



LA PROGESTÉRONE, UN OUTIL POUR PRÉVENIR LA PRÉMATURITÉ?

AUDREY BERNARD R1
UMF BORDEAUX- CARTIERVILLE
20 MAI 2014

LA PRÉMATURITÉ

- Cause numéro 1 de mortalité et morbidité néonatales au Canada
- Représente 8,2 % des naissances (en 2008)
- Les corticoïdes et la surveillance (monitoring) n'aident pas à réduire les accouchements prétermes

THÉORIE DE LA BASCULE

« La présence de taux élevés de progestérone permettrait de prévenir les contractions utérines, tandis que la présence de faibles taux de progestérone faciliterait ces contractions »



RÔLE DE LA PROGESTÉRONE

- **Début du Premier trimestre:**
 - Maintien de l'endomètre afin d'assurer la survie de l'embryon pendant la nidation
- **2^e et 3^e trimestre :**
 - Effets relaxants sur les muscles lisses de l'utérus
 - Bloque les récepteurs de l'ocytocine
 - Inhibe la formation des jonctions communicantes
- Tout cela afin de prévenir les contractions et le travail préterme et un accouchement prématuré

ET POURQUOI NE PAS UTILISER LA PROGESTÉRONE AFIN DE PRÉVENIR LE TRAVAIL PRÉTERME?

But:

Révision systématique qualitative des études les plus **récentes** et pertinentes afin de valider l'utilisation, chez les **femmes enceintes** avec antécédents de travail préterme, de la **progestérone** en comparaison avec un placebo afin de prévenir un **accouchement prématuré** (moins de 37 semaines)

MÉTHODOLOGIE

**Recherche: PubMed +
EMBASE**

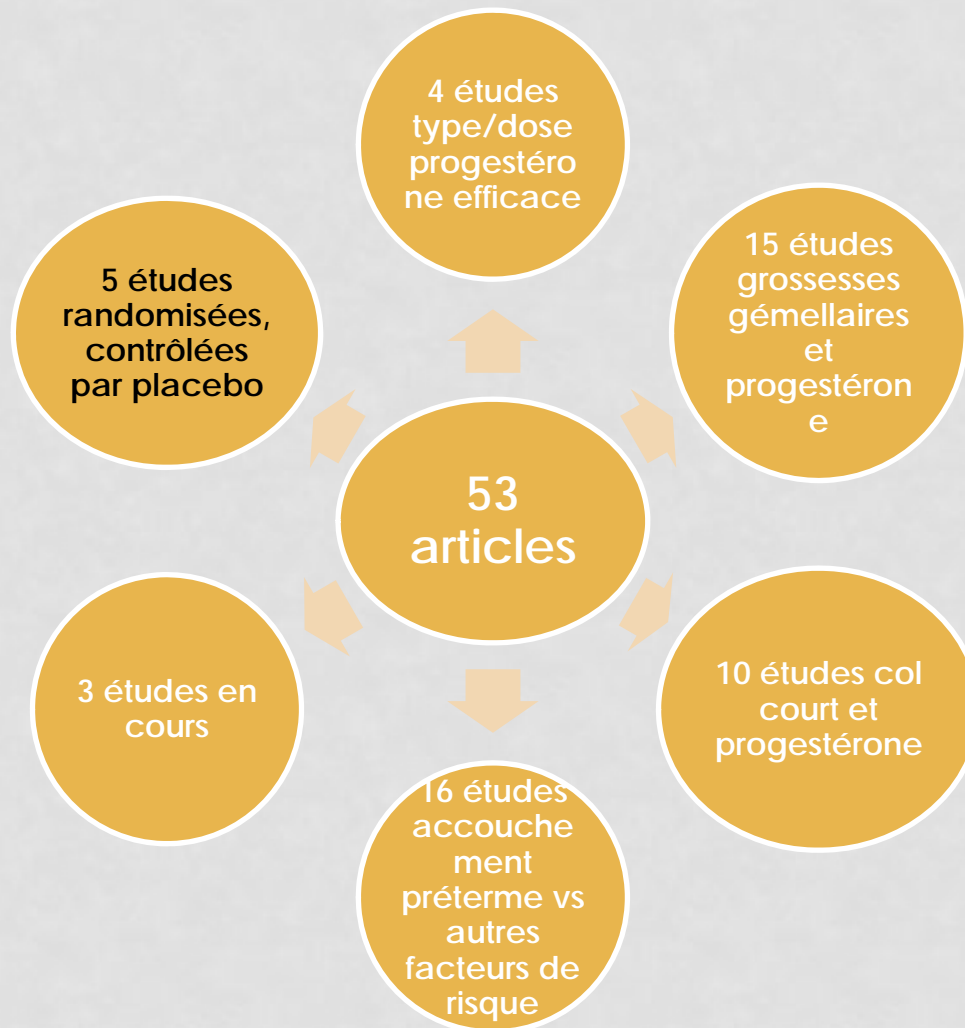
Français / Anglais / Humains /
Adultes

**MESH / Mots-clés:
« Progesterone » et
« Preterm »**

Limites: moins de
10 ans & ERC

**Résultats: 53
articles**

SÉLECTION DES ARTICLES



ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

« PROPHYLACTIC ADMINISTRATION OF PROGESTERONE BY VAGINAL SUPPOSITORY TO REDUCE THE INCIDENCE OF SPONTANEOUS PRETERM BIRTH IN WOMEN AT INCREASED RISK: A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND STUDY. » AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY 2003;188(2):419-24

- **Auteur:** Da Fonseca
- **Année:** 2003
- **Pays:** Brésil, centre unique
- Étude randomisée, double insu, contrôlée par placebo
- 142 participantes , Placebo n= 70 Progestérone n= 72

- **Intervention:** Suppositoire de progestérone naturelle de 100mg HS intra-vaginal (24^e-34^e semaine) vs suppositoire placebo

- **Inclusion:** Antécédent d'accouchement préterme, malformation utérine et un cerclage prophylactique

- **Exclusion:** Grossesses multiples, une anomalie fœtale, allergie à la progestérone, PROM, accouchement prématuré thérapeutique, perte au suivi (n=1)

« PREVENTION OF RECURRENT PRETERM DELIVERY BY 17 ALPHA-HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE. » NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2003;348(24):2379-85.

- **Auteur:** Meis
- **Année:** 2003
- **Pays:** Etats-Unis, multicentrique (19)
- Étude randomisée, double insu, contrôlée par placebo
- 463 participantes , Placebo n= 153 Progestérone n= 310

- **Intervention:** Injection IM hebdo. 250 mg de 17-hydroxyprogesterone caproate (16-20^e ad 36^e semaine)
- **Contrôle:** Injection IM hebdo. huile inerte (castor)

- **Inclusion:** Antécédent d'accouchement préterme et une grossesse actuelle entre 15 et 20+3 semaines de gestation

- **Exclusion:** Grossesses multiples, anomalies fœtales connues, un traitement avec progestérone ou héparine en cours, HTA avec Rx, un trouble épileptique ou pt ayant prévu d'accoucher dans un autre centre

« PROGESTERONE VAGINAL GEL FOR THE REDUCTION OF RECURRENT PRETERM BIRTH: PRIMARY RESULTS FROM A RANDOMIZED DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL. » ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 2007;30(5):687-96.

- **Auteur:** O'Brien
- **Année:** 2007
- **Pays:** Multinationale, multicentrique (53)
- Étude randomisée, double insu, contrôlée par placebo
- 611 participantes , Placebo n= 309 Progestérone n= 302

- **Intervention:** Gel vaginal de progestérone (90 mg) HS (18-22⁶ ad 37 semaines) vs gel placebo

- **Inclusion:** 18 et 45 ans, entre 18 et 22⁶ semaines de gestation, ATCD d'accouchement entre 20 et 35 semaines

- **Exclusion:** traitement à la progestérone dans les 4 dernières semaines avant le recrutement, une réaction secondaire à la progestérone, malformation foetale, placenta preavia, grossesse multiple, un cerclage fait ou planifié, maladie thromboembolique, malignité tractus génital suspectée

« ORAL MICRONIZED PROGESTERONE FOR PREVENTION OF PRETERM BIRTH. »
INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS 2009;104(1):40-3.

- **Auteur:** Rai
- **Année:** 2009
- **Pays:** Indes, centre unique
- Étude randomisée, double insu, contrôlée par placebo
- 150 participantes , Placebo n= 75 Progestérone n= 75

- **Intervention:** 100mg de progestérone orale micronisée, Bid (18-24^e ad 36^e semaine) vs placebo oral Bid

- **Inclusion:** 18-35 ans, grossesse unique entre 18 et 24 semaines de gestation et au minimum un antécédent d'accouchement préterme

- **Exclusion:** Saignement au premier trimestre, rupture prématurée des membranes, grossesse multiple, anomalies fœtales ou maladie hépatique active

« PROGESTERONE EFFECTS ON PRETERM BIRTH IN HIGH- RISK PREGNANCIES: A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. » ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS_2011;283(3):423-9.

- **Auteur:** Cetingoz
- **Année:** 2011
- **Pays:** Turquie, centre unique
- Étude randomisée, double insu, contrôlée par placebo
- 160 participantes , Placebo n= 76 Progestérone n= 84

- **Intervention:** Suppositoire de 100mg de progestérone micronisée HS (24-34^e semaine de grossesse) vs suppositoire placebo

- **Inclusion:** Femme avec antécédent d'au moins un accouchement prématuré, malformation utérine et **grossesses gémellaires**

- **Exclusion:** Avortement spontané (n=2), accouchement très prématuré entre 20-24 semaines (n=7), cerclage prophylactique (n=1)

RÉSULTATS: ACCOUCHEMENT MOINS DE 37 SEMAINES

Étude	Intervention (%)	Contrôle (%)	RR IC 95%	NNT
Da Fonseca 2003	10/72 (13.9)	20/70 (28.6)	0.49 (0.25–0.96)	7
Meis 2003	111/306 (36.3)	84/153 (54.9)	0.66 (0.54–0.81)	5
O'Brien 2007	129/309 (41.7)	123/302 (40.7)	1.03 (0.85-1.24)	98 (NNH ¹)
Rai 2009	29/74 (39.2)	44/74 (59.5)	0.66 (0.47-0.93)	5
Cetingoz 2011	9/37 (24.3)	17/34 (50)	0.49 (0.25-0.94)	4

RÉSULTATS: ACCOUCHEMENT MOINS DE 34 SEMAINES

Étude	Intervention (%)	Contrôle (%)	RR IC 95%	NNT
Da Fonseca 2003	2/72 (2.78)	13/70 (18.6)	0.15 (0.04–0.64)	6
Meis 2003 *	63/306 (20.6)	47/153 (30.7)	0.67 (0.48–0.93)	10
O'Brien 2007*	70/309 (22.9)	80/302 (26.5)	0.86 (0.65–1.13)	26
Rai 2009	22/74 (29.7)	37/74 (50.0)	0.59 (0.39–0.90)	5
Cetingoz 2011	2/37 (5.41)	9/34 (26.5)	0.20 (0.05–0.88)	5

* Études résultats accouchement à moins de 35 semaines

ÇA VEUT DIRE QUOI POUR NOUS??



VALIDITÉ INTERNE

- **Biais de confusion:** diminué par des études randomisées et contrôlées
- **Biais d'attrition:** un mode d'analyse « intention-to-treat » et une faible proportion de sujets exclus des analyses (max 7,3% dans l'étude O'Brien)
- **Biais de sélection:** Groupes comparables sauf
 - le nombre de grossesses prétermes antérieures dans l'étude Meis, mais analyses ajustées réalisées
- **Biais d'évaluation:** Critères objectifs définissant une naissance préterme
- **Biais de suivi :** observateurs aveugles quant aux traitements reçus dans toutes les études

VALIDITÉ EXTERNE

- **Lieux des études:** variés
 - 3 études monocentriques 1 étude multicentrique et 1 étude multicentrique et multinationnale
- **Critères d'inclusion:** non restrictifs,
 - Critère #1: antécédent d'accouchement préterme
- **Critères d'exclusion:** Nombreux
 - Majorité des complications de grossesse exclues
 - Grossesses gémellaires exclues sauf pour Cetingoz, analyse séparée réalisée
- **Échantillons** notables: n=142 à 611
 - Puissance > 80% -90% dans toutes les études

DISCUSSION RÉSULTATS

- 4 études sur 5 démontrent un effet concluant de la progestérone de façon préventive avec des **NNT entre 4 et 7** patientes afin d'éviter un accouchement préterme (37 semaines)
 - Les RR (0.49-0.66)
- Étude O'Brien n'a pas démontré d'effets bénéfiques de la progestérone
 - RR 1.03 (0.85-1.24)
- Résultats aussi notables pour les naissances prématurées à moins de 34(35) semaines
 - **NNT entre 5 à 26 patientes**

POURQUOI CETTE DIFFÉRENCE CHEZ O'BRIEN?

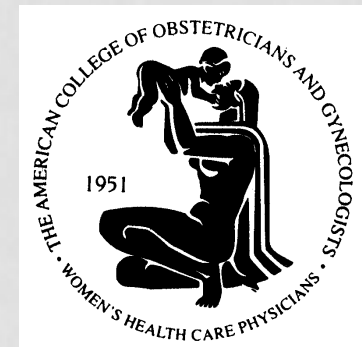
- Type de progestérone?
- Dose ?
- Début du traitement?
- Mode d'administration (IM, vaginal, oral) ?
- Population incluse/exclue?
 - Femmes avec **col court** exclues de l'étude O'Brien et randomisées dans une seconde étude
 - Résultats: (n=46) col court < 28 mm, taux d'accouchement <32 semaines préterme diminué significativement (**0% vs. 29.6%, P = 0.014**). Diminution admission néotatalogie (NICU; 15.8% vs. 51.9%, P = 0.016)
 - Meilleure réponse de ces participantes à la progestérone et exclues de la population initiale O'Brien

EN CONCLUSION

- Les résultats établis par la revue de ces cinq études concordent majoritairement avec les recommandations de l'ACOG et celles de la SOGC: **La progestérone est bénéfique afin de prévenir un accouchement préterme chez les femmes à risque élevé**
- Les étiologies multiples des naissances prématurées font d'elle une condition difficile à prévenir et à traiter
- Sous-population de femmes à risque avec longueur cervicale diminuée aurait une meilleure réponse à la progestérone
 - Une échographie évaluant la longueur cervicale pourrait être un outil efficace afin de cibler la population des femmes à risque

SOGC ET ACOG

- La progestérone devrait être offerte aux femmes avec une grossesse unique et ayant un antécédent d'accouchement préterme.
- L'ACOG ainsi que la SOGC reconnaissent toutes deux le besoin d'études supplémentaires dans sur ce sujet.
- La sécurité à long terme devrait être évaluée dans de futures études.



APPLICATION EN MÉDECINE FAMILIALE

- L'administration de progestérone au 2^e trimestre semble réduire le risque de naissances prématurées
- Nos patientes bénéficieraient donc de ce traitement déjà disponible au Canada, peu coûteux et guère utilisé par les omnipraticiens
- Au Canada, la pratique était encore peu répandue en 2004 alors que seulement 7% des obstétriciens utilisaient la progestérone dans ce but

*** attention allergie aux **arachides** avec Prometrium

BIBLIOGRAPHIE

Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur la santé périnatale au Canada, Édition 2008.

Johnson JW, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. **Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor.** *N Engl J Med* 1975;293:675-80.

Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. **Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth.** *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009;104(1):40-3.

Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. **Progesterone effects on preterm birth in high- risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial.** *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011;283(3):423-9.

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. **Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate.** *New England Journal of Medicine* 2003;348(24):2379-85. □ Meis PJ, NICHD MFMU Network.

O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, et al. **Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized double blind placebo controlled trial.** *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007;30(5):687-96.

da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. **Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study.** *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003;188(2):419-24.

DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. **Vaginal progesterone is associated with a decrease in the risk for early preterm birth and improves neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized double-blind placebo-controlled trial.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 697 – 705.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. **Use of progesterone to reduce preterm birth.** *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1115-1116.

Farine D, Mundle R, Dodd J , <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/02/guiJOGC202TU0801f.pdf> *Utilisation de progestérone pour la prévention de l'accouchement prématuré* N° 202, janvier 2008

QUESTIONS?



RECOMMANDATIONS SOGC

1. Les femmes courant des risques de TPT devraient être incitées à participer aux études sur le rôle de la progestérone dans la baisse des risques de travail préterme. (I-A)
2. Les femmes devraient être avisées de l'absence de données en ce qui concerne bon nombre de variables liées aux issues néonatales, ainsi que de l'absence de données comparatives en matière de posologie et de voie d'administration. Les femmes dont le col utérin est court devraient être avisées des résultats du seul ECR d'envergure démontrant les avantages du recours à la progestérone pour la prévention du TPT. (I-A)
3. Les femmes et leurs fournisseurs de soins devraient être conscients que le fait d'avoir déjà connu un travail préterme spontané et/ou la présence d'un col utérin court (< 15 mm entre la 22e et la 26e semaine de gestation) décelé par échographie transvaginale pourraient être utilisés à titre d'indications pour un traitement prophylactique à la progestérone. Ce traitement devrait débuter après la 20e semaine de gestation et prendre fin lorsque le risque de prématurité est faible. (I-A)

RECOMMANDATIONS SOGC

4. En fonction des données issues des ECR et des méta-analyses, il est recommandé d'adopter les posologies suivantes dans les cas où le médecin et la patiente ont choisi d'avoir recours à la progestérone :

- Pour la prévention du TPT chez les femmes qui présentent des antécédents de TPT : 17 alpha-hydroxyprogestérone à raison de 250 mg IM par semaine (I-B) ou progestérone à raison de 100 mg par jour, par voie vaginale. (I-A)
- Pour la prévention du TPT chez les femmes pour lesquelles le caractère « court » du col utérin (< 15 mm) a été décelé par échographie transvaginale entre la 22e et la 26e semaine de gestation : progestérone à raison de 200 mg par jour, par voie vaginale (I-A).

REMERCIEMENTS

Aux
Dre Isabelle Tardif
Dre Stefania Vandelli
Pour la supervision du projet