

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

L'utilisation de 17 alpha-hydroxyprogestérone caproate chez les patientes à haut risque d'accouchement prématuré avec un col court ne prolonge pas la grossesse et ne réduit pas les taux d'accouchements prématurés : un essai randomisé et contrôlé.

WINER N, BRETTELE F, SENAT MV *et al.* 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix : a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2015;212:485.e1-10.

La prématurité est la première cause de mortalité dans le premier mois de vie. Elle est associée à une morbidité importante, notamment sur le plan du développement neurologique. La lutte contre la prématurité reste à ce titre une priorité obstétrico-pédiatrique.

Plusieurs éléments diagnostiques permettent de prédire le risque d'accouchement prématuré (examen clinique, cervicométrie...). L'utilisation de la progestérone dans la prévention de la prématurité, en intravaginale ou en intramusculaire, reste sujette à polémique devant des résultats contradictoires publiés dans des études randomisées et *versus* placebo [1, 2].

Cette étude est le premier essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé évaluant l'intérêt de l'administration intramusculaire de 17 alpha-hydroxyprogestérone caproate (17OHP-C) dans la prolongation de la grossesse chez une population de femmes à risque d'accouchement prématuré.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et randomisée, menée en ouvert dans 11 CHU français.

Les patientes incluses étaient des patientes asymptomatiques présentant une grossesse singleton considérée comme à haut risque d'accouchement prématuré devant un antécédent d'accouchement prématuré, de chirurgie cervicale, de malformation utérine ou d'exposition anténatale au DES (Distilbène). Chez ces patientes était instaurée une surveillance échographique de cervicométrie tous les 15 jours à partir de 16 SA (semaines d'aménorrhée). Une inclusion leur était proposée, après obtention d'un consentement écrit, si leur col mesurait moins de 25 mm entre 20 et 31 SA.

Étaient exclues les patientes présentant une dilatation cervicale supérieure à 3 cm, une rupture prématurée des membranes, une chorioamniotite, un placenta praevia, une grossesse gémellaire, un retard de croissance intra-utérin, des malformations fœtales ou des anomalies chromosomiques, une pathologie maternelle ou fœtale requérant de la prog-

estérone, ainsi que les patientes sous anticonvulsivants ou participant déjà à une autre étude.

Le protocole de l'étude avait reçu l'agrément du Comité d'éthique de l'hôpital de Poissy/Saint-Germain-en-Laye. La randomisation se faisait en 1:1 pour les patientes, soit pour le groupe 17OHP-C, soit pour le groupe contrôle sans traitement. La progestérone utilisée était de la progestérone retard. Si des patientes du groupe 17OHP-C étaient hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré, elles étaient tocolysées et poursuivaient leur traitement par 17OHP-C.

Le critère de jugement principal était, dans chaque groupe, l'intervalle de temps écoulé entre la randomisation et l'accouchement. Les critères de jugement secondaires étaient tout d'abord obstétricaux (taux d'accouchements prématurés avant 37 SA, 34 SA et 32 SA et nombre de réadmissions pour menace d'accouchement prématuré), néonataux ensuite (poids de naissance, taux de transfert dans une unité de soins intensifs néonataux, de détresse respiratoire, de dysplasie bronchopulmonaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, de leucomalacie périventriculaire), et enfin thérapeutiques, et ils concernaient tous les effets indésirables du traitement, qu'ils soient maternels ou fœtaux.

L'hypothèse statistique de départ avait montré qu'un échantillon de 240 femmes (120 dans chaque groupe) devait être suffisant pour démontrer une prolongation de la grossesse de 14 jours dans le groupe 17OHP-C, avec une puissance d'au moins 90 % et un risque alpha de 5 %. L'analyse a été menée en intention de traiter. Une analyse intermédiaire des résultats avait été programmée avec deux objectifs : permettre soit de stopper précocement l'étude si ses résultats étaient futiles, soit de réajuster la taille de l'échantillon nécessaire afin de montrer un bénéfice significatif de la 17OHP-C dans la prolongation des grossesses à haut risque d'accouchement prématuré.

Résultats

L'étude a été menée dans 11 CHU entre août 2006 et décembre 2009. Les caractéristiques cliniques des patientes ne différaient pas entre les deux groupes.

L'analyse intermédiaire a été menée après inclusion de 105 patientes (51 dans le groupe 17OHP-C et 54 dans le groupe contrôle). Pour arriver à la puissance initialement prévue de 90 %, 264 patientes supplémentaires (au lieu des 135 initialement prévues, soit 369 patientes au total) auraient dû être incluses dans l'analyse. Au vu des résultats non significatifs des études parallèles menées avec la

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

17OHP-C (chez les jumeaux et chez les singletons après tocolyse [3, 4]), les investigateurs ont décidé de stopper l'étude pour futilité.

>>> Concernant le critère de jugement principal, l'analyse intermédiaire a montré qu'il n'existait aucune différence significative entre le groupe 17OHP-C et le groupe contrôle en termes d'intervalle de temps jusqu'à l'accouchement (77 [54-103] et 74 [52-99] jours, IC [-9; +17]) ni en termes de taux d'accouchements prématurés avant 37 SA (45 % *versus* 44 % ; $p > 0,99$), avant 34 SA (24 % *versus* 30 % ; $p = 0,5$) et avant 32 SA (14 % *versus* 20 % ; $p = 0,44$). Deux analyses en sous-groupes ont aussi été menées *post hoc* – en fonction de l'âge gestationnel et de la cervicométrie à l'inclusion – qui n'ont pas retrouvé de différence significative non plus entre les deux groupes en termes d'intervalle de temps entre la randomisation et la date d'accouchement.

>>> Concernant les critères secondaires de jugement, les poids de naissance médians, les taux d'admission dans les unités de soins intensifs, de syndromes de détresse respiratoire, de dysplasie bronchopulmonaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, de leucomalacie périventriculaire, de décès néonatal, ou d'effets indésirables maternels ou fœtaux, ne différaient pas entre le groupe 17OHP-C et le groupe contrôle.

Discussion

Les résultats de cette étude multicentrique et randomisée ne sont pas en faveur de l'utilisation de la 17OHP-C dans la prévention de la prématurité chez des patientes à risque d'accouchement prématuré (avec un col court à la cervicométrie et des facteurs de risque d'accouchement prématuré) et sont en accord avec ceux d'autres études menées sur des patientes enceintes de grossesses multiples [5, 6]. Ils s'opposent cependant à ceux de Meis *et al.* [1] qui, dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, avaient montré que des injections hebdomadaires de 17OHP-C réduiraient le risque de récurrence d'accouchement prématuré chez des patientes ayant des antécédents d'accouchement prématuré. Pour autant, la population étudiée ici diffère de celle de Meis, laquelle n'était limitée qu'aux patientes avec antécédent de prématurité, sans mesure de longueur cervicale.

>>> Cette étude possède des points forts : le fait d'avoir réellement sélectionné une population à risque d'accouchement prématuré puisque 44,7 % des patientes incluses ont accouché avant 37 SA, le fait d'avoir utilisé une plus forte dose de 17OHP-C (500 mg *versus* 250 mg dans les autres études) permettant une réelle étude de son effet sur la prolongation de ces grossesses à haut risque.

>>> Cependant, elle possède aussi des limitations : le fait que, pour des raisons éthiques, elle n'ait pas pu être menée *versus* placebo (polémique sur l'innocuité de l'huile de castor utilisée comme placebo) ainsi que le fait qu'elle ait été menée en ouvert, ce qui pouvait générer un biais. Le taux de cerclages important avant la randomisation (38 % et 45 % respectivement dans les groupes contrôle et 17OHP-C) constitue également un facteur de confusion sur l'interprétation des résultats. Enfin, la question de la voie d'administration de la progestérone (intramusculaire *versus* intravaginale) demeure, mais il n'existe pas d'étude à ce jour comparant la progestérone vaginale à un placebo chez des patientes à haut risque de prématurité.

Conclusion

L'administration de 17OHP-C n'a pas montré son efficacité dans la réduction du taux d'accouchements prématurés chez des patientes à haut risque (avec un col court et des facteurs de risque supplémentaires comme des antécédents de prématurité, des anomalies utérines ou une exposition *in utero* au DES). L'essai a été arrêté après analyse intermédiaire montrant l'absence de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe 17OHP-C.

Bibliographie

1. MEIS PJ, KLEBANOFF M, THOM E *et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 2003;348:2379-2385.
2. GROBMAN WA, THOM EA, SPONG CY *et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30mm. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;207:390.e1-8
3. ROZENBERG P, CHAUVEAUD A, DERUELLE P *et al.* Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;206:206.e1-9.
4. SENAT MV, PORCHER R, WINER N *et al.* Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2013;208:194.e1-8.
5. ROUSE DJ, CARITIS SN, PEACEMAN AM *et al.* A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*, 2007;357:454-461.
6. CARITIS SN, ROUSE DJ, PEACEMAN AM *et al.* Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2009;113:285-292.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

T. ARIAS

Service de Gynécologie-obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.