20/95	33/90	0/95	12/90	47/95	59/90	7/95	6/90
Koks 1998(27)	32/25	17/32	18/25	13/32	9/25	9/35	6/28	0/32	0/25	16/35	10/28	3/35	1/28
Garciavelasco 1998(18)	26/26	23/26	24/26	22/26	23/26	3/26	3/26	0/26	1/26	3/26	2/26	0/26	0/26
TOTAL	326/308	200/268 74.6%	170/252 67.5%	109/250 43.6%	91/233 39%	41/259 15.8%	59/240 24.5%	0/312 0%	19/291 6.5%	84/256 32.8%	97/239 40.6%	13/337 3.8%	8/316 2.5%

N : nombre, Nif : groupe nifédipine, β2+ : groupe bêta-mimétiques, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

artérielle. Son efficacité tocolytique a été démontrée par plusieurs essais randomisés (9, 16, 18, 25, 27, 29, 34, 38, 49) qui montrent des résultats homogènes, en faveur d'une efficacité comparable à celle des bêta-mimétiques, avec une tolérance bien supérieure (Tableau I).

Chacun de ces essais ayant individuellement une puissance limitée, trois méta-analyses ont été effectuées (11, 36, 42). Malheureusement ces méta-analyses présentaient des biais méthodologiques puisque les données analysées n'étaient pas en intention de traitement (53). Une nouvelle méta-analyse reprenant les données en intention de traitement a été récemment réalisée (54) et confirme les données des premières méta-analyses. Cette méta-analyse conclut à une prolongation de la durée de gestation au-delà de 48 h, plus fréquente avec les inhibiteurs calciques (OR : 1,52; IC 95 % : (1,03-2,24)) qu'avec les bêta-mimétiques. La tolérance maternelle à ce traitement est nettement supérieure à celle des bêta-mimétiques. En effet, aucune interruption de traitement n'a été à déplorer parmi 306 patientes recevant des inhibiteurs calciques contre 19 interruptions avec les bêta-mimétiques sur 288 patientes, soit 6,6 % de la population (OR : 0,12 (0,05-0,29)). Surtout, cette étude montre une diminution de la morbidité néonatale avec les IC par rapport aux bêta-mimétiques : réduction des maladies des membranes hyalines (OR : 0,57 (0,37-0,89)) et des transferts en réanimation néonatale (OR : 0,65 (0,43-0,97)). Le principal effet secondaire des IC est la survenue fréquente de céphalées en début de traitement.

D'autres molécules ont été également testées avec succès. La nicardipine présente l'intérêt de pouvoir être administrée par voie intraveineuse, mais les études cliniques concernant ce produit sont plus rares. Un seul essai randomisé a comparé l'administration de nicardipine par voie intraveineuse à une perfusion de salbutamol (25). Les auteurs concluaient à une efficacité similaire des deux produits, mais la nicardipine était associée à une réduction significative des effets secondaires maternels.

La nifédipine apparaît donc comme un tocolytique de premier choix. C'est le premier tocolytique pour lequel on a pu montrer un bénéfice en termes de morbidité néonatale. Par ailleurs la nifédipine présente plusieurs avantages par rapport aux bêta-mimétiques. Elle ne modifie pas le métabolisme glucidique, devenant ainsi le tocolytique de choix chez la femme diabétique. La nifédipine augmente peu le débit cardiaque, permettant une tocolyse en cas de grossesse multiple. De plus elle n'induit pas de

Tableau II

Protocole d'utilisation de la nifédipine (Adalate®) à visée tocolytique

PRESCRIPTION	SURVEILLANCE
<p>Traitement d'attaque : Adalate® 10 mg, une gélule per os (non percée et non croquée) toutes les 15 minutes pendant une heure.</p> <p>Traitement d'entretien* : Adalate® LP 20 mg, une à deux gélules trois à quatre fois par jour.</p>	<p>En hospitalisation Surveillance tensionnelle toutes les 15 minutes pendant 2 heures. Surveillance du RCF et des CU.</p>
<p>* absence d'efficacité démontrée du traitement d'entretien RCF : rythme cardiaque fœtal - CU : contractions utérines</p>	

tachycardie chez le fœtus ce qui peut éviter des confusions entre une éventuelle chorioamniotite et l'effet chronotrope positif des bêta-mimétiques.

Le protocole le plus courant d'administration de la nifédipine est décrit dans le tableau II. Ce protocole thérapeutique est nécessaire en phase aiguë pour bloquer l'activité contractile de l'utérus. Il doit être effectué en milieu hospitalier. Bien que de nombreux auteurs aient utilisé la nifédipine par voie sublinguale dans les essais, il est actuellement recommandé de ne pas employer cette voie d'administration et de privilégier la voie per os habituelle. En cas de non réponse au traitement, un traitement par bêta-mimétiques peut être débuté ; en effet, ces deux molécules ayant des modes d'action différents, il est possible d'obtenir une efficacité d'un traitement après échec de l'autre. Enfin, il n'y a actuellement pas de preuve démontrant l'efficacité d'un traitement d'entretien.

Il est capital de respecter les situations dans lesquelles la nifédipine a été évaluée. De plus en plus fréquemment, les inhibiteurs calciques sont prescrits en consultation chez des patientes présentant des modifications modérées du col utérin ou une contractilité utérine sans modification cervicale. De telles prescriptions, non justifiées par les données de la littérature, doivent être absolument évitées.

Enfin certaines associations médicamenteuses sont à éviter notamment la prescription concomitante de sulfate de magnésium et d'inhibiteurs calciques. Des troubles de la contractilité musculaire et notamment myocardique ont été décrits dans de telles situations.

Conclusion

En conclusion, les inhibiteurs calciques sont d'ores et déjà largement employés en obstétrique hors AMM. Leur efficacité documentée, la rareté et/ou la bénignité de leurs effets secondaires et l'effet apparemment favorable sur l'état néonatal sont autant d'arguments pour en faire plus qu'une alternative aux bêta-mimétiques. En cas de menace d'accouchement prématuré nécessitant une hospitalisation, la prescription de nifédipine en première intention semble dorénavant justifiée. En revanche, il est important de ne pas accepter la dérive qui consisterait à banaliser l'utilisation d'inhibiteurs calciques au cours de la grossesse, et à les prescrire en consultation chez une patiente présentant quelques contractions ou des modifications cervicales mineures.

LES ANTAGONISTES DE L'OCYTOCINE

1. Physiopathologie

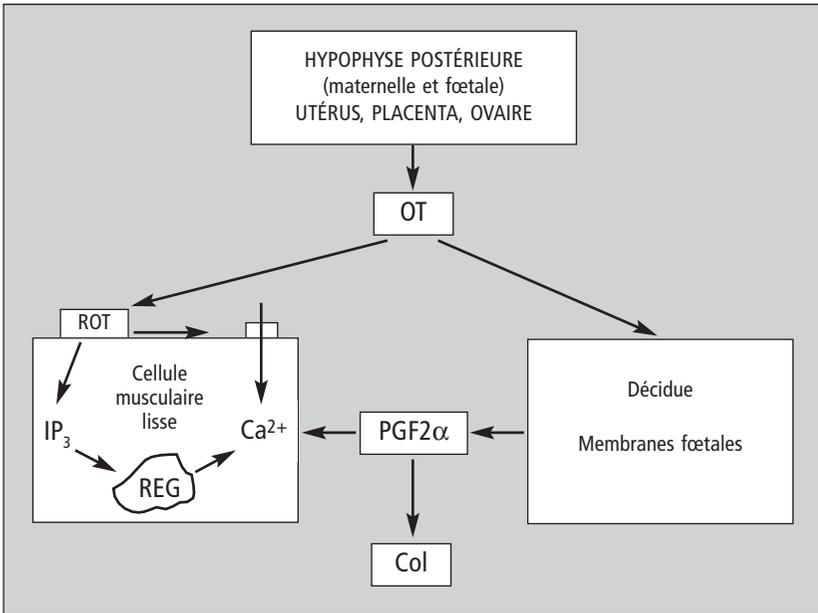
L'ocytocine (OT) et l'arginine vasopressine (AVP) sont deux nonapeptides d'origine post-hypophysaire qui ne diffèrent que par deux acides aminés. La sécrétion hypophysaire d'ocytocine est pulsatile. L'ocytocine est également produite par le myomètre, le placenta, l'ovaire et par les membranes fœtales.

Le travail prématuré est associé à une augmentation de la concentration des récepteurs à l'ocytocine (et à l'AVP) dans le myomètre, et à une augmentation des taux plasmatiques d'ocytocine. L'éthanol utilisé il y a plusieurs années à visée tocolytique médiait son effet via l'inhibition de la sécrétion endogène d'ocytocine et d'AVP au niveau hypophysaire (33). L'ocytocine intervient dans la genèse des contractions utérines par deux voies (figure 1). Premièrement, en se fixant sur ses récepteurs au niveau des cel-

lules musculaires lisses elle augmente la concentration intracellulaire de calcium via la voie de l'IP₃ (et probablement via l'activation des canaux calciques) (33). Deuxièmement, l'ocytocine induit la sécrétion de prostaglandines au niveau de la décidue et des membranes fœtales. Par effet paracrine, ces prostaglandines vont ensuite agir sur les cellules musculaires lisses du myomètre et activer la contractilité utérine. Les prostaglandines vont également augmenter la concentration des récepteurs à l'ocytocine au niveau des cellules musculaires lisses (figure 1).

Toutes ces données reflètent le rôle probable de l'ocytocine (et peut-être de l'AVP) dans l'initiation du travail prématuré. Beaucoup d'efforts ont donc été développés ces dernières années pour élaborer des antagonistes de l'ocytocine à visée tocolytique.

Figure 1
Voies métaboliques impliquées dans la genèse des contractions utérines par l'ocytocine



OT : Ocytocine, *ROT* : récepteurs à l'ocytocine,
REG : réticulum endoplasmique rugueux, *IP₃* : inositol triphosphate

Les études *in vitro* ont montré que les antagonistes de l'ocytocine inhibaient l'augmentation d'IP₃ et de Ca²⁺ intracellulaires induite par l'ocytocine. Ils diminuent également la contractilité myométriale. *In vivo*, chez la brebis, il a pu être démontré que les antagonistes de l'ocytocine inhibent la production de PGF₂ α induite par l'ocytocine. En revanche ils n'ont pas d'effet sur la libération de PGE₂, fait important puisque c'est la PGE₂ qui maintient la perméabilité du canal artériel (20, 33).

2. Les antagonistes de l'ocytocine

Ce sont des nonapeptides modifiés, qui se fixent aux récepteurs mais qui n'induisent pas de transduction du signal. De multiples antagonistes de l'OT ont été produits dans le but d'étudier les récepteurs à l'OT et à l'AVP. Ils diffèrent en général par un ou deux acides aminés. Ils entrent en compétition avec l'OT au niveau des récepteurs myométriaux, ce qui empêche la production d'IP₃ et l'augmentation de calcium intracellulaire. Il en résulte une inhibition de la contraction musculaire. Les antagonistes de l'OT semblent aussi intervenir par une deuxième voie. Il a été montré que ces derniers sont capables d'inhiber l'effet de l'OT au niveau de la décidue et des membranes fœtales, inhibant à ces niveaux la production de prostaglandines (33).

3. Historique

Les premières publications rapportant la prescription d'antagonistes de l'ocytocine à visée tocolytique proviennent d'études scandinaves de la fin des années 80.

La première publication (4) concernait une étude pilote sur 13 patientes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré entre 28 et 36 SA. Après deux heures de repos, les patientes recevaient de l'atosiban par voie intraveineuse (10-100 μ g/min pendant une à 10 heures). Une diminution de la fréquence des contractions a été rapportée dans 100 % des cas. Dans 8 cas, les auteurs ont pu obtenir un arrêt des contractions utérines. L'effet tocolytique était dose dépendant. Il n'y a pas eu d'effet secondaire maternel ou fœtal.

Dans la deuxième étude, 12 patientes entre 27 et 33 SA ont été incluses (5). Le protocole était le même que précédemment.

Une interruption des contractions a eu lieu dans 9 cas. Les trois patientes n'ayant pas répondu au traitement étaient à moins de 28 SA, ce qui pourrait être en rapport avec la faible concentration de récepteurs à l'ocytocine avant ce terme (33).

Les deux études scandinaves ont donc permis de montrer que l'atosiban était associé à un effet tocolytique dans 86 % des cas et qu'il pourrait ne pas être efficace avant 28 SA.

Ces études n'étant pas comparatives, un essai clinique comparant l'atosiban à un placebo s'avérait nécessaire.

À noter qu'il existe un passage transplacentaire actif de l'atosiban. Les taux plasmatiques retrouvés dans la veine ombilicale sont de l'ordre de 12 % des taux plasmatiques maternels (57).

3. Évaluation clinique de l'atosiban

L'efficacité des antagonistes de l'ocytocine a été comparée à un placebo et aux bêta-mimétiques.

a. Antagonistes de l'ocytocine versus placebo

En 1994, Goodwin (20) a publié les résultats d'un essai randomisé dont le but était de démontrer que l'atosiban avait un effet tocolytique chez la femme. Cent douze patientes ont été randomisées dans cet essai, 56 dans le groupe atosiban et 56 dans le groupe placebo. Dans cet essai, l'atosiban était associé à une diminution significative du nombre de contractions utérines par rapport au groupe placebo. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concernait la prolongation de gestation. En revanche, deux enfants avec persistance du canal artériel et deux enfants avec syndrome de détresse respiratoire aiguë étaient signalés dans le groupe atosiban, alors qu'aucune de ces complications n'était retrouvée dans le groupe placebo. Les auteurs étaient prudents et concluaient que l'atosiban inhibe les contractions utérines chez la femme et que l'ocytocine semble jouer un rôle dans le maintien de l'activité utérine.

Le deuxième essai randomisé atosiban versus placebo a été publié en 2000 par Romero et al. (44). Le but de cet essai était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement tocolytique par atosiban. Cinq cent une patientes ont été incluses dans cet essai, 246 dans le groupe atosiban et 255 dans le groupe placebo. Le traitement d'attaque consistait en une injection intraveineuse d'atosiban ou de placebo pendant une heure. Ensuite un traite-

LES NOUVEAUX TOCOLYTIQUES

ment d'entretien était débuté jusqu'à 36 SA. Ce travail mérite plusieurs commentaires et les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Premièrement, en cas de non efficacité du traitement au bout d'une heure, les médecins étaient autorisés à prescrire un autre tocolytique (« traitement de rattrapage »). Au total, 42 % des patientes dans le groupe atosiban et 51 % des patientes dans le groupe placebo n'ont pas répondu au traitement et ont bénéficié d'un traitement tocolytique de deuxième ligne.

Deuxièmement, il est apparu un biais de randomisation en défaveur du groupe atosiban, puisque le terme d'inclusion dans le groupe atosiban était significativement plus bas que dans le groupe placebo (respectivement 30,3 SA vs 31,0 SA, $p = 0,008$). De plus, il y avait plus de patientes incluses avant 26 SA dans

Tableau III

Nombre de patientes n'ayant pas accouché 24 heures, 48 heures et 7 jours après inclusion et n'ayant pas reçu de tocolyse de rattrapage

AG à l'admission	Placebo (n = 255)	Atosiban (n = 246)	p
24 heures	148 (58%)	179 (73%)	< 0,001
48 heures	142 (56%)	165 (67%)	0,008
7 jours	125 (49%)	153 (62%)	0,003

Tableau IV

Pourcentage de patientes n'ayant pas accouché 24 heures, 48 heures, et 7 jours après inclusion et n'ayant pas reçu de tocolyse de rattrapage

		Placebo (n = 255)	Atosiban (n = 246)	Différence* et IC à 95 %
24 heures	< 28 SA	30/34 (59 %)	29/43 (67 %)	9 % (-14 % à 32 %)
	≥ 28 SA	128/221 (58 %)	150/203 (74 %)	16 % (7 % à 25 %)
48 heures	< 28 SA	20/34 (59 %)	25/43 (58 %)	-1 % (-24 % à 23 %)
	≥ 28 SA	122/221 (55 %)	140/203 (69 %)	14 % (4 % à 23 %)
7 jours	< 28 SA	20/34 (59 %)	22/43 (51 %)	-8 % (-31 % à 16 %)
	≥ 28 SA	105/220 (48 %)	131/203 (65 %)	17 % (7 % à 26 %)

* pourcentage dans le groupe atosiban moins le pourcentage dans le groupe placebo.
IC : intervalle de confiance.

le groupe atosiban que dans le groupe placebo (respectivement 10 % vs 5 %).

Les résultats de cette étude sont les suivants. Il existe une prolongation de la gestation (au-delà de 24 heures, 48 heures et 7 jours), significativement plus importante dans le groupe atosiban que dans le groupe placebo (tableau III). Cette différence apparaît surtout pour les patientes incluses à partir de 28 SA et au-delà (tableau IV). Mais ces résultats ont été établis à partir des patientes n'ayant pas reçu de « traitement de rattrapage », et donc ne prennent en compte que les patientes répondant au placebo ou à l'atosiban. Une analyse en intention de traitement aurait été faite, avec des résultats similaires, mais les auteurs ne présentent pas ces données. En ce qui concerne les données néonatales, il existe une augmentation de la mortalité périnatale dans le groupe atosiban (13/288 soit 4,5 %) par rapport au groupe placebo (5/295 soit 1,7 %). Les auteurs expliquent cette différence par le fait que le terme d'inclusion est inférieur dans le groupe atosiban. Ainsi la mortalité périnatale est identique chez les patientes incluses dans l'étude à 24 SA et au-delà (3 morts périnatales sur 269 (1,1 %) dans le groupe atosiban vs 5 morts périnatales sur 291 (1,7 %) dans le groupe placebo). La différence de mortalité périnatale globale vient des patientes incluses avant 24 SA, avec 10 morts périnatales sur 19 dans le groupe atosiban contre 0 sur 4 dans le groupe placebo. D'une part, cette distribution inégale (et statistiquement significative) permet de poser des questions sur la régularité de la randomisation et, d'autre part, ces 10 morts périnatales survenant avant 24 SA semblent liées au terme très précoce de l'accouchement (6 sur 10 des enfants sont nés moins d'un jour après l'inclusion, 7 sur 10 avec un terme à l'accouchement inférieur ou égal à 24 SA (20-25 SA), 7 sur 10 avaient un poids inférieur à 650 grammes (364 à 860 g), enfin 4 sur 10 présentaient un sepsis néonatal).

b. Antagonistes de l'ocytocine versus bêta-mimétiques

Deux larges essais randomisés (2, 35) comparant l'atosiban aux bêta-mimétiques comme tocolytiques ont récemment été publiés. Les données sont représentées dans le tableau V.

En résumé, ces deux essais montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la prolongation de gestation et les paramètres néonataux. En revanche, les antagonistes de l'ocytocine sont associés à significativement moins d'effets indésirables, et tout particulièrement

LES NOUVEAUX TOCOLYTIQUES

Tableau V
Résultats des deux essais randomisés

	Essai 1 (35)		Essai 2 (2)	
	Atosiban	β-adrénergiques	Atosiban	β-adrénergiques
N atosiban/N bêta-mimétiques	128	124	363	379
Bêta-mimétiques	Ritodrine		Ritodrine, Salbutamol, Terbutaline	
Durée du traitement	18 heures		48 heures	
Protocole Atosiban	6,75 mg bolus IV, 300 µg/min pdt 3h, 100 µg/min pdt 15 h		6,75 mg bolus IV, 300 µg/min pdt 3 h, 100 µg/min pdt 15-45 h	
Protocole Ritodrine	0,10-0,35 mg/min pdt 18 h		Ritodrine 100-350 µg/min Terbutaline 5-20 µg/min Salbutamol 2,5-45 µg/min	
Prolongation de gestation > 48 h	84,9%	86,9%	89,9	88,1
Prolongation de gestation > 7 jours	73%	76%	82,3	77,8
Prolongation de gestation en jours	37,9	11,9		
Terme d'accouchement	35,1	35,2	35,8	35,5
Effets secondaires	4,0%*	84,3%*		
Mortalité périnatale (N)	2	1	6	12
Admission réanimation néonatale	20,5 %	16,3 %	31,4 %	29,8 %
* p < 0,05				

cardio-vasculaires maternels. Dans les deux essais, les patientes étaient incluses entre 24 et 34 SA. Une stratification a été effectuée en fonction du terme à l'inclusion inférieur ou supérieur à 28 SA. Les auteurs ne rapportent pas d'excès de morbidité périnatale dans le groupe atosiban avant 28 SA.

4. Modalités de prescription

Le protocole d'administration de l'atosiban est le suivant :
Atosiban (Tractocile®, Ferring Pharmaceutical®, Malmö, Suède) :

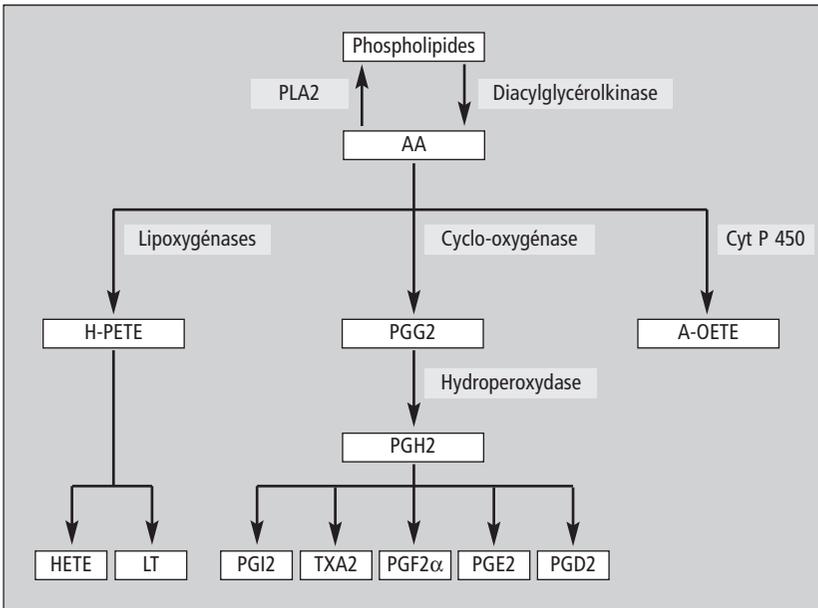
- Administration par voie intraveineuse ;
- Bolus de 6,75 mg en IVD dans 0,9 ml de sérum physiologique, en 1 minute ;

- Consolidation par 300 µg/min dans du glucosé à 5 % pendant 3 heures puis 100 µg/min pendant 15 à 45 heures ;
- Pas de traitement d'entretien.

5. Conclusion

Dans la plus vaste étude prospective randomisée effectuée jusqu'à présent pour comparer deux classes de tocolytiques, il a été démontré que l'atosiban (antagoniste de l'ocytocine) a une efficacité équivalente à celle des bêta-mimétiques pour prolonger la gestation, mais qu'il est associé à beaucoup moins d'effets secondaires en particulier cardio-vasculaires que les bêta-mimétiques et présente de ce fait un avantage évident sur ces derniers.

Figure 2
Représentation schématique du métabolisme de l'acide arachidonique (AA)



H-PETE : acide hydroperoxyeicosatétraénoïque,

PG : prostaglandines (G2, H2, I2, F2, E2, D2),

A-OETE : acide oxoeicosatétraénoïque,

HETE : acide hydroxyeicosatétraénoïque, *LT* : leucotriènes, *TX* : thromboxane

LES INHIBITEURS DE LA CYCLO-OXYGÉNASE 2 (COX-2).

1. Métabolisme de l'acide arachidonique

Les prostaglandines sont issues du métabolisme de l'acide arachidonique qui est résumé dans la figure n° 2.

2. Rôle des prostaglandines dans la parturition

La physiologie du travail à terme ou du travail prématuré dans l'espèce humaine n'est que partiellement comprise. En ce qui concerne le travail prématuré, l'infection joue un rôle important dans l'initiation des contractions utérines, mais d'autres facteurs inducteurs sont en cause puisque l'infection n'est retrouvée que dans 40 % des accouchements prématurés (31). Il est actuellement admis que les prostaglandines, et notamment les prostaglandines F_{2α}, sont directement impliquées dans l'initiation du travail aussi bien dans l'espèce humaine que dans les autres espèces. Chez la brebis, le travail survient après une augmentation de la production de prostaglandines, qui peut être induite par l'administration de corticoïdes. Comme décrit précédemment, les cyclo-oxygénases (COX) sont responsables de la synthèse de prostaglandines. Il a été démontré dans l'espèce humaine, qu'en début de travail il existe une forte augmentation de l'activité des COX et essentiellement de la COX-2 au niveau du myomètre, de la décidue, de l'amnios et du chorion. Cette activation de la COX-2 est induite par différents facteurs de croissance et diverses cytokines. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent les deux formes de COX-1 et 2, ce qui leur confère une excellente efficacité tocolytique. Malheureusement il sont responsables d'effets secondaires fœtaux et néonataux notamment rénaux et cardio-vasculaires imputés à l'inhibition de la COX-1. Étant donné que la COX-1 est constitutionnellement exprimée et qu'à l'inverse la COX-2 est une forme inductible, de nombreuses molécules inhibant spécifiquement la COX-2 ont été développées dans le but d'éliminer les effets secondaires périnataux liés à l'inhibition de la COX-1, tout en préservant l'efficacité tocolytique.

3. Les inhibiteurs des COX-2

Trois inhibiteurs de la COX-2 ont été utilisés comme tocolytiques : celecoxib, NS398 et nimesulide. Ce sont des inhibiteurs préférentiels de la COX-2 avec une affinité 5 à 16 fois supérieure pour la COX-2 que pour la COX-1.

Les études animales et notamment chez la brebis ont démontré l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 comme tocolytiques sans rapporter d'effet secondaire chez le fœtus (21). Un cas clinique rapporté par Sawdy en 1997 confirmait l'efficacité tocolytique d'un inhibiteur de la COX-2 chez la femme, sans effet secondaire périnatal (45). Les inhibiteurs de la COX-2 apparaissent alors comme un traitement prometteur de la menace d'accouchement prématuré. Malheureusement des travaux plus récents ne confirment pas l'innocuité fœtale de ces molécules. Locatelli (32) a effectué une étude pilote dont le but était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du nimesulide (un inhibiteur de la COX-2) chez des femmes présentant une menace d'accouchement prématuré et ne répondant pas aux inhibiteurs calciques. Le nimesulide était prescrit à la dose de 200 mg par jour pour une durée moyenne de 8 jours. Cinq patientes ont été incluses dans cette étude. La durée moyenne de prolongation de la gestation était de 27 jours (6-69 jours). Le terme à l'inclusion était de 24^{+6} SA ($21^{+3} - 27^{+2}$). Le terme à l'accouchement était de 29^{+3} SA ($24^{+5} - 31^{+2}$). Une mesure de la quantité de liquide amniotique était effectuée toutes les 48 heures. Un oligoamnios est survenu dans 100 % des cas et les auteurs ont calculé que l'index amniotique diminuait de 0,6 cm par jour. Les sept nouveau-nés ont été suivis pendant 8 mois. Le poids de naissance a toujours été mentionné au-dessus du 10^e percentile pour l'âge gestationnel. Il n'a pas été observé d'anomalie de la fonction rénale ou d'hypertension artérielle pulmonaire. D'autre part trois publications récentes rapportent des cas d'insuffisance rénale néonatale après exposition in utero au nimesulide (6, 40).

Les inhibiteurs de la COX-2 ne sont donc pas dénués d'effets secondaires sur le fœtus. Plusieurs explications sont proposées. Premièrement ces inhibiteurs ne sont pas des inhibiteurs spécifiques de la COX-2. Ce sont des inhibiteurs préférentiels de la COX-2 avec une affinité 5 à 16 fois supérieure pour la COX-2 que la COX-1. D'autre part cette affinité préférentielle définie in vitro peut être différente voire disparaître in vivo. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que cette sélectivité peut être perdue au cours du temps (23). De plus les doses utilisées pourraient être trop élevées

et inhiber la COX-1 (41). En effet il a été démontré in vitro que la sélectivité des antagonistes des COX est inversement proportionnelle à la dose utilisée. Enfin il semblerait que la COX-2 soit constitutionnellement exprimée dans le rein fœtal (32).

4. Conclusion

La sélectivité des inhibiteurs de la COX-2 ne semble pas encore suffisante. Il en résulte des effets secondaires périnataux similaires à ceux observés avec les AINS qui ne permettent pas leur utilisation en pratique clinique. De nouvelles molécules inhibant spécifiquement la COX-2 pourront peut-être à l'avenir s'avérer efficaces et sans effets secondaires. Mais, si l'expression constitutive de COX-2 dans le rein fœtal est réelle, la place de telles molécules semble être compromise.

Actuellement, les inhibiteurs de la COX-2 ne doivent donc pas être utilisés à visée tocolytique.

LES DONNEURS DE MONOXYDE D'AZOTE (NO)

1. Historique

L'effet myorelaxant des dérivés nitrés est connu depuis de la fin du XIX^e siècle. Barnes en 1881 rapportait le cas d'une patiente ayant un placenta enchatonné (14). L'administration de nitrite d'amyle avait permis de relâcher le muscle utérin et de réaliser la délivrance. En 1965, Kumar (28) montra que le nitrite d'amyle était capable d'inhiber les contractions induites par l'ocytocine. Les problèmes posés par le nitrite d'amyle (produit volatil, inflammable et explosif) ont fait préférer l'utilisation de la nitroglycérine (14).

2. Physiopathologie

La nitroglycérine est métabolisée au niveau du myomètre et transformée en NO. Le NO induit l'augmentation intracellulaire de GMP cyclique qui va secondairement déphosphoryler les

chaînes légères de myosine. Il en résulte une myorelaxation. La nitroglycérine est une drogue lipophile qui peut-être administrée par voie intraveineuse, transdermique, sublinguale, orale et nasale. Après injection intraveineuse, la myorelaxation est obtenue en moins de 60 secondes avec un effet maximum entre 60 et 90 secondes. Son effet dure de 2 à 5 minutes. La nitroglycérine est éliminée par voie hépatique.

3. Utilisation des dérivés nitrés en pratique clinique

Depuis plusieurs années, les dérivés nitrés sont utilisés en pratique obstétricale pour leur effet utéro-relaxant (14, 37). C'est ce qu'on pourrait appeler la « tocolyse d'urgence » (37). Ils permettent de traiter l'hypertonie utérine en cours de travail associée à des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Le relâchement utérin qui survient une ou deux minutes après l'administration des dérivés nitrés est rapidement suivi d'une normalisation du rythme cardiaque fœtal. Les donneurs de NO permettent également de réduire un spasme du col sur tête dernière ou encore de relâcher l'utérus en cas d'inversion utérine facilitant sa réintégration en position naturelle. Ils permettent également de faciliter la délivrance (artificielle ou manuelle) en cas de placenta enchatonné. En cours de césarienne, ils apparaissent comme un bon moyen pour relâcher l'utérus lorsque l'extraction fœtale est difficile, souvent du fait d'une contracture utérine au moment de l'amniotomie. L'efficacité des dérivés nitrés dans de telles situations a motivé la réalisation d'études comparatives dont le but était d'évaluer leur effet tocolytique en cas de menace d'accouchement prématuré.

Le premier essai randomisé évaluant l'efficacité de la nitroglycérine a été publié par Smith en 1999 (50). Il s'agissait d'un essai randomisé comparant l'efficacité tocolytique de *patches* de nitroglycérine à un placebo. Trente-trois patientes hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré avec modifications cervicales ont été incluses dans cet essai, 17 dans le groupe nitroglycérine et 16 dans le groupe placebo. Le critère de jugement principal était le nombre d'accouchements dans les 48 premières heures après l'inclusion. La nitroglycérine était associée à une diminution non significative du nombre d'accouchements dans les 48 heures par rapport au placebo (RR 0,56, IC 95 % : 0,27-1,19)

Un essai randomisé comparant l'efficacité tocolytique de la trinitrine par rapport à la ritodrine a récemment été publié (30). Il s'agissait d'un essai multicentrique britannique, sur 14 centres, incluant 245 patientes entre 24 SA et 32 SA. La trinitrine était administrée sous forme de patchs de 10 mg (1 à 2 patchs par jour) pendant une durée maximum de 7 jours. Les résultats de cette étude montraient qu'il n'y avait pas de différence entre les deux traitements en ce qui concernait les différents critères de jugement (accouchement avant 24 heures, 48 heures, avant 7 jours, et avant 14 jours après l'inclusion – accouchement avant 32 SA, 34 SA, 37 SA – durée de prolongation en jours – âge gestationnel moyen à l'accouchement). En ce qui concerne les effets indésirables, la ritodrine était associée à un taux significativement accru d'effets secondaires cardio-vasculaires, et la trinitrine était associée à un taux accru de céphalées (30 % vs 1 %). Malheureusement cette étude n'a pas évalué la morbidité périnatale.

4. Conclusion

Les dérivés nitrés (la nitroglycérine) sont des tocolytiques qui semblent aussi efficaces que les bêta-mimétiques, mais néanmoins leur évaluation en matière de tocolyse reste encore insuffisante. Ils peuvent avoir un intérêt en deuxième ligne thérapeutique. La fréquence des céphalées risque de limiter leur utilisation. Leur principal intérêt pourrait être la tocolyse d'urgence.

SYNTHÈSE

Les inhibiteurs calciques sont les seuls tocolytiques pour lesquels une diminution de la morbidité néonatale a pu être démontrée par rapport aux bêta-mimétiques. Leur utilisation en obstétrique semble sûre et, bien qu'ils n'aient pas d'AMM pour cette indication, leurs effets secondaires sont très minimes comparés à ceux des bêta-mimétiques. La prescription d'inhibiteurs des canaux calciques en première intention en cas de menace

d'accouchement prématuré paraît donc une évolution pratiquement inéluctable.

Les antagonistes de l'ocytocine, dont l'efficacité est comparable à celle des bêta-mimétiques mais qui sont pratiquement dépourvus d'effets secondaires, devraient justifier au moins une prescription de deuxième intention. On retiendra que les antagonistes de l'ocytocine seront de préférence prescrits après 28 SA.

Les donneurs de NO ne bénéficient pas encore d'une évaluation aussi robuste que celle des molécules précédentes.

Enfin, les inhibiteurs de la COX-2 sont associés à des effets secondaires périnataux qui ne permettent pas leur utilisation en pratique clinique.

Résumé

La prématurité est un des principaux problèmes de santé publique en obstétrique puisque son taux reste stable à environ 6 % des naissances (ce qui représente 45 000 accouchements avant 37 SA par an) et qu'elle est responsable d'une part importante de la morbidité périnatale. Les moyens mis en œuvre depuis 30 ans pour lutter contre la prématurité se sont avérés peu efficaces. Les tocolytiques, principalement les bêta-mimétiques, ont été décevants. Ils ne permettent de prolonger la gestation que de quelques jours sans bénéfice néonatal démontré. Les progrès proviennent en fait essentiellement des bénéfices de la corticothérapie anténatale et des avancées de la réanimation néonatale. Depuis quelques années, de nouveaux tocolytiques ont été évalués, toujours dans le but de diminuer le taux de prématurité et surtout de diminuer la morbidité périnatale. Nous exposons successivement les données de la littérature concernant les inhibiteurs calciques, les antagonistes de l'ocytocine, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 et les donneurs de NO. Il apparaît que les inhibiteurs calciques sont les seuls tocolytiques associés à une diminution de la morbidité périnatale, ce qui justifie leur prescription en première intention. Enfin les antagonistes de l'ocytocine sont une bonne alternative en deuxième ligne puisqu'ils sont aussi efficaces que les bêta-mimétiques, sans pour autant être responsables d'effets secondaires graves notamment cardio-vasculaires.

Bibliographie

1. Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. (Les Editions INSERM, Paris 1997).
2. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG* 2001; 108: 133-42.
3. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-57.
4. Akerlund M, Stromberg P, Hauksson A et al. Inhibition of uterine contractions of premature labour with an oxytocin analogue. Results from a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1040-4.
5. Andersen LF, Lyndrup J, Akerlund M et al. Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? *Am J Perinatol* 1989; 6: 196-9.
6. Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal renal failure. *Lancet* 2000; 355: 575.
7. Ban Y, Nakatsuka T, Matsumoto H. Effects of calcium channel blockers on cultured rat embryos. *J Appl Toxicol* 1996; 16: 147-51.
8. Blea CW, Barnard JM, Magness RR et al. Effect of nifedipine on fetal and maternal hemodynamics and blood gases in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 922-30.
9. Bracero LA, Leikin E, Kirshenbaum N et al. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol* 1991; 8: 365-9.
10. Carbonne B, Jannet D, Touboul C et al. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 908-14.
11. Carbonne B, Tsatsaris V, Papatsonis D et al. Intérêts obstétricaux de la tocolyse par inhibiteurs calciques versus bêta-mimétiques: meta-analyse. *JPOP* 1999; 1: 46-51.
12. Danielsson BR, Danielson M, Rundqvist E et al. Identical phalangeal defects induced by phenytoin and nifedipine suggest fetal hypoxia and vascular disruption behind phenytoin teratogenicity. *Teratology* 1992; 45: 247-58.
13. Danielsson BR, Reiland S, Rundqvist E et al. Digital defects induced by vasodilating agents: relationship to reduction in uteroplacental blood flow. *Teratology* 1989; 40: 351-8.
14. Dufour P, Vinatier D, Puech F. The use of intravenous nitroglycerin for cervico-uterine relaxation: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 261: 1-7.
15. Ferguson JE, 2nd, Dyson DC, Schutz T et al. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 105-11.
16. Ferguson JEd, Dyson DC, Schutz T et al. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 105-11.
17. Few BJ. Nifedipine for treatment of premature labor. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1987; 12: 309.
18. Garcia-Velasco JA, Gonzalez Gonzalez A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 239-44.
19. Germain G, Carbonne B, Cabrol D. Physiologie de la contraction utérine. *Encycl Med Chir (Paris-France), Obstétrique, 5-049-D-25, 1993; 13p.*
20. Goodwin TM, Paul R, Silver H et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 474-8.
21. Grigsby PL, Poore KR, Hirst JJ et al. Inhibition of premature labor in sheep by a combined treatment of nimesulide, a prostaglandin synthase type 2 inhibitor, and atosiban, an oxytocin receptor antagonist. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 649-57.
22. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S et al. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1003-8.
23. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
24. Janky E, Leng JJ, Cormier PH et al. A randomized study of the treatment of threatened premature labor. Nifedipine ver-

- sus ritodrine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 478-82.
25. Jannet D, Abankwa A, Guyard B et al. Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labor. A prospective randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 11-6.
26. Kaul AF, Osathanondh R, Safon LE et al. The management of preterm labor with the calcium channel-blocking agent nifedipine combined with the beta-mimetic terbutaline. *Drug Intell Clin Pharm* 1985 19: 369-71.
27. Koks CA, Brolmann HA, de Kleine MJ et al. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 171-6.
28. Kumar N, Batra YK, Bala I et al. Nifedipine attenuates the hypertensive response to tracheal intubation in pregnancy-induced hypertension. *Can J Anaesth* 1993; 40: 329-33.
29. Kupferminc M, Lessing JB, Yaron Y et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1090-4.
30. Lees CC, Lojaco A, Thompson C et al. Glycerol trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *GTN Preterm Labour Investigation Group. Obstet Gynecol* 1999; 94: 403-8.
31. Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF et al. Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1480-5.
32. Locatelli A, Vergani P, Bellini P et al. Can a cyclo-oxygenase type-2 selective tocolytic agent avoid the fetal side effects of indomethacin? *Bjog* 2001; 108: 325-6.
33. Melin P. Oxytocin antagonists in preterm labour and delivery. *Balliere Clin Obstet Gynecol* 1993; 7: 577-600.
34. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990; 35: 649-53.
35. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191-9.
36. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 783-8.
37. O'Grady JP, Parker RK, Patel SS. Nitroglycerin for rapid tocolysis: development of a protocol and a literature review. *J Perinatol* 2000; 20: 27-33.
38. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ et al. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 230-4.
39. Parisi VM, Salinas J, Stockmar EJ. Fetal vascular responses to maternal nicardipine administration in the hypertensive ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1035-9.
40. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG et al. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999; 354: 1615.
41. Poore KR, Young IR, Hirst JJ. Efficacy of the selective prostaglandin synthase type 2 inhibitor nimesulide in blocking basal prostaglandin production and delaying glucocorticoid-induced premature labor in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1244-53.
42. Ray J. Meta-analysis of nifedipine versus beta-sympathomimetic agents for tocolysis during preterm labour. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1998; 20: 259-60.
43. Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 93: 933-7.
44. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1173-83.
45. Sawdy R, Slater D, Fisk N et al. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet* 1997; 350: 265-6.
46. Scott WJ, Jr, Resnick E, Hummler H et al. Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 207-14.
47. Seabe SJ, Moodley J, Becker P. Nifedipine in acute hypertensive emergencies in pregnancy. *S Afr Med J* 1989; 76: 248-50.
48. Senat MV, Tsatsaris V, Ville Y et al.

LES NOUVEAUX TOCOLYTIQUES

Menace d'accouchement prématuré. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) 1999; 24-231-A-20: 17p.*

49. Smith CS, Woodland MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *Am J Perinatol 1993; 10: 280-4.*

50. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 736-9.*

51. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Bjog 2000; 107: 299-307.*

52. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs 1985 30: 182-274.*

53. Tsatsaris V, Carbonne B, Papatsonis D et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; A meta-analysis.

Letter. *Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 618-619.*

54. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F et al. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol 2001; 97: 840-7.*

55. Ulmsten U, Andersson KE, Forman A. Relaxing effects of Nifedipine on the non-pregnant human uterus in vitro and in vivo. *Obstet Gynecol 1978 52: 436-41.*

56. Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol 1980 229: 1-5.*

57. Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD et al. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1304-6.*

58. Yoshida T, Kanamori S, Hasegawa Y. Hyperphalangeal bones induced in rat pups by maternal treatment with nifedipine. *Toxicol Lett 1988; 40: 127-32.*