

10

Traitement et prévention médicamenteuse de la menace d'accouchement prématuré

L'action médicamenteuse contre la prématurité peut être engagée à deux niveaux distincts : chez les femmes symptomatiques, par une thérapeutique curative de la MAP, préventive de l'accouchement prématuré et, chez les femmes asymptomatiques, à risque de menace d'accouchement prématuré, par une thérapeutique préventive de la MAP.

La menace d'accouchement prématuré (MAP) est diagnostiquée cliniquement sur la survenue régulière et à intervalles rapprochés de contractions utérines douloureuses, ou du moins clairement ressenties par la patiente, accompagnées en général d'une modification du col. L'existence de ces contractions est confirmée et explicitée par l'enregistrement tocographique, qui permet en outre d'apprécier objectivement l'efficacité de la tocolyse. La rupture des membranes ne constitue pas un élément du diagnostic, mais peut fournir une information physiopathologique intéressante.

A partir du moment où le diagnostic de MAP est porté, et la thérapeutique tocolytique instituée, l'efficacité du traitement est appréciée en se fondant sur l'arrêt des contractions, sur leur reprise ultérieure éventuelle, sur le nombre de jours gagnés, en terme de prolongation de la grossesse, et sur le nombre de cas où l'accouchement prématuré (avant 37 semaines) a été évité.

Par ailleurs, la difficulté du diagnostic, même en présence de contractions avérées (diagnostic différentiel avec le « faux travail » qui peut survenir avant terme comme à terme) et l'efficacité potentielle du simple repos au lit et du réconfort psychologique rendent nécessaires les études contrôlées, si possible contre placebo, pour affirmer l'efficacité d'une thérapeutique pharmacologique.

Le risque de menace d'accouchement prématuré est bien plus difficile à appréhender. Il se fonde sur la prise en compte de critères épidémiologiques ayant trait aux antécédents de la patiente, par exemple des antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré ou de rapidité des accouchements antérieurs et à l'existence de complications placentaires. L'environnement familial ou médico-social de la patiente et/ou la constatation clinique de

modifications du col, dont la signification est extrêmement discutée, sont également pris en compte. Dans ce domaine, une évaluation plus précise du risque pourrait à l'avenir résulter de quatre critères apparus au cours de ces dernières années : la modification du col, jugée d'après les résultats de l'échographie intravaginale ; la détection d'un excès de contractions utérines non ressenties, mais enregistrées par un examen tocographique systématique (cette attitude n'a toutefois pas fait la preuve de son efficacité) ; la présence de fibronectine dans les sécrétions cervico-vaginales ; la mise en évidence d'une présence anormale de germes intravaginaux.

Dans les cas où un risque élevé de menace d'accouchement prématuré est mis en évidence, on peut envisager d'instituer une « thérapeutique préventive de la MAP », dont l'efficacité sera précisément jugée sur l'incidence de cette MAP. Compte tenu des incertitudes concernant l'évaluation précise du risque, il est plus important encore, dans ces situations, de recourir à des études contrôlées contre placebo.

Traitements de la menace d'accouchement prématuré

Les efforts développés dans ce domaine, depuis une trentaine d'années, se traduisent par une multiplicité de thérapeutiques d'efficacité incertaine. Plusieurs revues ont fait le point sur la place des agents tocolytiques dans la prise en charge du travail prématuré (Leonardi et Hankins 1992 ; Higby et coll., 1993 ; Monga et Creasy 1995 ; McCombs, 1995 ; Thoulon, 1996).

Les substances répertoriées dans le cadre de la thérapeutique médicamenteuse de la MAP sont de trois ordres :

- substances ayant fait l'objet d'études valables et potentiellement efficaces : β -mimétiques, inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, inhibiteurs calciques et sulfate de magnésium ;
- substances abandonnées : éthanol, relaxine et diazoxide, qui s'est avérée responsable de plusieurs cas de mort foetale.
- substances en cours d'évaluation : antagonistes de l'ocytocine, donneurs de monoxyde d'azote (NO), ouvreurs de canaux potassiques, inhibiteur urinaire de la trypsine, inhibiteurs de phosphodiesterases...

β -mimétiques

Apparus en 1970 comme le remède de la MAP, les β -mimétiques sont largement prescrits. Les β -mimétiques sont des dérivés de catécholamines stimulant les récepteurs β -adrénergiques présents dans l'utérus et d'autres organes. L'effet tocolytique des β -mimétiques est direct au niveau du myomètre par stimulation de l'adénylate cyclase, qui catalyse la synthèse de l'AMP cyclique (AMPc) et entraîne un effet myorelaxant immédiat (Ferré et coll., 1982 ; Litime et coll., 1989) ; les β -mimétiques inhibent également la formation des *gap junctions* myométriales.

En France, les deux β -mimétiques les plus utilisés sont le salbutamol (salbutamol) et la ritodrine (prepar). En traitement d'attaque, le salbutamol ou la ritodrine sont donnés en perfusion intraveineuse (IV) aux doses respectives de 0,015 à 0,03 mg/minute et 0,100 à 0,3 mg/minute pendant 48 heures. Le traitement est ensuite généralement poursuivi sous forme de traitement d'entretien dès que la tocolyse est obtenue (moins de deux contractions utérines pour 10 minutes), soit 9 à 12 comprimés de ritodrine ou 6 à 8 comprimés (3 à 4 suppositoires) de salbutamol par 24 heures.

Deux méta-analyses (King et coll., 1988 ; Keirse et coll., 1989) déjà anciennes ont rapporté les conditions d'efficacité de molécules β -mimétiques sur l'arrêt des contractions. Cette efficacité, variable selon les études (tableau 10.I), diminue rapidement dès l'arrêt du traitement d'attaque. Ainsi, l'effet protecteur n'est observé que pendant 24 à 48 heures.

Tableau 10.I : Efficacité de la ritodrine à retarder l'accouchement : comparaison de différentes études (d'après Keirse et coll., 1989).

| | Accouchements (%) | | | | | |
|---------------------------|-------------------|---------|-----------------|---------|-------------------|---------|
| | avant 24 heures | | avant 48 heures | | avant 37 semaines | |
| | Traitées | Témoins | Traitées | Témoins | Traitées | Témoins |
| Chritensen (1980) | 0 | 38 | 50 | 56 | 100 | 100 |
| Spellacy (1979) | 43 | 73 | 57 | 73 | 86 | 87 |
| Barden (non publié) | 0 | 62 | 17 | 69 | 50 | 100 |
| Larsen (1986) | 10 | 32 | 10 | 34 | 29 | 46 |
| Calder (1985) | 11 | 23 | 27 | 31 | 62 | 49 |
| Wesselius et coll. (1971) | 18 | 50 | - | - | 40 | 70 |
| Leveno (1986) | 28 | 48 | 31 | 56 | 74 | 81 |

En 1992, les travaux du « *Canadian Preterm Labor Investigators Group* » confirment que la ritodrine a un effet limité dans le temps chez les femmes en menace d'accouchement prématuré entre 20 et 35 semaines de gestation et recevant un traitement jusqu'à l'arrêt des contractions utérines. Pour les femmes traitées par la ritodrine, l'accouchement a eu lieu en moyenne $27,8 \pm 1,6$ jours après le début du traitement, contre $24,5 \pm 1,6$ jours pour le groupe placebo. L'âge moyen gestationnel à l'accouchement était de $34 \pm 1,7$ semaines d'aménorrhée pour le groupe ritodrine, contre $33,4 \pm 1,8$ semaines pour le groupe placebo. Les auteurs concluent que les β -mimétiques n'ont aucun effet bénéfique sur l'incidence de l'accouchement prématuré, l'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement étant équivalent dans les deux groupes.

Macones et coll., dans une méta-analyse de 1995, se sont intéressés à l'efficacité des traitements d'entretien, qui suivent le traitement d'attaque, et concluent à une inefficacité de ce traitement par β -mimétiques pour diminuer l'incidence de l'accouchement prématuré, augmenter l'intervalle de temps avant l'accouchement ou réduire l'incidence d'un travail récurrent. Cependant, plus récemment, Holleboom et coll. (1996a) rapportent une étude en double aveugle sur l'effet de la ritodrine par voie orale (trois fois par jour pendant sept jours), sous une forme galénique à effet prolongé, après un traitement intraveineux qui stoppe les contractions. Ils démontrent que le groupe de femmes ayant reçu le traitement oral est mieux protégé contre une nouvelle menace de travail prématuré que le groupe de femmes n'ayant reçu que le traitement d'attaque, avec un recul de l'accouchement prématuré. Ces travaux suggèrent que le manque d'efficacité des β -mimétiques oraux accompagnant le traitement parentéral, autrefois constaté, pourrait être lié à la forme galénique usuelle et qu'un changement de cette forme galénique pourrait conduire à une réelle efficacité.

En contrepoint d'une efficacité limitée, les effets secondaires des β -mimétiques, essentiellement pour la mère (cardiovasculaires et métaboliques), ne sont pas négligeables et obligent à une surveillance régulière. Les accidents sont rares mais peuvent être graves. Les œdèmes aigus du poumon, infarctus du myocarde et troubles du rythme cardiaque surviennent essentiellement lors de traitements intraveineux prolongés. L'attitude clinique, très fréquente, consistant à poursuivre ces traitements souvent pénibles physiquement et psychologiquement, alors que leur efficacité s'estompe, est donc à déconseiller. Dans un certain nombre de situations pathologiques, le traitement par les β -mimétiques est totalement contre-indiqué. Ce sont les cas de cardiopathie décompensée, coronaropathie, myocardiopathie obstructive ou hypotension maternelle.

Le passage transplacentaire des β -mimétiques peut entraîner des effets secondaires pour le fœtus : tachycardie fœtale, et exceptionnellement tachyarythmie in utero, dues à la stimulation β -adrénergique (Hermansen et Johnson, 1984) ; diminution des résistances placentaires liée à l'augmentation du débit sanguin utéro-placentaire (Brar et coll., 1988). Une tachycardie néonatale peut être transitoirement observée (Kazzi et coll., 1987). Le traitement par β -mimétiques entraîne fréquemment une hypoglycémie néonatale, liée à une hyperinsulinémie, et pourrait augmenter la survenue d'une hémorragie intraventriculaire (Groome et coll., 1992).

Avec l'objectif de réduire les effets secondaires par une meilleure maîtrise des doses et de la durée du traitement, Holleboom et coll. (1996b) ont comparé deux protocoles de traitement par la ritodrine en intraveineuse. Le premier groupe de femmes en menace d'accouchement prématuré est traité par une dose élevée de ritodrine dès le départ (200 (g/mn). Le deuxième groupe de femmes reçoit une dose initiale de 50 (g/mn qui augmente de 50 (g/mn toutes les 15 minutes. Les deux traitements semblent aussi efficaces à arrêter les

contractions, mais le premier traitement, nécessitant moins d'ajustements de doses, est mieux toléré. Ce phénomène apparaît similaire à celui mis en évidence en fin de grossesse, qui prépare le myomètre à la parturition physiologique (Litime et coll., 1989).

Un phénomène d'échappement à la thérapeutique β -stimulante a été mis en évidence depuis plusieurs années (Ryden et coll. 1982 ; Fredholm et coll. 1982). Une exposition continue des b_2 récepteurs aux β -agonistes s'accompagne d'une désensibilisation du muscle utérin aux β -agonistes, qui se traduit par diminution du nombre de récepteurs b_2 -adrénergiques et de la production d'AMPc (Berg et coll., 1985). Une augmentation de la dégradation de l'AMPc par les phosphodiésterases a également été démontrée (Ryden et coll., 1982). La désensibilisation peut devenir hétérologue, et s'étendre à d'autres agents relaxants et effecteurs endogènes employant la voie de l'AMPc. De nouvelles recherches sont en cours pour mieux élucider ce phénomène et trouver un moyen de l'éviter, par exemple par couplage aux β -mimétiques d'une molécule qui, en empêchant l'internalisation des récepteurs, permettrait de prolonger l'action thérapeutique (Coleman et coll., 1990). Un traitement intermittent par les β -adrénergiques a par ailleurs été proposé (Caritis et coll., 1991). In vitro, l'isoproterenol administré de façon intermittente permet de prolonger l'inhibition de la contractilité utérine (Ke et coll., 1984).

Peu d'études contrôlées ont évalué l'association de différents agents tocolytiques (Coleman, 1990 ; Hatjis et coll., 1987). L'efficacité de ces associations ne semble pas meilleure que celle de chaque produit seul, mais on peut observer une atténuation des effets secondaires grâce à la diminution des posologies de chaque tocolytique administré. Une étude portant sur un traitement associant les β -mimétiques et la progestérone micronisée montre que cette association thérapeutique permet une diminution de la durée moyenne du traitement par voie intraveineuse, avec pour conséquence une baisse de l'incidence des effets secondaires maternels (Noblot et coll., 1991).

Il résulte de l'ensemble des travaux que les β -mimétiques, par voie parentérale, sont capables d'arrêter les contractions utérines du travail prématuré et que cet effet protecteur, bien mis en évidence pendant 24 à 48 heures, donc à court terme, ne peut être démontré ni à moyen terme, ni à long terme, que les membranes soient intactes ou rompues. Les indications d'utilisation des β -mimétiques, qui restent aujourd'hui le traitement de première intention, doivent être bien pesées et les traitements si possible raccourcis. L'intérêt de la tocolyse par les β -mimétiques réside donc dans le maintien de la grossesse pendant une courte période, qui peut être mise à profit pour appliquer un traitement par les corticoïdes et transférer la patiente dans un centre spécialisé. La recherche de nouvelles molécules, de nouvelles formes galéniques, telles que des formes orales à effet prolongé, d'autres associations médicamenteuses et l'étude de leurs mécanismes d'action et d'inactivation (échappement) doivent être envisagées.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS)

Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans l'initiation de la parturition en augmentant la concentration en calcium intracellulaire et en promouvant la formation des *gap junctions* myométriales (Janis et Triggle, 1986). La cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la synthèse du premier intermédiaire prostaglandine à partir de l'acide arachidonique, peut être inactivée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), irréversiblement, par l'aspirine par exemple, ou de façon transitoire, par l'indométacine.

Peu d'études ont comparé l'effet de l'indométacine contre placebo chez des patientes en travail prématuré (Spearing, 1979 ; Niebyl et coll., 1980). L'indométacine a été testée pour la première fois par Zuckerman et coll. (1974) sur 50 patientes : chez 80 % d'entre elles, les contractions ont cessé et l'accouchement a été retardé d'une semaine. Dans une deuxième étude en 1984, incluant 36 patientes en situation de travail prématuré, Zuckerman et coll. ont observé un délai d'accouchement supérieur à 7 jours pour 87 % de ces patientes, contre 17 % dans le groupe de femmes sous placebo.

Dans une étude prospective, Morales et coll. (1989) ont montré que l'indométacine et la ritodrine présentaient une efficacité similaire à retarder d'au moins 48 heures l'accouchement de 94 % et 83 %, respectivement, des femmes enceintes de moins de 32 semaines. En 1993, ces auteurs ont abouti aux mêmes conclusions en comparant l'efficacité de l'indométacine (90 %) et celle du sulfate de magnésium (85 %) à retarder l'accouchement d'au moins 48 heures. Les auteurs ont conclu de ces études que l'indométacine représentait une alternative intéressante à la ritodrine et au sulfate de magnésium dans la prise en charge du travail prématuré avant 32 semaines.

Le problème majeur de cette classe thérapeutique réside dans ses éventuels effets nocifs sur le fœtus, en particulier rénaux et cardiovasculaires (constriction transitoire du canal artériel, hypertension pulmonaire, circulation fœtale persistante, diminution de la diurèse fœtale...) (Moise et coll., 1988 ; Kirshon et coll., 1988 ; Hendricks et coll., 1990 ; Carlan et coll., 1992 ; Van den Veyver et Moise, 1993). Ces observations rendent indispensables une surveillance clinique et échographique stricte. La nécessité d'un délai entre l'arrêt de la thérapeutique et la naissance d'au moins une semaine rend difficile les conditions d'application. Il semble que les complications liées au traitement par l'indométacine interviennent surtout en cas d'utilisation prolongée, les modifications fœtales observées disparaissant en général en 24 heures après l'arrêt du traitement (Besinger et Niebyl, 1990). Par ailleurs, l'effet de l'indométacine sur la constriction du canal artériel fœtal ne concerne que les âges gestationnels supérieurs à 32 semaines, à partir desquels s'effectue la fermeture du canal artériel, et autorise donc l'utilisation de cet agent tocolytique dans les menaces d'accouchement très prématuré avant 32 semaines. Etant donné ses effets sur la diurèse fœtale, l'indométacine est

particulièrement indiquée en cas de menace d'accouchement prématuré secondaire à un hydramnios idiopathique (Cabrol, 1996). Les effets secondaires maternels des inhibiteurs de prostaglandines sont minimes : nausées, maux de tête, vertiges...

Des perspectives nouvelles concernant une meilleure utilisation de ces drogues semblent voir le jour avec la découverte récente de l'existence d'au moins deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX) différemment régulées. COX-1, est produite dans la majorité des tissus et est peu inductible (constitutive). A l'inverse, COX-2 n'est produite que par certains tissus et est inductible (production augmentée de 10 à 80 fois) par de nombreuses substances telles que les cytokines et autres médiateurs de l'inflammation (Spaziani et coll., 1996). L'idéal serait de disposer d'un AINS n'ayant pour cible que COX-2 et inhibant donc la production des prostaglandines au cours de situations pathologiques impliquant une réaction inflammatoire. En effet, l'inhibition de COX-1, provoquant une diminution des prostaglandines nécessaires à l'homéostasie, pourrait être responsable de certains effets secondaires des AINS (pour revue, Terlain et coll., 1995). Pourtant, d'après Meade et coll. (1993), les AINS actuellement utilisés comme agents tocolytiques inhibent préférentiellement COX-1. L'expression différentielle de ces deux enzymes dans le myomètre humain gravide et la membrane amniotique au dernier trimestre de la grossesse et au cours du travail (Fuentes et coll., 1996) offre peut-être des alternatives nouvelles dans la recherche d'agents tocolytiques plus sélectifs de COX-2, et donc plus efficaces tout en présentant moins d'effets indésirables (Hirst et coll., 1995 ; Zuo et coll., 1994). Une des difficultés est la réorientation possible du métabolisme de l'acide arachidonique vers d'autres voies, lipoxygénases et époxygénases, et la synthèse de composés dont le rôle dans la reproduction, et particulièrement la parturition, gagnerait à être mieux connu (Cabrol et coll., 1991).

Inhibiteurs de canaux calciques

L'afflux de calcium à travers la membrane plasmique de la cellule myométriale est en partie responsable de l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, et de l'activation subséquente de la kinase de la chaîne légère de myosine (MLCK). Cette entrée de calcium dans la cellule s'effectue via l'action de canaux voltage- ou récepteur-dépendants. Les inhibiteurs développés sont dirigés contre le canal calcique voltage-dépendant lent. Leur action vise non seulement à empêcher la pénétration du calcium extracellulaire, mais également à inhiber la libération du calcium contenu dans le sarcolemme intracytoplasmique et à augmenter l'efflux de calcium hors de la cellule. Cette action a tout d'abord été décrite dans le muscle lisse vasculaire, mais est également importante sur le muscle lisse utérin. In vitro comme in vivo, ces molécules inhibent l'activité du myomètre induite par une prostaglandine ou l'ocytocine.

La molécule la plus utilisée est la nifédipine. En 1990, Janky a présenté une étude portant sur 62 patientes, qui comparait l'effet de la ritodrine intraveineuse à la nifédipine per os : il n'existait pas de différence d'efficacité significative entre les deux molécules. Bracero en 1991 publie des résultats identiques d'une étude portant sur 42 patientes et utilisant des doses d'inhibiteur un peu supérieures. Kupferminc et coll. (1993) ont montré que la nifédipine représentait une alternative intéressante aux β -mimétiques : sur 71 femmes, la grossesse était dans 83 et 67 % des cas prolongée de 48 heures et 7 jours, respectivement. Glock et Morales (1993) ont montré que la nifédipine per os présentait une efficacité comparable à celle du sulfate de magnésium et de la terbutaline. Van Dijk et coll. (1995) ont montré que l'efficacité de la nifédipine à retarder l'accouchement pourrait être supérieure à celle de la ritodrine : 61 patientes ont été traitées soit par la nifédipine (29/61), soit par la ritodrine (32/61). Dans le groupe « nifédipine », 73 % des femmes ont accouché avant 34 semaines (contre 100 % dans le groupe « ritodrine »), 8 d'entre elles ayant accouché plus tard. En moyenne, les femmes sous nifédipine ont accouché 2 semaines plus tard.

Les inhibiteurs de canaux calciques restent peu utilisés en France. Pourtant, ils possèdent l'avantage sur les β -mimétiques, très utilisés, de présenter moins d'effets secondaires maternels et fœtaux : ainsi, il n'est pas observé de modifications significative de la pression artérielle maternelle, ni de cas de tachycardie fœtale ou de modifications du métabolisme des carbohydrates au cours du traitement par nifédipine. Dans l'étude de Van Dijk et coll., la mortalité néonatale était supérieure en cas de traitement par la ritodrine. La nifédipine et la nicardipine ont été utilisées avec succès comme agents anti-hypertenseurs chez la femme enceinte : l'équipe de J. Milliez à l'hôpital Saint-Antoine utilise la nicardipine chez les femmes hypertendues présentant une MAP (D. Jannet, communication personnelle). Enfin, la nifédipine présente l'avantage de pouvoir être administrée par voie orale tout au long du traitement. Les inhibiteurs de canaux calciques représentent donc une alternative intéressante en cas de contre-indication ou d'intolérance aux β -mimétiques, lorsque la menace d'accouchement prématuré est associée à une hypertension artérielle maternelle et dans les grossesses à risque de modifications du débit cardiaque, telles les grossesses multiples. Toutefois, différentes études sur modèles animaux ont suggéré l'existence d'une diminution de la circulation utéro-placentaire, observée cependant à la suite de traitements par des doses massives de nifédipine (pour revue, voir Cabrol et coll., 1995). Un risque fœtal pourrait ainsi exister quand la voie d'administration entraîne une élévation brutale de la concentration plasmatique en agent tocolytique (nifédipine par voie sublinguale).

Sulfate de magnésium

Le magnésium joue un rôle essentiel durant les interactions agoniste/récepteur dans la perméabilité ionique de la membrane plasmique et

la signalisation cellulaire (Osa, 1996). Le sulfate de magnésium inhibe de façon non spécifique l'activité myométriale, vraisemblablement via ses actions visant à réduire la concentration en calcium intracellulaire : compétition avec le calcium sur les canaux calciques, activation de l'adénylate cyclase et augmentation de la concentration en AMPc.

Il s'agit là d'une thérapeutique très ancienne, du moins en France, qui est tombée en désuétude avec l'introduction des β -mimétiques. Les études contre placebo (Cotton et coll., 1984 ; Steer et coll., 1977 ; Cox et coll., 1990) n'ont pas démontré une réelle efficacité. D'autres études (Miller et coll., 1982 ; Hollander et coll., 1987 ; Morales et coll., 1993) ont indiqué que le sulfate de magnésium possédait une activité équivalente à celle d'autres agents tocolytiques tels que la ritodrine, la terbutaline ou l'indométacine, dans l'arrêt du travail prématuré. Cependant, aux doses où ses effets secondaires sont atténués, le sulfate de magnésium ne semble posséder aucune activité (pour revue, Leonardi et Hankins 1992 ; Higby et coll., 1993 ; Monga et Creasy 1995 ; Mc Combs, 1995).

Son rôle de compétiteur du calcium, étendu à l'ensemble de l'organisme, suggère que le sulfate de magnésium pourrait avoir de nombreux effets secondaires. Ainsi, une étude signale que la perturbation de l'homéostasie calcique induite par un traitement prolongé par le sulfate de magnésium pourrait avoir des répercussions sur la minéralisation osseuse maternelle (Smith et coll., 1992). Dans leur étude comparative, Morales et coll. (1993) ont montré que 30 % des patientes traitées par le sulfate de magnésium avaient ressenti des manifestations pathologiques (douleur pulmonaire, essoufflement, malaise, œdème pulmonaire...). Parmi ces patientes, 50 % ont même dû interrompre leur traitement. Lorsque les concentrations de sulfate de magnésium utilisées augmentent pour améliorer son efficacité sur la prévention de l'accouchement prématuré, les risques d'effets secondaires sont accrus, et une surveillance stricte doit être observée afin de prévenir tout arrêt respiratoire ou cardiaque maternel. Le fœtus peut également souffrir en cas d'utilisation prolongée de sulfate de magnésium, et des cas de dépression respiratoire fœtale, entre autres, ont été rapportés.

Antagonistes de l'ocytocine

Le travail de l'accouchement est associé à une augmentation du nombre de récepteurs myométriaux à l'ocytocine. Théoriquement, les antagonistes de l'ocytocine devraient donc être des agents tocolytiques très efficaces, en inhibant l'entrée de calcium extracellulaire et la libération de prostaglandines. Par ailleurs, leur haute spécificité pour le myomètre suggère qu'ils pourraient être relativement dépourvus d'effets secondaires.

Cependant, l'importance du rôle de l'ocytocine dans la parturition humaine reste à confirmer. Des études préliminaires ont toutefois montré que l'atosiban, un analogue peptidique de l'ocytocine (Manning et coll., 1995 ; Melin et

coll., 1986), possédait une efficacité dans l'inhibition ou la réduction des contractions utérines chez des femmes présentant un travail prématuré (Akerlund et coll., 1987 ; Andersen et coll., 1989 ; Goodwind et coll., 1994, 1995, 1996 ; Cabrol, 1996). Son efficacité semble similaire à celle de la ritodrine (Goodwind et coll., 1995, 1996). L'ensemble des études montre qu'il est presque dépourvu d'effets secondaires.

Des essais thérapeutiques multicentriques sont encore nécessaire pour étudier de manière plus approfondie l'efficacité et l'innocuité de l'atosiban, et démontrer ainsi l'existence du rôle de l'ocytocine dans le déclenchement du travail prématuré (Thornton et Smith, 1995), d'autant que certaines patientes ne répondent pas aux antagonistes de l'ocytocine. Des études récentes effectuées sur un modèle murin chez lequel le gène de l'ocytocine est inactivé montrent que l'ocytocine n'est nécessaire ni à la reproduction, ni à la gestation, ni à la parturition, mais servirait à l'allaitement (Nishimori et coll., 1996 ; Young et coll., 1996). Chez la femme, des travaux se poursuivent afin de mieux cerner le rôle de l'ocytocine dans la parturition.

De nouveaux antagonistes de l'ocytocine, plus spécifiques, sont actuellement en cours d'étude, afin d'améliorer l'efficacité tocolytique des antagonistes actuels et d'en diminuer les éventuels effets secondaires liés à leur fixation non spécifique sur le récepteur de la vasopressine, qui pourrait altérer la capacité des patientes traitées à maintenir leur pression artérielle en cas d'hémorragie (Chan et coll., 1996a, b).

Trinitrine et autres donneurs de NO

Le monoxyde d'azote (NO) présente un effet inhibiteur de la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires, mais aussi utérines (Yallampalli et coll., 1993). Trois types d'action sont envisagés pour le NO : activation de la guanylate cyclase, qui est l'effet majeur et s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de GMPc et d'une diminution de la concentration en calcium intracellulaire, stimulation des canaux potassium dépendants du calcium et ADP ribosylation (pour revue, voir Norman, 1996). In vivo, une réduction de la synthèse de NO au moment de la parturition pourrait participer à l'initiation du travail.

Lees et coll. (1994) ont utilisé sous forme de *patch* un dérivé nitré donneur de NO, la trinitrine, chez 13 femmes en menace d'accouchement prématuré entre 23 et 33 semaines. Toutes les femmes ont répondu au traitement, et la prolongation moyenne de la grossesse s'est élevée à 34 jours. Aucun cas d'effet nocif sur le système cardiovasculaire maternel ou foetal n'a été enregistré, excepté un épisode d'hypotension. Les résultats de cet essai, non contrôlé, devront être confirmés pour que la valeur de cette thérapeutique soit acquise. Par ailleurs, les risque de céphalées et d'hypotension pourraient limiter l'utilisation de cet agent, en attendant que d'autres voies d'administration soient

Ouvreurs des canaux potassium

Les ouvreurs de canaux potassium (aprikalim, levromakalim, pinacidil) augmentent l'afflux de potassium dans la cellule et rendent ainsi la cellule myométriale isolée moins sensible à l'action contractile de l'ocytocine ou du potassium (Morrison et coll., 1993 ; Cheuk et coll., 1993).

Inhibiteur urinaire de la trypsine

El Maradny et coll. (1996) ont montré qu'un inhibiteur urinaire de la trypsine réduisait la production de prostaglandines PGE2 induite par l'interleukine 1 ou le lipopolysaccharide et qu'il supprimait les contractions du myomètre au cours des accouchements à terme ou prématurés. Les auteurs suggèrent donc qu'il pourrait jouer un rôle dans le maintien de la grossesse et dans la prévention de l'accouchement prématuré. Kaga et coll. (1996) ont créé un modèle de souris chez lequel l'accouchement prématuré était déclenché par l'administration de doses répétées de lipopolysaccharides. Un traitement par l'inhibiteur urinaire de la trypsine a permis de diminuer considérablement l'incidence des parturitions prématurées. Le mécanisme par lequel l'inhibiteur urinaire de la trypsine pourrait prévenir l'accouchement avant terme n'est pas encore élucidé. Ces premiers résultats sont intéressants, même si le modèle utilisé est particulier, puisque l'accouchement prématuré est déclenché par un contexte infectieux. L'inhibiteur urinaire de la trypsine doit encore faire l'objet d'études contrôlées.

Inhibiteurs de phosphodiesterases

Le système phosphodiesterase (PDE) est le seul mécanisme enzymatique responsable de la dégradation des nucléotides cycliques, AMPc et GMPc (Beavo, 1995). Il est ainsi considéré comme un facteur déterminant de l'intensité et de la durée d'action de ces seconds messagers dont l'augmentation dans le muscle lisse utérin entraîne la relaxation.

L'intérêt suscité par les inhibiteurs de phosphodiesterase en tant qu'agents thérapeutiques repose sur l'existence à ce jour d'au moins sept familles de PDE différemment exprimées selon le type cellulaire considéré, et présentant une sensibilité différente pour certains composés inhibiteurs de l'enzyme (Nicholson et coll., 1991 ; Conti et coll., 1995). Ces diverses isoformes constituent ainsi des cibles pharmacologiques de choix pour ces composés inhibiteurs dont l'utilisation permettraient alors d'augmenter sélectivement la teneur d'un nucléotide cyclique dans un type cellulaire donné, afin de modifier une fonction précise.

Dans le myomètre humain, il existe une prédominance de la famille des PDE 4, spécifique de l'hydrolyse de l'AMPc (Leroy et coll., 1994). Un inhibiteur sélectif de cette famille, le rolipram, diminue *in vitro* l'activité contractile spontanée du myomètre (Leroy et coll., 1989).

Une action anti-inflammatoire de certains inhibiteurs de PDE 4 a par ailleurs été décrite (Souness et coll., 1994). Cette propriété, parallèlement à l'action bronchodilatatrice de ces agents, a suscité la mise en place d'essais thérapeutiques très prometteurs pour le traitement de l'asthme. Une démarche similaire pour le traitement de la MAP doit donc être encouragée. En 1982, l'équipe de Ryden proposait déjà des inhibiteurs non sélectifs de PDE telle la papavérine, la théophylline ou autres méthylxanthines comme agents tocolytiques, seuls ou associés aux β -mimétiques (Berg et coll., 1983 et 1987). L'aminophylline a également fait l'objet d'une étude clinique portant sur 39 patientes (Barale et coll., 1984). Soixante dix neuf pour cent des femmes traitées par cet inhibiteur de PDE ont atteint le terme et seules 21 % ont accouché avant la 37^{ème} semaine sans qu'aucun effet secondaire n'ait été décelé. L'aminophylline a par ailleurs été décrite comme pouvant favoriser la maturation pulmonaire fœtale en augmentant la formation de surfactant (Sevanian et coll., 1979).

Les laboratoires pharmaceutiques se dirigent actuellement vers le développement de nouvelles classes d'inhibiteurs de PDE de plus en plus sélectifs d'une isoforme de l'enzyme donnée. Connaissant l'incidence des infections intra-utérines sur les contractions prématurées, l'utilisation d'inhibiteurs de PDE 4 myométriale possédant à la fois des qualités myorelaxantes et anti-inflammatoires pourrait être une alternative particulièrement intéressante.

Progestérone et dérivés de la norprogestérone

La progestérone pourrait posséder de multiples sites d'action chez la femme enceinte. Elle exerce un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines et la formation des *gap junctions* myométriales. Selon Erny et coll. (1986), la progestérone pourrait renforcer en thérapeutique l'action bloquante des β -mimétiques lors d'une menace d'accouchement prématuré caractérisée. Toutefois, la signification statistique de ces travaux est discutée (Keirse et coll., 1989).

Prévention de la menace d'accouchement prématuré

Si le traitement de la menace d'accouchement prématuré avérée est encore décevant, la situation est encore plus délicate lorsqu'il s'agit de prévenir le risque de telles menaces en agissant sur les femmes exposées à un risque élevé, du fait de leurs antécédents, de constatations cliniques ou de leur environnement.

β -mimétiques oraux

L'administration de β -mimétiques oraux à titre préventif est fréquente, soit en première intention devant l'existence de quelques contractions dont la signification est incertaine, soit surtout comme traitement préventif prescrit en

relais après une phase d'administration parentérale de β -mimétiques. La plupart des travaux ne démontrent pas d'efficacité de ces molécules en traitement préventif (How et coll., 1995 ; Macones et coll., 1995).

Progestérolone

D'après les travaux anciens rassemblés par Keirse et coll. (1989) et consacrés à la progestérolone naturelle injectable, il ressort clairement une absence de démonstration d'efficacité. En ce qui concerne la progestérolone micronisée orale, très largement utilisée en France, même si sa pénétration (sous forme de pics de concentration brefs) intramyométriale a été démontrée (Ferré et coll., 1984), son efficacité préventive ne l'a pas été (Keirse et coll., 1989). Elle est en revanche dépourvue d'effets secondaires, en particulier fœtaux.

Les progestatifs (dérivés de la Nor-progestérolone) ont été administrés soit par voie parentérale (caproate d'hydroxyprogestérolone), soit par voie orale (acétate de chlormadinone) (Sureau et coll., 1983). Les travaux rassemblés par Keirse et coll. (1989) apportent des arguments en faveur d'une « certaine » action préventive du caproate d'hydroxyprogestérolone (tableau 10.II). On peut déplorer qu'il n'y ait pas eu d'études plus approfondies pour confirmer cette efficacité. En ce qui concerne l'acétate de chlormadinone, il n'y a pas eu d'étude randomisée contre placebo. Une étude (Bréart et coll., 1977) n'a montré aucune différence entre les deux progestatifs.

Tableau 10.II : Efficacité de l'administration prophylactique de caproate de 17 α -hydroxyprogestérolone sur l'incidence des naissances prématurées (d'après Keirse et coll., 1989).

| | Témoins | | Traitées | | Odds ratio (IC 95 %) | |
|-----------------------------------|---------|---------|----------|---------|----------------------|-------------|
| | % | n | % | n | | |
| Papiernik (1970) | 18 | (9/49) | 4 | (2/50) | 0,24 | (0,07-0,82) |
| Hartikainen-Sorri et coll. (1980) | 24 | (9/38) | 38 | (15/39) | 1,97 | (0,76-5,15) |
| Yemini et coll. (1985) | 35 | (14/40) | 13 | (5/39) | 0,30 | (0,11-0,84) |
| LeVine (1964) | 20 | (3/15) | 13 | (2/15) | 0,63 | (0,10-4,15) |
| Johnson et coll. (1975) | 48 | (12/25) | 11 | (2/18) | 0,19 | (0,05-0,70) |

En conclusion, l'efficacité des thérapeutiques préventives de la menace d'accouchement prématuré n'a jamais été totalement confirmée. Pourtant, ces médicaments (β -mimétiques oraux et progestérolone) continuent d'être très largement prescrits en France. En ce qui concerne les thérapeutiques curatives de la MAP, l'administration prolongée de β -mimétiques par voie parentérale, dont il est patent que l'efficacité est limitée à quelques jours, n'est pas justifiée. Une conférence de consensus sur ce thème crucial permettrait peut-être d'obtenir une modification des comportements.

Des études prospectives randomisées sur des thérapeutiques prometteuses mais non encore confirmées semblent indispensables. L'effet de ces différentes thérapeutiques sur la maturation et la dilatation du col devrait également être exploré. Il s'agit là d'un domaine d'élection pour un partenariat entre les pouvoirs publics, éventuellement l'Union européenne, l'industrie pharmaceutique et les équipes de recherche.

Il convient d'insister sur le fait que même si certains traitements tocolytiques ont un effet limité sur la prolongation de la gestation, ils ont néanmoins un impact non négligeable sur les conséquences néonatales puisque cette prolongation de la grossesse de quelques jours peut être mise à profit pour un transfert ou une thérapie corticostéroïdienne. Ces éléments doivent être pris en compte au cours des études à venir.

BIBLIOGRAPHIE

AKERLUND M, STROMBERG P, HAUSSON A, ANDERSEN LF et coll. Inhibition of uterine contractions or premature labour with an oxytocin analogue : results of a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987, **94** : 1040-1044

American College Obstetrical Gynecology. Perinatal care at the threshold of viability. *Committee Opinion* n°163, Nov 1995

American College Obstetrical Gynecology. Preterm labor. *Technical Bulletin* June 1995, n°206

American College Opinion. Home uterine activity monitoring. *Committee Opinion* n°172, Mai 1996

ANDERSEN LF, LYNDUP J, AKERLUND M, MELIN P. Oxytocin receptor blockade : a new principle in the treatment of preterm labor ? *Am J Perinatol* 1989, **6** : 196-199

BARALE E, CAPRIELLO P, INNOCENTI S, CAPPELLI N et coll. Inhibition of uterine contractility by aminophylline in premature labor. *In : Uterine contractility*. Vokaer Ed published by Masson Publishing USA, Inc., 1984, 441-448

BEAVO JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases : functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995, **75** : 725

BÉRARDI JC. Menace d'accouchement prématuré. Diagnostic et conduite à tenir. *In : Obstétrique*. Papiernik E, Cabrol D, Pons, JC. *Médecine-Sciences, Flammarion*, 1995, 645-648

BERG G, ANDERSSON RGG, RYDEN G. In vitro study of phosphodiesterase-inhibiting drugs : a complement to beta-sympathomimetic drug therapy in premature labor ? *Am J Obstet Gynecol* 1983, **145** : 802

BERG G, ANDERSSON RG, RYDEN G. Beta-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy : changes in the number of receptors after beta-mimetic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1985, **151** : 392-396

- BERG G, ANDERSSON RGG, RYDEN G. Effects of different phosphodiesterase-inhibiting drugs on human pregnant myometrium : an in vitro study. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987, **290** : 288
- BESINGER R, NIEBYL J. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1990, **45** : 415-440
- BESINGER R, NIEBYL J, KEYES WG, JOHNSON TRB. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **164** : 981-986
- BRACERO L, LEIKIN E, KIRSHENBAUM N. Comparaison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol* 1991, **8** : 365-369
- BRAR HS, MEDEARIS AL, DEVORE GR et coll. Maternal and fetal blood flow velocity wave form in patients with preterm labor : effects of tocolytics. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **72** : 209-214
- BRÉART G et coll. Etude de l'efficacité comparée du caproate d'hydroxyprogesterone et de l'acétate de chlormadinone dans les MAP. *Pharmacologie Périnatale INSERM* 1977, **73** : 313-318
- BRÉART G. A comparison of two policies of ante-natal supervision for the prevention of prematurity. *Int J Epidemiol* 1981, **10** : 241-244
- CABROL D, CARBONNE B, BIENKIEWICZ A, DALLOT E, EL ALJ A, CEDARD L. Induction of labor and cervical maturation using Mifepristone (RU486) in the late pregnant rat. Influence of a cyclooxygenase inhibitor (Diclofenac). *Prostaglandins* 1991, **42** : 71-79
- CABROL D, CARBONNE B, SEBBAN E, DUPRÉ LA TOUR M. Menace d'accouchement prématuré. Tocolyse. In : *Obstétrique*. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. *Médecine-Sciences, Flammarion*, 1995, 649-664
- CABROL D. Les antagonistes de l'ocytocine. *Gynecol Intern* 1996, **5** : 82-86
- Canadian preterm labor investigators group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Eng J Med* 1992, **327** : 308-312
- CARITIS SN, CHIAO JP, KRIDGEN P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration : effects on uterine contractility and β -adrenergic receptor cascade. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **164** : 1005-1012
- CARLAN SJ, O'BRIEN WF, O'LEARY TD, MASTROGIANNIS D. Randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor. *Obstet Gynaecol* 1992, **79** : 223-228
- CHALLIS JRG. Travail prématuré : un syndrome multifactoriel. *Gynécologie Internationale* 1993, **2** : 103-113 ; 149-155 ; 178-185
- CHAN WY, WO NGA, CHENG LL, MANNING M. Isosteric substitution of Asn in antagonists of oxytocin and vasopressin leads to highly selective and potent oxytocin and V_{1a} receptor antagonists : new approaches for the design of potential tocolytics for preterm labor. *J Pharmacol Exp Therap* 1996a, **277** : 999-1003

CHAN WY, WO NGA, CHENG LL, MANNING M. The role of oxytocin receptors and vasopressin V_{1a} receptors in uterine contractions in rats : implications for tocolytic therapy with oxytocin antagonists. *Am J Obstet Gynecol* 1996b, **175** : 1331-1335

CHEUK JMS, HOLLINGSWORTH M, HUGUES SJ et coll. Inhibition of contractions of the isolated human myometrium by potassium channel openers. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **168** : 953-960

COLEMAN FH. Safety and efficacy of combined ritodrine and magnesium sulfate for preterm labor : a method for reduction of complications. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 366-369

CONTI M, NEMOZ G, SETTE C, VICINI E. Recent progress in understanding the hormonal regulation of phosphodiesterases. *Endocr Rev* 1995, **16** : 370

COTTON DB, STRASSNER HT, HILL LM, SCHIFFRIN BS, PAUL RH. Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor. *J Reprod Med* 1984, **29** : 92-97

COX SM, SHERMAN LM, LEVENO KY. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 767-772

EL MARADNY E, KANAYAMA N, HALIM A, MAEHARA K, KOBAYASHI T, TERAO T. Effects of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction. *Gynaecol Obstet Invest* 1996, **41** : 96-102

ERNY R, PIGNÉ A, PROUVOST C. The effect of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1986, **154** : 525-529

FERRÉ F, BREUILLER M, JANSSENS Y, TANGUY G, CEDARD L, UZAN M, SUREAU C. Study of the metabolism of cyclic AMP in human myometrium at the end of pregnancy. *Dev Pharmacol Therap* 1982, **4** : 157-164

FERRÉ F, FUZAN M, JANSSENS Y, TANGUY G, JOLIVET A, BREUILLER M, SUREAU C, CEDARD L. Oral administration of micronized natural progesterone in late human pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1984, **148** : 26-34

FREDHOLM BB, LUNELL NO, PERSSON B, WAGER J. Development of tolerance to the metabolic actions of β -adrenoceptor stimulating drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, **108** : 53-59

FUENTES A, SPAZIANI EP, O'BRIEN WF. The expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion and decidua following spontaneous labor. *Prostaglandins* 1996, **52** : 261-267

GERSON A, ABBASI S, JOHNSON A. Safety and efficacy of long term tocolysis with intomethacin. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 71-74

GIUSSANI DA, JENKINS SL, MECENAS CA, WINTER JA, BARBERA M et coll. The oxytocin antagonist atosiban prevents androstenedione-induced myometrial contractions in the chronically instrumented, pregnant Rhesus monkey. *Endocrinology* 1996, **137** : 3302-3307

GLOCK J, MORALES WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **169** : 960-964

GOODWIND TM, PAUL R, SILVER H, SPELLACY W et coll. The effect of oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynaecol* 1994, **170** : 474-478

GOODWIND TM, MILLAR LM, ABRAMS LS, WEGLEIN RC, HOOAND ML. Pharmacokinetics of atosiban in pregnant women with preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 913-917

GOODWIND TM, VALENZUELA G, SILVER H, CREASY G and the Atosiban Study Group. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Obstet Gynaecol* 1996, **88** : 331-336

GROOME LJ, GODENBERG RL, CLIVER SP. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 873-879

HATJIS CG, SWAIN M, NELSON LH et coll. Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1987, **69** : 317-322

HENDRICKS SK, SMITH JR, MOORE DE et coll. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, **97** : 312-316

HERMANSEN MC, JOHNSON GL. Neonatal supraventricular tachycardia following prolonged maternal ritodrine administration. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **149** : 798-819

HIGBY K, XENAKIS E, PAUERSTEIN C. Do tocolytic agents stop preterm labor ? *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **168** : 1247-1259

HIRST JJ, TEIXEIRA FJ, ZAKAR T, OLSON D. Prostaglandin endoperoxide-H synthase-1 and -2 messenger ribonucleic acid levels in human amnion with spontaneous labor onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 517-523

HOLLANDER DI, NAGEY DA, PUPKIN MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride : a randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 631-637

HOLLEBOOM CA, MERKUS JM, VAN ELFEREN L, KEIRSE M. Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1996a, **103** : 702-705

HOLLEBOOM CA, MERKUS JM, VAN ELFEREN LW, KEIRSE MJ. Randomised comparison between a loading and incremental dose modal for ritodrine administration in preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1996b, **103** : 695-701

HOUREQUIN P, BEDNARCZYK L, GABRIEL R, HARIKA G, QUEREUX C, WAHL P. Complications maternelles des traitements tocolytiques par les bêta-mimétiques. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod* 1996, **25** : 528-532

HOW HY, HUGUES SA, VOGEL RL, GALL SA, SPINNALO JA et coll. Oral terbutaline in the out patient management of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 1518-1522

JANIS RA, TRIGGLE DJ. Effects of calcium channel antagonists on the myometrium. In : Huszar (ed) : The physiology and biochemistry of the uterus in pregnancy and labor. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1986, 201-224

JANKY E, LENG JJ, CORMIER P. Etude randomisée de la menace d'accouchement prématuré : nifédipine versus ritodrine. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod* 1990, **19** : 478-482

KAGA N, KATSUKI Y, OBATA M, SHIBATANI Y. Repeated administration of low dose lipopolysaccharide induces preterm delivery in mice : a model for human preterm parturition and for assessment of the therapeutic ability of drugs against preterm delivery. *Am J Obstet Gynaecol* 1996, **174** : 754-759

KAZZI NJ, GROSS TL, KAZZI GM et coll. Neonatal complications following in utero exposure to intravenous ritodrine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987, **66** : 65-69

KE R, VOHRA M, CASPER R. Prolonged inhibition of human myometrial contractility by intermittent isoproterenol. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **149** : 841-844

KEIRSE M, GRANT A, KING J. Preterm labour. « Effective care in pregnancy and childbirth ». *Oxford Univ Press* 1989, **44** : 694-745

KEIRSE MJNC. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, **97** : 149-154

KEIRSE MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 618-628

KING JF, GRANT A, KEIRSE MJ. Betamimetics in preterm labour : an overview of randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988, **95** : 211-222

KIRSHON B, MOISE KJ, WASSERSTRUM N et coll. Influence of short-term indomethacin therapy on fetal urinary output. *Obstet Gynaecol* 1988, **72** : 51-53

KUPFERMINEC M, LESSING J, YARON Y, PEYSER M. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, **100** : 1090-1094

LEES C, CAMPBELL S, JAUNIAUX E, BROWN R, RAMSAY B et coll. Arrest of preterm labor and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide-donor (see comments). *Lancet* 1994, **343** : 1325-1326

LEONARDI M, HANKINS G. What's new in tocolytics. *Clinics in perinatology* 1992, **19** : 367-384

LEROY MJ, CEDRIN I, BREUILLER M, GIOVAGRANDE Y, FERRÉ F. Correlation between selective inhibition of the cyclic nucleotide phosphodiesterases and the contractile activity in human pregnant myometrium near term. *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 9-15

LEROY MJ, LUGNIER C, MEREZAK J, TANGUY G, OLIVIER S, LE BEC A, FERRÉ F. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic AMP-specific phosphodiesterase (type IV PDE) in human term myometrium. *Cell Sign* 1994, **6** : 405-412

LITIME MH, POINTIS G, BREUILLER M, CABROL D, FERRÉ F. Disappearance of beta-adrenergic response of human myometrial adenylate cyclase at the end of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **69** : 1-6

MACONES GA, BERLIN M, BERLIN JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor, a meta analysis. *Obstet Gynaecol* 1995, **85** : 313-317

MANNING M, MITEVA K, PANCHEVA S, STOEV S et coll. Design and synthesis of highly selective in vitro and in vivo uterine receptor antagonists of oxytocin ; comparisons with atosiban. *Int J Peptide Protein Res* 1995, **46** : 244-252

MC COMBS J. Update on tocolytic therapy. *Ann Pharmacother* 1995, **29** : 515-522

MEADE EA, SMITH WL, de WITT D. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxyde synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993, **268** : 6610-6614

MECENAS CA, GIUSSARI DA, OWINY JR, JENSKINS SL, WU WX et coll. Production of premature delivery in pregnant rhesusmonkeys by androstenedione infusion. *Nat Med* 1996, **2** : 443-448

MELIN P, TROJNAR J, JOHANSSON B, VILHARDT H, AKERLUND M. Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. *J Endocrinol* 1986, **11** : 125-131

MILLER YM, KEANE MWD, HORGER EOW. A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. *J Reprod Med* 1982, **27** : 348-351

MOISE KJ, HUHTA JC, SHARIF DS et coll. Indomethacin in the treatment of preterm labor. Effects on fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988, **319** : 327-331

MONGA M, CREASY R. Pharmacologic management of preterm labor. *Seminars in Perinatology* 1995, **19** : 84-96

MORALES WJ, SMITH SG, ANGEL JL, O'BRIEN WF, KNUPPEL RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor : a randomized study. *Obstet Gynaecol* 1989, **74** : 567-572

MORALES WJ, MADHAV H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor : a randomised study. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **169** : 97-101

MORRISON JJ, ASHFORD MLJ, KHAN RN et coll. The effects of potassium channel openers on isolated pregnant human myometrium before and after the onset of labor : potential for tocolysis. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **169** : 1277-1285

NICHOLSON CD, CHALLISS RAJ, SHAHID M. Differential modulation of tissue fonction and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. *TIPS* 1991, **12** : 19-21

NIEBYL JR, BLAKE DA, WHITE RD et coll. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynaecol* 1980, **44** : 787-790

NISHIMORI K, YOUNG LJ, GUO Q, WANG Z et coll. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 11699-11704

NOBLOT G, AUDRA P, DARGENT D. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1991, **40** : 203-209

NORMAN J. Nitric oxide and the myometrium. *Pharmacol Ther* 1996, **70** : 91-100

OHL J, BETTAHAR-LEBAGLE K. Le monoxyde d'azote (NO) peut-il remplacer l'aspirine dans la prévention de la prééclampsie. *Contracept Fertil Sex* 1995, **23** : 645-650

OSA T. Role of magnesium ions in myometrial motility. In : Smooth muscle excitation. Academic Press Limited 1996, **37** : 449-455

PISAMI RJ, ROSENOW EC. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 1989, **110** : 714-718

ROY U et coll. Use of calcium antagonist in premature labour. *J Indian Med Assoc* 1993, **91** : 8-10

RYDEN G, ANDERSSON RGG, BERG G. Is the relaxing effect of β -adrenergic agonists on the human myometrium only transitory ? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, **108** : 47-51

SAVEY L, BENACHI A, COLAU JC. Le traitement médicamenteux de la menace d'accouchement prématuré. *Rev Fr Gynaecol Obstet* 1995, **90** : 297-301

SEVANIAN A, GILDEN C, KAPLAN SA, BARRETT CT. Enhancement of fetal lung surfactant production by aminophylline. *Pediat Res* 1979, **13** : 1336-1340

SMITH LG, BURNS PA, SCHANLER RJ. Calcium homeostasis in pregnant women receiving long-term magnesium sulfate therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 45-51

SMITH CS, WOODLAND MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutalinc for initial tocolysis. *Am J Perinatol* 1993, **10** : 280-284

SOUNESS JE, GIEMBYCZ MA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in airways smooth muscle. In : Airways smooth muscle : biochemical control of contraction and relaxation. Ed by D. Raeburn and MA Giembycz 1994 Birkhäuser Verlag Basel Switzerland, 13

SPAZIANI EP, LANTZ ME, BENOIT RR, O'BRIEN WF. The induction of cyclooxygenase-2 (COX-2) in intact human amnion tissue by interleukin 4. *Prostaglandins* 1996, 51 : 215-223

SPEARING G. Alcohol, indomethacin and salbutamol. *Obstet Gynaecol* 1979, 53 : 171-174

STEER CM, PETRIE RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 129 : 1-4

SUREAU C, GERMAIN G, FERRÉ F, BRÉART G, GOUJARD J et coll. Therapeutic use of progesterone during the last two trimesters of pregnancy. In : « progesterone and progestins ». Raven Press New York 1983, 247-258

TERLAIN B, JOUZEAU JY, GILLET P, LECOMPTE T, NETTER P. Cyclooxygénase inductible. Du nouveau sur les relations entre anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibition de la synthèse des prostaglandines. *Presse Med* 1995, 24 : 491-496

THORNTON S, SMITH SK. The physiological basis for administration of oxytocin antagonists in preterm labour. *J R Soc Med* 1995, 88 : 166-170

THOULON JM. Les tocolytiques. *Contracept Fertil Sex* 1996, 24 : 111-116

VAN DEN VEYVER IB, MOISE KJ. Prostaglandin synthetase inhibitor in pregnancy. *Obstet Gynaecol Surv* 1993, 48 : 493-502

VAN DIJK KG, DEKKER GA, VAN GEIJN HP. Ritodrine and nifedipine as tocolytic agents. *J Perinat Med* 1995, 23 : 409-415

YALLAMPALLI C, GARFIELD RE, BYAM-SMITH M. Nitric oxide inhibits uterine contractility during pregnancy but not during delivery. *Endocrinology* 1993, 133 : 1899-1902

YOUNG WS, SHEPARD E, AMICO J, HENNIGHAUSEN L, WAGNER KU et coll. Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. *J Neuroendocrinol* 1996, 8 : 847-853

ZUCKERMANN H, REISS U, RUBINSTEIN I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynaecol* 1974, 44 : 787-792

ZUCKERMANN H, SHALEV E, GILAD G et coll. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II double-blind study. *J Perinat Med* 1984, 12 : 25-30

ZUO J, LEI M, RAO CHV, PIETRANTONI M, COOK VD. Differential cyclooxygenase-1 and -2 gene expression in human myometria from preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79 : 894-899