

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

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

—
**Tome XXVIII
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2004*

Prévention des récives de prématurité par la progestérone : le retour ?

B. CARBONNE, J. ROSENBLATT*
(Paris)

I. INTRODUCTION

Il y a moins de 10 ans, l'utilisation de la progestérone orale était encore très habituelle en France en cas de menace d'accouchement prématuré, alors qu'aucune étude n'avait permis de démontrer l'efficacité de cette prescription. La survenue documentée de cas de cholestase gravidique induits par la progestérone orale a mis un coup d'arrêt à cette habitude thérapeutique.

La progestérone n'avait fait l'objet que de quelques rares études de qualité méthodologique ou de puissance insuffisantes jusque récemment. La publication, à quelques mois d'intervalle, en 2003, de deux grandes études randomisées montrant un bénéfice de l'utilisation de progestérone par voie intra-vaginale ou intra-musculaire, a remis en lumière cette prescription apparemment tombée en désuétude (8, 23). Ces deux études ont évalué l'utilisation de la progestérone en prévention de récives de prématurité ou de fausse couche tardive, et non en tant que traitement tocolytique. Cette distinction est d'importance, car aucune étude ne permet actuellement d'extrapoler à l'utilisation de la progestérone lorsque le travail prématuré est déjà installé.

* Service de Gynécologie Obstétrique
Hôpital Saint Antoine – 75012 PARIS

Plusieurs méthodes ont bénéficié d'un regain d'intérêt au cours des dernières années dans la prévention des récurrences de prématurité ou de fausse couche tardive chez les femmes à haut risque : cerclage préventif, traitement de la vaginose bactérienne et administration de progestérone. Cette revue fait le point sur ces stratégies de prévention et en particulier sur les études permettant de proposer l'utilisation de la progestérone, ses indications réelles et les modalités pratiques de prescription.

2. JUSTIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'UTILISATION DE PROGESTÉRONNE POUR PRÉVENIR LA NAISSANCE PRÉMATURÉE

Comme son nom l'indique, la progestérone serait l'hormone destinée à favoriser (pro-) la grossesse (-gestare). Cette fonction est indiscutable en début de grossesse, tant que la sécrétion de progestérone provient essentiellement du corps jaune. A des âges gestationnels plus avancés, la théorie du « *progesterone block* » a gardé une grande popularité depuis les travaux de Csapo en 1956 (7), essentiellement basés sur des études animales. Dans de nombreuses espèces, la progestérone peut effectivement inhiber les contractions utérines en inhibant la formation de *gap-junctions* (13) mais également en s'opposant aux effets de l'ocytocine (6) et des prostaglandines (4). Son effet préventif du travail pourrait également s'exercer sur le col utérin (5). L'arrêt de la production de progestérone et la chute de la progestéronémie maternelle sont immédiatement suivis du déclenchement de la parturition dans de nombreuses espèces animales (6). Les anti-progestérones, au premier rang desquels la mifépristone (RU 486), sont également capables d'induire le travail chez de nombreux mammifères (6).

L'utilisation de progestérone pour éviter le travail prématuré s'est donc imposée comme une évidence physiopathologique, traduite par de nombreuses prescriptions pour la plupart des obstétriciens. En France dans les années 80-90, l'utilisation de progestérone naturelle micronisée à fortes doses (900 à 1200 mg par jour) faisait partie des prescriptions habituelles en cas de menace d'accouchement prématuré. Outre la réputation indiscutée d'induire une relative torpeur hormonale propice au respect du repos chez les femmes traitées, la démonstration d'une diminution de la fréquence des contractions utérines chez les femmes traitées par progestérone avait été apportée par une équipe française (9).

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES DE PRÉMATURITÉ PAR LA PROGESTÉRONNE : LE RETOUR ?

Pourtant, la physiopathologie de la parturition dans l'espèce humaine reste assez mystérieuse et notamment par le fait qu'aucune diminution de la progestéronémie maternelle n'a été mise en évidence avant le déclenchement du travail chez la femme (6). Il pourrait exister dans l'espèce humaine des modifications de concentration tissulaire de progestérone, notamment au niveau de la décidue et des membranes fœtales au moment du déclenchement spontané du travail (24). D'ailleurs, les études sur l'induction du travail par les anti-progestérones chez la femme ont montré une efficacité relative de ces substances, bien que nettement moins marquée que pour d'autres espèces (11).

L'hypothèse d'un rôle important joué par la progestérone dans le maintien de la gestation et de son retrait au moment de l'entrée en travail reste donc de mise dans l'espèce humaine, même si, à l'évidence, les mécanismes de la parturition sont beaucoup plus complexes et multifactoriels que dans d'autres espèces (6).

3. ÉTUDES SUR L'UTILISATION DE LA PROGESTÉRONNE COMME TOCOLYTIQUE

Cinq études concernant des effectifs limités ont été publiées entre les années 60 et 90 en cas de travail prématuré installé. La progestérone était administrée seule contre un placebo dans les études de Fuchs et al. (12), de Brenner et Hendricks (3) et d'Erny et al. (9), ou associée à un bêta-mimétique (26) ou encore comparée à un bêta-mimétique dans l'étude de Kaupilla (20). Les méthodologies de ces 5 études sont résumées dans le tableau I.

Certains effets de la progestérone sur la contraction utérine ont pu être confirmés, en particulier dans l'étude d'Erny et al. (9) où l'administration de 400 mg de progestérone micronisée per os s'accompagnait au bout d'une heure d'une diminution significative de la fréquence des contractions utérines de 76 % dans le groupe progestérone contre 43 % dans le groupe placebo. En revanche, il n'existait pas de diminution des accouchements prématurés avant 37 SA, ce qui peut s'expliquer par la méthodologie de l'étude puisque le protocole durait seulement une heure et que toutes les patientes recevaient par la suite une perfusion de bêta-mimétiques.

Avec un protocole assez proche, dans lequel la perfusion de bêta-mimétiques était associée de manière randomisée soit à de la progestérone micronisée, soit à un placebo, Noblot et al. (26) n'avaient pas

mis en évidence de diminution de la prématurité dans le groupe progestérone. Dans cette étude, les effectifs étaient faibles (44 patientes en tout) et le taux d'accouchements prématurés également (32 % en tout), ce qui lui conférait une puissance très limitée.

Tableau 1. Méthodologie des études évaluant l'utilisation de la progestérone en cas de menace d'accouchement prématuré installée

Auteur	Type de progestérone	Dose et voie d'administration	Groupe contrôle	Mode d'attribution du traitement	Nombre de sujets
Fuchs 1960 (12)	Progestérone	50 mg x 4/j orale	Placebo	Par n° d'admission	126
Brenner 1962 (3)	Acétate de medroxy-progestérone	20 mg x 4/j orale	Placebo	Randomisation	200
Kaupilla 1980 (20)	17 alpha-hydroxy-progestérone	250 mg/j IM	Ritodrine	Deux groupes d'étude consécutifs	48
Erny 1986 (9)	Progestérone micronisée	400 mg orale	Placebo	Randomisée	57
Noblot 1991 (26)	Progestérone micronisée + ritodrine	400 mg orale toutes les 6 heures	Placebo + ritodrine	Randomisée	44

En conclusion, aucune de ces études n'a permis de montrer une supériorité de la progestérone par rapport au placebo ou à un bêta-mimétique. L'utilisation de la progestérone à des fins de tocolyse une fois la menace d'accouchement prématuré installée n'a donc aucune justification scientifique à la lecture de ces études. La qualité méthodologique de ces travaux reste cependant discutable avec des modes de randomisation inadaptés et des effectifs le plus souvent trop réduits pour pouvoir affirmer que l'absence de différence tient à l'inefficacité du traitement plutôt qu'au manque de puissance de la comparaison.

4. ÉTUDES SUR L'UTILISATION DE LA PROGESTÉRONNE EN PRÉVENTION DES RÉCIDIVES D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Deux époques peuvent être distinguées : 1) celle des années 50 à 90 au cours desquelles de nombreux petits essais ont été publiés sans permettre d'établir des conclusions définitives ; et 2) l'année 2003 qui a vu la parution de deux grands essais concordants semblant apporter

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES DE PRÉMATURITÉ PAR LA PROGESTÉRONE : LE RETOUR ?

des arguments substantiels en faveur de l'efficacité de la progestérogène en prévention de la prématurité.

4.1. Les études anciennes

Au moins 10 études ont été publiées entre 1954 et 1994 (15-19, 22, 27-30). Les protocoles de ces études sont très disparates en ce qui concerne les effectifs, le type de progestérogène, les doses, la voie d'administration... Surtout, les indications du traitement et les critères de jugement du traitement sont très variables. Le tableau II résume les méthodologies de ces essais.

Les résultats concernant le critère de jugement principal sont rapportés dans le tableau III. Aucune de ces études n'est entièrement convaincante quant à l'intérêt de la progestérogène en prévention de la prématurité. Les raisons en sont différentes selon les publications :

- L'accouchement prématuré n'est qu'un critère secondaire de jugement (15, 22, 29). Il n'est même rapporté que sous la forme de menace d'accouchement prématuré pour Goldzieher (15).

- Les effectifs sont très réduits (moins de 30 cas par groupe) et ne permettent pas de conclure par manque de puissance lorsque l'essai ne montre pas de différence avec le groupe contrôle (15, 19, 22).

- L'étude n'est pas randomisée (16, 18, 19, 22, 28, 29). Les modalités d'attribution du traitement sont aléatoires ou décidées d'après l'ordre d'inclusion des patientes ou encore selon le site où elles consultent. Chacune de ces méthodes d'attribution du traitement peut être source de biais spécifiques.

- L'étude porte sur des femmes à faible risque d'accouchement prématuré (17) et, malgré des effectifs paraissant importants, la puissance de l'étude est insuffisante du fait de la rareté du critère de jugement principal. Au lieu de 80 patientes par bras, l'étude de Hauth aurait dû en comporter plus de 1500 pour espérer montrer une différence dans la fréquence des accouchements prématurés (17).

- Il existe une autre intervention que la progestérogène pour prévenir les récurrences, comme dans l'étude de Yemini (30) où toutes les patientes ont un cerclage du col.

- La compliance au traitement est médiocre. Avec 55 % de femmes prenant effectivement les comprimés d'acétate de médroxyprogestérogène, l'étude de Hobel (18) ne permet pas d'évaluer correctement l'efficacité du traitement.

Au total, seule l'étude de Papiernik en 1970 (27) semble avoir une méthodologie et des effectifs adéquats pour évaluer l'intérêt de la

Tableau II. Méthodologie des études anciennes (avant 1994) comparant la progestérone à un placebo ou à l'absence de traitement en prévention de la prématurité

Auteurs	Type d'étude	Critères d'inclusion	Effectifs traités/contrôles	Type de progestérone	Doses et voie d'administration
Swyer & Daley 1954 (29)	Comparative non-randomisée (alternance traité/non-traité)	2 FCS successives	60/53	Progestérone naturelle	2 implants IM de 25 mg
Goldzieher 1964 (15)	Comparative randomisée contre placebo	2 FCS successives	23/31	Acétate de médroxy-progestérone	1 cp 10mg/j
LeVine 1964 (22)	Comparative contre placebo non-randomisée (alternance traité/non-traité)	3 FCS	15/15	17 alpha-hydroxy-progestérone	500 mg IM par semaine
Papiernik-Berkhauer 1970 (27)	Comparative randomisée contre placebo	Haut risque d'accouchement prématuré (CRAP)	99/99	17 alpha-hydroxy-progestérone	250 mg IM tous les 3 jours 8 doses au total
Johnson 1975 (19)	Comparative randomisée contre placebo	Au moins 2 accouchements prématurés	18/22	17 alpha-hydroxy-progestérone	250 mg IM par semaine
Yemini 1985 (30)	Comparative randomisée contre placebo	Au moins 2 accouchements prématurés ou FCS ou les deux	39/40	17 alpha-hydroxy-progestérone	250 mg IM par semaine
Suvonnakote 1986 (28)	Comparative non-randomisée, sans placebo	Au moins 2 accouchements prématurés ou FCS tardive ou les deux	36/39	17 alpha-hydroxy-progestérone	250 mg IM par semaine
Hartikainen-Sorri 1980 (16)	Comparative non-randomisée contre placebo	Grossesse gémellaire sans signe de MAP	39/38	17 alpha-hydroxy-progestérone	250 mg IM par semaine
Hauth 1983 (16)	Comparative randomisée contre placebo	Grossesses à bas risque	80/88	17 alpha-hydroxy-progestérone	1000 mg IM par semaine
Hobel 1994 (18)	Comparative non randomisée (traitement ou placebo selon le site de consultation)	Grossesse à haut risque	411/412	Acétate de médroxy-progestérone	20 mg/j per os

progestérone en prévention de l'accouchement prématuré. Cette étude, publiée en français dans les parutions internes et non référencées d'un laboratoire pharmaceutique, n'a pas eu l'impact d'autres travaux méthodologiquement beaucoup plus discutables ou comportant

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES DE PRÉMATURITÉ PAR LA PROGESTÉRONE : LE RETOUR ?

Tableau III. Résultats des études anciennes (avant 1994) comparant la progestérogène à un placebo ou à l'absence de traitement en prévention de la prématurité

Auteurs	Âge gestationnel au début du traitement	Critère de jugement principal	Résultats (accouchements prématurés progestérogène/témoins)	P	Remarques
Swyer & Daley 1954 (29)	?	FCS (accouchement prématuré : critère secondaire)	3,3 %/1,9 %	NS	
Goldzieher 1964 (15)	?	FCS (accouchement prématuré : critère secondaire)	8,7 %/3,2 % ? (travail prématuré)	NS	
LeVine 1964 (22)	?	FCS (accouchement prématuré : critère secondaire)	20 %/20 %	NS	
Papiernik-Berkhauer 1970 (27)	28-32 SA	Accouchement prématuré	4 %/18 %	< 0,05	
Johnson 1975 (19)	Dès l'inscription en maternité	Accouchement avant 36 SA	0/41 %	< 0,05	
Yemini 1985 (30)	?	Accouchement prématuré	16,1 %/37,8 %	< 0,05	Toutes les patientes étaient cerclées
Suvonnakote 1986 (28)	16-20 SA	Accouchement prématuré	14 %/49 %	< 0,05	
Hartikainen-Sorri 1980 (16)	28-33 SA	Accouchement prématuré	30,8 %/23,7 %	NS	Grossesses gemellaires
Hauth 1983 (16)	16-20 SA	Enfants de faible poids	7,5 %/9 %	NS	Population à bas risque. Puissance insuffisante
Hobel 1994 (18)	Avant 31 SA	Accouchement prématuré	11,2 %/7,3 %	NS	Faible compliance au protocole (55 %)

beaucoup moins de cas, mais publiés dans de grands journaux médicaux comme l'étude de Yemini (30).

Suite à ces publications, une première méta-analyse réalisée par Goldstein (14) a porté sur 15 essais (!), soit 5 de plus que ceux mentionnés ci-dessus. On conçoit facilement la pauvreté méthodologique globale de ces travaux. Les résultats de cette méta-analyse ne montrent aucune différence dans les taux de prématurité, de fausses couches, de mortalité fœtale ou néonatale.

Un an plus tard, Keirse (21) sélectionne de manière plus rigoureuse les seuls essais faisant appel à la 17 alpha-hydroxyprogestérone pour réaliser une nouvelle méta-analyse. Les résultats sont, cette fois-ci, en faveur d'une réduction significative des accouchements prématurés (OR : 0,50 (0,30-0,85)) et des enfants de faible poids (OR : 0,46 (0,27-0,80)) par ce traitement, mais sans amélioration de l'état néonatal en termes de morbidité ou de mortalité.

En conclusion, jusqu'en 1990 plusieurs travaux suggèrent l'intérêt préventif de la 17 alpha-hydroxyprogestérone en cas de risque d'accouchement prématuré sans qu'un bénéfice puisse être démontré pour le nouveau-né. Cette thérapeutique n'a pas trouvé en France un écho très favorable sur la base de ces données.

4.2. Les études récentes

Deux grands essais randomisés en double aveugle contre placebo, publiés presque concomitamment en 2003, ont relancé l'intérêt pour l'utilisation préventive de la progestérone. L'un utilise la progestérone naturelle par voie vaginale (8) et l'autre la 17 alpha-hydroxyprogestérone par voie intra-musculaire (23).

Les méthodologies de ces deux essais sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV. Méthodologie des essais récents sur l'utilisation préventive du risque de prématurité par la progestérone

Auteurs	Type d'étude	Critères d'inclusion	Effectifs traités/contrôles	Type de progestérone	Doses et voie d'administration
Da Fonseca 2003 (8)	Comparative randomisée contre placebo	Au moins un accouchement prématuré (90 % des cas), et/ou cerclage prophylactique, et/ou malformation utérine	72/70	Progestérone naturelle	100 mg intravaginal/j
Meis 2003 (23)	Comparative randomisée contre placebo	Au moins un accouchement prématuré (entre 20SA et 36SA+6j)	310/153	17 alpha-hydroxyprogestérone	250 mg IM par semaine

4.2.1. L'étude de da Fonseca et al. (8) est un essai randomisé contre placebo utilisant la progestérone naturelle sous forme d'ovules vaginaux à 100 mg une fois par jour en cas de situation à risque d'accouchement prématuré : antécédent d'accouchement prématuré, cerclage

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES DE PRÉMATURITÉ PAR LA PROGESTÉRONE : LE RETOUR ?

cervical préventif ou malformation utérine. La progestérone a été attribuée par randomisation à 81 femmes et le placebo à 76 femmes.

Les résultats font état, selon les auteurs, d'une réduction significative des accouchements prématurés chez les femmes traitées par rapport à celles recevant le placebo (13,8 % contre 28,5 % respectivement ; $p = 0,03$; tableau V) et surtout une réduction des accouchements avant 34 SA (2,8 % contre 18,6 % respectivement ; $p = 0,002$).

Tableau V. Résultats des essais récents sur l'utilisation préventive du risque de prématurité par la progestérone

Auteurs	Âge gestationnel au début du traitement	Critère de jugement principal	Résultats (progestérone/ placebo)	P	Remarques
Da Fonseca 2003 (8)	16 SA à 21SA+6j	Accouchement avant 37 SA	36,3 %/54,9 % OR 0,66 (0,54-0,81)	< 0,05	Exclusion des ruptures prématurées des membranes
Meis 2003 (23)	16 SA à 21SA+6j	Accouchement avant 37 SA	13,8 %/28,5 %	0,03	

Cette étude suscite toutefois plusieurs critiques méthodologiques dans l'analyse des résultats qui peuvent faire revoir à la baisse l'importance des conclusions :

- Un certain nombre d'exclusions ont été réalisées (6 dans le groupe placebo et 9 dans le groupe progestérone) lors de l'analyse pour les raisons suivantes : patientes perdues de vue, accouchement prématuré par décision médicale, allergie au produit et rupture prématurée des membranes avant terme.

- Ces exclusions signifient d'une part que l'analyse des résultats n'est pas faite « en intention de traiter ». Des exclusions décidées a posteriori pour des motifs arbitraires et non pré-définis lors de la conception de l'étude peuvent en effet influencer les résultats.

- Surtout, l'exclusion des ruptures prématurées des membranes (RPM) n'est pas acceptable puisque ces ruptures avant terme aboutissent pratiquement systématiquement à un accouchement prématuré. Il y avait 6 RPM dans le groupe progestérone et 4 dans le groupe placebo. Si l'on recalcule le χ^2 en supprimant ces exclusions (et en supposant raisonnablement que toutes ont accouché prématurément), on aboutit à l'absence de différence significative entre les deux groupes dans les taux d'accouchements prématurés.

- Enfin, même en acceptant l'existence d'une diminution des accouchements prématurés, aucun bénéfice néonatal n'est mis en évidence dans cette étude.

Au total, cette étude (8) n'apparaît pas en mesure d'emporter la conviction en faveur de la progestérone naturelle par voie vaginale. Les effectifs restent assez modestes, incompatibles avec l'évaluation d'un éventuel bénéfice néonatal et, surtout, plusieurs sources de biais sont identifiables dans l'analyse des résultats présentés.

4.2.2. L'étude de Meis et al. (23) est également randomisée, en double aveugle contre placebo avec analyse des résultats « en intention de traiter ». Elle utilise la 17 alpha-hydroxyprogestérone sous forme d'une injection intra-musculaire de 250 mg par semaine ou une solution placebo huileuse inerte.

Les effectifs de cette étude sont beaucoup plus importants que ceux de toutes les études précédentes (si ce n'est l'étude de Hobel et al. (18) dans laquelle près de la moitié des patientes n'avaient pas pris le traitement alloué) avec 310 femmes recevant la progestérone et 153 le placebo. Ce ratio 2 : 1 de la randomisation tient à la relative pénibilité des injections huileuses, non contrebalancées par un bénéfice prévisible dans le groupe placebo.

Les critères d'inclusion sont simples : antécédent d'accouchement prématuré spontané entre 20 SA et 36 SA + 6 j. Le traitement est débuté entre 16 et 20 SA et poursuivi jusqu'à 36 SA.

Le critère principal de jugement, l'accouchement prématuré avant 37 SA, est survenu dans 36,3 % des cas du groupe progestérone et 54,9 % des cas du groupe placebo, soit une réduction de 44 % du risque d'accouchement prématuré (OR : 0,66 (0,54-0,81) ; tableau V). Surtout, il existe une réduction du même ordre du risque d'accouchement avant 35 SA (OR : 0,67 (0,48-0,93)) et avant 32 SA (OR : 0,58 (0,37-0,91)), mais pas des fausses couches avant 20 SA. Cette réduction des accouchements très prématurés s'accompagne d'une amélioration des résultats néonataux en ce qui concerne les poids de naissance inférieurs à 2500 g (OR : 0,66 (0,51-0,87)), le besoin d'oxygène (OR : 0,62 (0,42-0,92)) et le risque d'entérococolite ulcéro-nécrosante (0/305 dans le groupe progestérone contre 4/152 dans le groupe placebo ; $p < 0,05$). La réduction de la mortalité néonatale n'est pas significative (OR : 0,44 (0,17-1,13)) mais la puissance de l'étude n'a pas été pas calculée pour cet objectif.

L'élément surprenant de cette étude est la grande fréquence des accouchements prématurés dans le groupe témoin (54,9 %), plus élevée que dans la plupart des études portant sur le risque d'accouchement prématuré (habituellement plus proche de 30 %). Les auteurs rapportent ce très haut risque à la précocité des accouchements prématurés survenus dans les antécédents, 31 SA en moyenne.

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES DE PRÉMATURITÉ PAR LA PROGESTÉRONNE : LE RETOUR ?

Au total, l'étude de Meis et al. (23) apporte des arguments jusque-là incertains en faveur de l'efficacité de la 17 alpha-hydroxy-progestérone débutée entre 16 et 20 SA en prévention des récives de prématurité dans les grossesses uniques.

Elle ne permet pas d'extrapoler à des situations dans lesquelles la progestérone a été antérieurement utilisée comme la prévention des fausses couches spontanées précoces ou du deuxième trimestre avant 20 SA, ou encore comme adjuvant d'un traitement tocolytique en cas de menace d'accouchement prématuré.

5. RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE PROGESTÉRONNE AU COURS DE LA GROSSESSE

La prescription de tout traitement, et en particulier d'un stéroïde, au cours de la grossesse devrait rappeler aux obstétriciens les erreurs du passé récent dont le Distilbène® est le meilleur exemple. La prescription de Distilbène® s'est poursuivie pendant de nombreuses années alors que son efficacité dans ses principales indications de l'époque n'était absolument pas documentée. Seule la description des conséquences sur les enfants exposés in utero a finalement mis fin (encore qu'avec beaucoup de retard) à son utilisation.

Malgré cette triste expérience, beaucoup de médicaments sont encore utilisés actuellement chez la femme enceinte avec la conviction que « ça ne peut pas faire de mal », alors que les bénéfices attendus ne sont pas démontrés et que les risques restent inconnus. La prescription de tout traitement devrait procéder de la mise en balance des risques (même théoriques) avec les bénéfices (démontrés par des études).

L'utilisation de la progestérone micronisée en cas de menace d'accouchement prématuré installée n'échappait pas à cette règle. Son utilisation massive dans une situation où les bénéfices n'étaient pas démontrés n'a été remise en cause que devant la description d'effets secondaires hépatiques à type de cholestase gravidique chez les femmes traitées.

Dans une étude randomisée comparant la progestérone micronisée à un placebo, Benifla et al. (2) ont vu les taux d'acides biliaires et de transaminases s'élever au-delà des valeurs normales de manière plus fréquente sous progestérone.

À partir de 50 cas établis de cholestase gravidique, Bacq et al. (1) ont montré dans une étude prospective descriptive que cette affection

survenait de manière plus fréquente chez les femmes recevant de la progestérone micronisée (64 % des femmes ayant une cholestase avaient reçu de la progestérone ou étaient encore sous traitement au moment du diagnostic). Par comparaison, dans la population témoin indemne de cholestase, « seulement » 36 % des femmes enceintes avaient reçu de la progestérone. Le début des manifestations de cholestase était plus précoce chez les femmes qui avaient reçu de la progestérone (31 SA en moyenne) que chez celles qui n'en avaient pas pris (34 SA en moyenne). Cette étude suggère que la progestérone pourrait être un facteur déclenchant de la cholestase chez les femmes qui sont prédisposées à cette affection.

Ces travaux, faisant clairement pencher la balance « bénéfique/risque » du mauvais côté, ont pratiquement mis fin à l'utilisation de progestérone micronisée en cas de MAP installée.

Doit-on alors, connaissant cet effet hépatique de la progestérone naturelle, promouvoir l'utilisation la 17 alpha-hydroxyprogestérone dans la prévention de récurrence d'accouchement prématuré ? Les essais randomisés récemment publiés n'ont pas fait part de la survenue de manifestations de cholestase ou d'anomalies biologiques hépatiques chez les patientes traitées. Cependant, aucune surveillance clinique ou biologique particulière n'était envisagée chez les femmes traitées dans ces études pour mettre en évidence ce type d'effet secondaire.

Encore une fois, c'est l'importance comparée des bénéfices et des risques qu'il faut peser. À partir du moment où un bénéfice semble clairement établi pour la 17 alpha-hydroxyprogestérone, cette prescription peut être envisagée. En l'absence de données chiffrées sur le risque réel de cholestase chez les femmes recevant ce traitement, une surveillance régulière clinique et des transaminases devrait être proposée chez les femmes qui recevront ce traitement. L'information des patientes appelées à être traitées devra également mentionner cette éventualité et la possibilité d'avoir dans ce cas à interrompre le traitement.

6. STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES RÉCIDIVES D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Les travaux récents remettent au goût du jour l'utilisation de la progestérone en prévention des récurrences de prématurité. Bien que les données de l'étude de Meis et al. (2003) soient particulièrement encourageantes, cette prescription ne saurait sans doute être envisagée

PRÉVENTION DES RÉCIDIVES DE PRÉMATURITÉ PAR LA PROGESTÉRONE : LE RETOUR ?

comme seul recours en cas d'antécédents d'accouchement prématuré (et également d'avortement spontané tardif). D'autres possibilités de prévention existent et devraient être discutées au cas par cas, seules ou en association les unes aux autres.

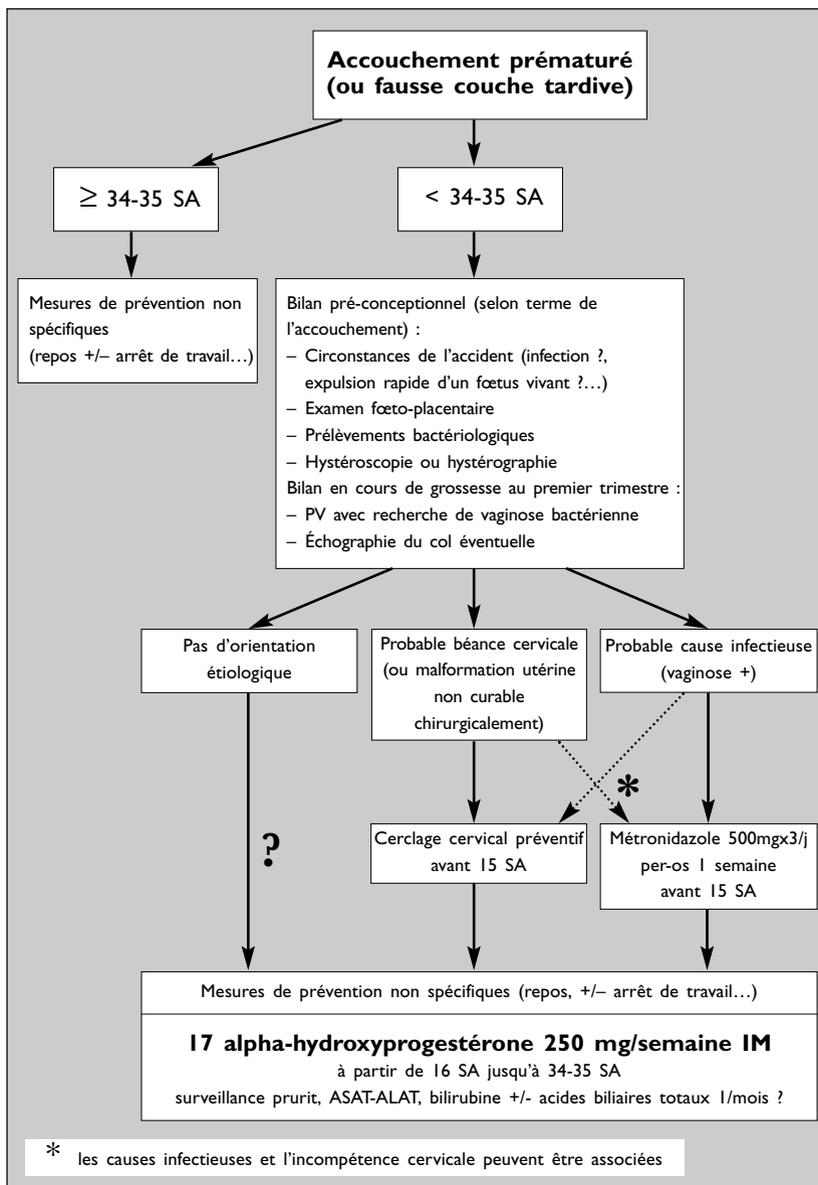
Jusque récemment, la seule intervention médicale dont le bénéfice était démontré dans la prévention des accouchements très prématurés et/ou des fausses couches tardives était le cerclage cervical. La grande étude randomisée du MRC/RCOG (25) a montré que ses indications restaient limitées à des situations particulièrement étroites d'antécédents répétés d'au moins trois grossesses se terminant avant 37 SA. En pratique, l'existence d'antécédents de fausse couche tardive ou d'accouchement très prématuré dans un contexte explicite d'incompétence cervicale (expulsion rapide d'un fœtus vivant sans contexte infectieux) reste à l'heure actuelle une indication acceptée de recours au cerclage préventif.

Plus récemment, l'association entre l'existence d'une vaginose bactérienne et d'une augmentation du risque d'accouchement prématuré a été établie (10). Une antibiothérapie à base de métronidazole oral prescrite avant 16-18 SA permettrait une réduction de 50 % du risque en cas d'antécédent d'accouchement prématuré associé à une vaginose bactérienne.

La prise en charge de patientes ayant des antécédents d'accouchement prématuré et/ou de fausse couche tardive devra donc reposer sur une analyse détaillée de ces antécédents, des circonstances et du terme de leur survenue, des conclusions des examens bactériologiques et fœtopathologique. La prescription hebdomadaire de 250 mg de 17 alpha-hydroxyprogestérone (progestérone retard Pharon®) par voie intramusculaire peut alors s'inscrire, seule ou en association avec le cerclage et/ou le traitement d'une vaginose bactérienne, dans une stratégie de prévention adaptée à chaque cas.

À partir des données de la littérature, nous proposons le schéma empirique suivant (figure 1) qui n'engage que notre équipe puisque son efficacité n'a pas été validée de manière prospective ou contrôlée. Les situations envisagées sont naturellement « simples » et univoques alors que la réalité nous confronte parfois à des cas plus complexes où différentes étiologies peuvent être intriquées.

Figure 1 Proposition d'algorithme de prévention des récides d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive



7. CONCLUSION

La prescription de progestérone au cours de la grossesse, tombée en désuétude il y a quelques années, bénéficie d'un regain d'intérêt suite à la publication récente d'un grand essai randomisé en double aveugle contre placebo.

Les conditions dans lesquelles un bénéfice du traitement a été démontré sont très précises (voire restrictives) :

- Existence d'un antécédent d'accouchement prématuré ;
- Traitement utilisé de manière préventive, avant l'apparition de signes de MAP ;
- Traitement débuté tôt au cours de la grossesse : entre 16 et 20 SA et poursuivi jusqu'à 36 SA ;
- Utilisation hebdomadaire de 17 alpha-hydroxyprogestérone intramusculaire.

Les situations « à risque » de prématurité chez des femmes sans antécédents obstétricaux : grossesse gémellaire, malformation utérine, exposition in utero au Distilbène®, antécédent de conisation..., n'ont fait l'objet d'aucune évaluation à ce jour et ne devraient pas être considérées comme des indications d'utilisation préventive de la progestérone.

Ce traitement devrait faire partie d'une stratégie de prévention des récidives d'accouchement prématuré (ou de fausse couche tardive) dans laquelle le cerclage préventif du col utérin et le traitement précoce d'une vaginose bactérienne peuvent également avoir leur place.

En l'absence de données rapportées dans les essais thérapeutiques, la survenue d'éventuels effets secondaires hépatiques devrait être systématiquement recherchée cliniquement et biologiquement au cours du traitement.

Il n'y a toujours aucun argument en faveur de l'utilisation de la progestérone, orale ou injectable, seule ou en association avec un tocolytique, en cas de menace d'accouchement prématuré installée. La majorité des accouchements prématurés survenant chez des femmes sans antécédent, la prescription préventive de progestérone devrait rester relativement peu fréquente en l'absence de dérive thérapeutique malheureusement fréquente.

Résumé

Pendant des années, la prescription de progestérone en cas de menace d'accouchement prématuré était habituelle, en dépit de l'absence de toute démonstration d'un bénéfice fœtal ou néonatal dans cette situation. La description d'une augmentation des risques de cholestase gravidique au cours de ce traitement a mis fin à cette prescription.

Récemment, plusieurs essais randomisés en double aveugle ont montré un intérêt de la progestérone en prévention du risque de récurrence de prématurité. Cette revue reprend les justifications physiopathologiques de l'utilisation de progestérone, discute les biais et limites des études anciennes et détaille les deux essais randomisés récents qui pourraient remettre l'utilisation de progestérone « à la mode ».

Les données de ces essais ne semblent convaincantes qu'avec l'utilisation préventive de 17 alpha-hydroxyprogestérone injectable débutée précocement au cours de la grossesse chez des femmes ayant des antécédents de prématurité. Cette prescription pourrait s'intégrer dans une stratégie préventive plus globale dans laquelle le cerclage cervical et le traitement préventif d'une vaginose bactérienne peuvent également avoir leur place. La recherche clinique et biologique d'effets secondaires hépatiques éventuels paraît souhaitable au cours de ce traitement.

En revanche, il n'existe toujours aucun argument pour utiliser la progestérone en cas de menace d'accouchement prématuré installé. La majorité des accouchements prématurés survenant chez des femmes sans antécédent de prématurité, l'utilisation préventive de progestérone devrait rester une situation assez peu fréquente.

Bibliographie

1. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1997; 26: 358-64.
2. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, Heid M, Lelaidier C, Rosenbaum A, Bernuau J, Erlinger S, Frydman R, Madelenat P. Effets de la progestérogène naturelle micronisée sur le foie au troisième trimestre de la grossesse. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25: 165-9.
3. Brenner WB, Hendricks CH. Effect of medroxyprogesterone acetate upon duration and characteristics of human gestation and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1094-8.
4. Carbonne B, Cabrol D, Clerget MS, Germain G. Nomegestrol acetate effects on spontaneous and sulprostone-induced uterine contraction in pregnant cynomolgus monkey monitored by telemetry. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 150-155.
5. Carbonne B, Dallot E, Haddad B, Ferré F, Cabrol D. Effects of progesterone on prostaglandin E2-induced changes in glycosaminoglycan production by human cervical fibroblasts in culture. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 661-664.
6. Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Survey* 2000; 55: 650-660.
7. Csapo AI. Progesterone block. *Am J Anat* 1956; 98: 273-91.
8. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB et al. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419-24.
9. Erny R, Pigne A, Prouvost M, et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 525-9.
10. Flynn CA, Helvig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity : a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999; 48: 885-92.
11. Frydman R, Lelaidier C, Baton C, Fernandez H, et al. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486) : A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 972-5.
12. Fuchs F, Stademann G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 172-6.
13. Garfield RE, Dannan MS, Daniel EE. Gap-junction formation in myometrium: Control by estrogens, progesterone, and prosta-glandins. *Am J Physiol* 1980; 238: C81-9.
14. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, et al. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265-274 .
15. Goldzieher J. Double-blind trial of a pro-gestin in habitual abortion. *JAMA* 1964; 188: 651-4.
16. Hartikainen-Sorri A-L, Kaupilla A, and Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxypro-gesterone caproate in the prevention of prema-turity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 692.
17. Hauth JC, Gilstrap LC, Brekken AL, et al. The effect of 17 alphahydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 187-90.
18. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 54-62.
19. Johnson JWC, Austin KL, Jones GS, et al. Efficacy of 17 alphahydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975; 292: 675-680.
20. Kaupilla A, Hartikainen-Sorri AL, Olli J, et al. Suppression of threatened premature labor by administration of cortisol and 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate : A comparison with ritodrine. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 404-8.
21. Keirse MJNC. Progestogen administra-tion in pregnancy may prevent preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 149-54.
22. Le Vine L. Habitual abortion. A control-led clinical study of pregestational therapy. *W J Surg* 1964; 72: 3036.
23. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al.

CARBONNE & ROSENBLATT

- Prevention of recurrent preterm delivey by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-85.
24. Mitchell B, Cruickshank B, McLain, and Challis JRG. Local modulation of progesterone production in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1237-1239.
25. MRC/RCOG working party on cervical cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicenter randomised trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516-23.
26. Noblot G, Audra P, Dargent D, et al. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 203-9.
27. Papiernik-Berkhauer E. Etude en double aveugle d'un médicament prevenant la survenue prématurée de l'accouchement chez les femmes 'à risque élevé' d'accouchement prématuré. In : Edition Schering, Série IV, fiche 3. 1970; 65-68.
28. Suvonnakote T. Prevention of pre-term labour with progesterone. *J Med Assoc Thailand* 1986; 69: 538-42.
29. Swyer GIM, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *Br Med J* 1953 i: 1073-77.
30. Yemini M, Borenstein R, Dreazen E, et al. Prevention of premature labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151: 574-577.