

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Progestérone, accouchement prématuré et morbidité néonatale

AWWAD J, USTA IM, GHAZEERI G *et al.*, Department of Obstetrics and Gynecology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon. A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): evidence for reduced neonatal morbidity. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, August 2014.

L'objectif de l'étude est de déterminer si la 17 α -hydroxyprogesterone caproate (17OHPC) prévient l'accouchement prématuré et réduit la morbidité néonatale des grossesses gémeillaires.

Méthodes et matériels

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en double aveugle menée de 2006 à 2011. Il s'agit d'une étude en intention de traiter. 288 patientes sont inclus : 194 patientes reçoivent 250 mg de 17OHPC par semaine en intramusculaire contre 94 une injection placebo entre 16-20 SA et 36 SA. Les grossesses cerclées, les fœtus porteurs d'anomalies, les patientes hypertendues, diabétiques, asthmatiques, avec des antécédents thromboemboliques, hépatiques ou rénaux ont été exclus.

Le critère principal est le taux de grossesse après 37 SA, et les critères secondaires incluent le poids de naissance et différents paramètres de morbidité néonatale.

Résultats

On retrouve le même taux d'effets indésirables, d'utilisation de tocolytique et d'utilisation de corticoïde dans les deux groupes.

Il n'y a pas de différence significative sur l'âge moyen d'accouchement ou sur le taux d'accouchement avant 37 SA, 32 SA et 28 SA entre les deux groupes. Il y a cependant une tendance à la diminution du taux d'accouchement avant 32 SA avec la progestérone (9,3 % vs 16 % ; IC 0,3-1,1 ; p = 0,09). Le poids de naissance moyen est plus élevé avec la 17OHPC (2 280 vs 214 ; p = 0,01) et la proportion de petit poids (< 1 500 g) est significativement inférieure dans le groupe 17OHPC (7,6 % vs 14,3 % ; IC 0,3-0,9 ; p = 0,01). Le traitement par progestérone réduit la morbidité néonatale (19,1 % vs 30,9 %) notamment sur la détresse respiratoire (14,4 % vs 23,4 % ; IC 0,31-0,98 ; p = 0,04), la rétinopathie (1,1 % vs 4,6 % ; IC 0,05-0,96 ; p = 0,04) et le sepsis (3,4 % vs 12,8 % ; IC 0,10-0,57).

Commentaires

De nombreuses études ont montré des résultats similaires. Il n'y a pas de renseignement sur la longueur cervicale qui

pourrait être un critère supplémentaire pour interpréter les résultats.

Le dosage de progestérone reste incertain. On donne 250 mg aux singletons ; peut-être n'est-il pas suffisant pour une grossesse gémeillaire, même si certaines études n'ont pas montré de corrélation entre la concentration plasmatique et le terme d'accouchement.

La progestérone reste efficace pour les singletons présentant un col court. Il semblerait que la longueur cervicale ne soit pas le seul facteur de risque de prématurité pour les grossesses gémeillaires et que d'autres mécanismes entre en jeu (surface placentaire, protéines kinases...).

L'injection intramusculaire de 17OHPC ne prolonge pas les grossesses gémeillaires ; cependant, il réduit les paramètres de morbidité néonatale et augmente le poids de naissance.

Accouchement prématuré et longueur du col

ORZECZOWSKI KM, BOELIG R, NICHOLAS SS *et al.* Is Universal Cervical Length Screening Indicated in Women with Prior Term Birth? *Am J Obstet Gynecol*, August 2014.

L'objectif de l'étude est de déterminer si la mesure de la longueur cervicale par échographie endovaginale a un intérêt chez les patientes ayant accouché prématurément.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, menée de janvier 2012 à juin 2013, chez des patientes entre 18 SA (semaines d'aménorrhée) et 23 SA + 6 jours. Le critère principal est l'incidence d'une longueur cervicale \leq 20 mm et le taux d'accouchement prématuré avant 37 SA, 34 SA et 32 SA chez les femmes avec un antécédent d'accouchement prématuré *versus* les nullipares. Les grossesses multiples, cerclées, les fœtus porteurs d'anomalies et les morts *in utero* sont exclus.

Les patientes ayant un col \leq 25 mm avant 24 SA reçoivent de la progestérone vaginale ; les femmes présentant un col \geq 25 mm n'ont pas de traitement particulier.

Résultats

1 551 femmes ont eu une échographie endovaginale, 756 (48,7 %) avec un antécédent d'accouchement prématuré et 795 (51,3 %) nullipares. On constate chez les femmes avec un antécédent d'accouchement prématuré une incidence plus élevée de longueur cervicale \leq 15 mm (0,3 vs 0,8 % ; OR 0,17 [0,03-0,95]).

Il n'apparaît pas de différence significative entre les deux groupes sur l'incidence d'une longueur cervicale ≤ 20 mm (0,8 vs 1,4 % ; OR 0,35 [0,12-1,03]) et sur le taux d'accouchement prématuré avant 37 SA, 34 SA ou 32 SA.

Le taux d'accouchement avant 37 SA est de 3,2 % chez les femmes ayant un antécédent et 5 % chez la nullipare. Par ailleurs, le taux d'accouchement avant 37 SA, 34 SA ou 32 SA a tendance (résultat non significatif) à être moins important chez les femmes avec un antécédent et un col ≤ 20 mm par rapport aux nullipares.

Commentaires

D'autres études plus puissantes seraient nécessaires pour confirmer le fait qu'on retrouve plus de col court chez la nullipare. Dans cette étude, seulement 1,1 % des patientes présentent un col ≤ 20 mm contre 1,7-2,6 % dans d'autres études.

Plusieurs étiologies semblent intervenir dans l'accouchement prématuré. Le taux d'accouchements avant 37 SA est inférieur à d'autres études (4,1 % vs 6,5 %) ; cela peut s'expliquer par le manque de puissance de l'étude.

Différentes études montrent l'intérêt de la mesure de la longueur cervicale dans la détection du risque de l'accouchement prématuré ; cependant, dans cette étude, le taux de col court est moins important que prévu. Ainsi, d'autres études seraient nécessaires pour savoir si les femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré nécessitent une échographie endovaginale. On ne retrouve pas plus de col court ou d'accouchements prématurés chez les patientes ayant un antécédent de prématurité.

Débat sur le dépistage systématique d'une dysthyroïdie pendant la grossesse

CASEY B *et al.* Thyroid screening in pregnancy debate. *AJOG*, August 2014.

Est-ce que le dépistage d'une dysthyroïdie pendant la grossesse doit être systématique ou ne doit être réalisé que si la patiente présente des facteurs de risque ou des symptômes ? Cette question est constamment remise sur le tapis depuis 1999 après la publication de deux études observationnelles qui retrouvaient une augmentation du trouble du développement neurologique lors de dysthyroïdie maternelle mais aussi un risque accru de MFIU, d'accouchement prématuré et d'HRP.

Le débat a été rouvert lors de la 33^e rencontre de la *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM).

Pour le dépistage systématique d'une dysthyroïdie

Il y a d'un côté, selon les recommandations de *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, les patientes qui justifient d'un dépistage, et cela implique toutes les patientes de plus de 30 ans présentant des symptômes d'hypothyroïdie, patientes ayant des antécédents familiaux de dysthyroïdie ou de maladie auto-immune, une infertilité, un antécédent de fausse couche, d'accouchement prématuré, de maladie auto-immune, un goitre ou un nodule thyroïdien. Toutefois, les symptômes de grossesse peuvent masquer ceux d'hypothyroïdie.

Ainsi, il est estimé que 30 à 80 % des hypothyroïdies ne sont pas diagnostiquées. Nous pouvons en conclure que les moyens de diagnostic clinique ne sont pas suffisants et que les recommandations ne sont pas adaptées.

La dysthyroïdie est la deuxième cause de pathologie endocrinienne chez les femmes en âge de procréer. Si un traitement peut améliorer le pronostic néonatal, alors le dépistage systématique est justifié. Pourtant, il n'existe pas d'étude randomisée sur le sujet du bénéfice d'un dépistage systématique en dehors d'étude sur le coût/bénéfice de ce type de dépistage, comme l'étude de Thung *et al.* qui montre un gain de 8,3 million de dollars pour 100 000 patientes dépistées en partant du postulat que l'on peut réduire de 2/3 les enfants à naître avec un $QI < 85$. Dosiou *et al.* retrouvent les mêmes résultats.

Toutefois, la question la plus importante reste la suivante : est-ce que le traitement d'une hypothyroïdie, même infraclinique, améliore le pronostic périnatal. La question ne se pose pas chez les patientes qui ont une hypothyroïdie avérée et traitée. Tout le problème est dans l'interprétation des données contradictoires sur le bénéfice fœtal à substituer la mère.

Par ailleurs, la plus large étude contrôlée sur le dépistage anténatal démontre que la substitution par thyroxine chez les patientes avec une TSH élevée isolée ou des T4 bas isolés ne retrouve pas d'impact sur le développement cognitif des enfants à 3 ans. Même si cette étude semble être un argument contre le dépistage systématique, il est toutefois important de noter que la substitution par thyroxine dans le groupe contrôle ne s'est fait qu'après 14 SA, ce qui est au-delà de la période de développement neurologique.

Contre le dépistage systématique d'une dysthyroïdie

La prévalence de dysthyroïdie est estimée entre 1 et 3 % et historiquement considéré par la *US Preventive Services Task Force* comme une pathologie pas assez fréquente pour

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

justifier un dépistage systématique. Mais, récemment, le seuil du taux de TSH a été reconsidéré (TDH > 2,5 mU/L). Ainsi, le taux d'hypothyroïdie pendant la grossesse a accru, ce qui augmente probablement de façon excessive la prévalence d'hypothyroïdie.

En effet, l'étude mettant en exergue cette problématique est le *Controlled Antenatal Thyroid Screening Study*. Sur 22 000 patientes enceintes présentant soit une TSH élevée isolée, soit une T4 basse isolée, 390 des enfants de femmes traitées pendant la grossesse pour une des anomalies biologiques citées ci-dessus ont été comparés à 404 enfants de femmes non traitées pour les mêmes anomalies biologiques. Le traitement de substitution en anténatal n'a pas montré de différence de QI à 3 ans ni une diminution du nombre d'enfants présentant un QI < 85. Les auteurs de cette large étude ont conclu que le dépistage systématique d'hypothyroïdie en anténatal n'améliore pas les fonctions cognitives des enfants.

En attendant l'étude en cours par l'*Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development's Maternal-Fetal Medicine Units Network*, les auteurs du congrès SMFM ont conclu avec les données actuelles que le dépistage d'une dysthyroïdie infraclinique pendant la grossesse ne doit pas être systématique.

Impact intra-utérin du tabac sur la longueur des télomères du fœtus

SALIHU HM *et al.* Impact of intrauterine Tobacco Exposure Fetal Telomere Length. *AJOG*, August 2014.

Un lien de cause à effet a été clairement mis en évidence entre la consommation de tabac et de nombreuses pathologies gravidiques. De nombreuses études ont démontré la corrélation entre la longueur des télomères et le vieillissement cellulaire et, par conséquent, l'apparition de pathologies cardiovasculaires, de cancers, de la maladie d'Alzheimer et une mort précoce. L'accélération du raccourcissement des télomères peut être liée à des facteurs environnementaux comme le tabac. L'impact du tabac est très précoce et aurait des conséquences dès l'enfance. Toutefois, il n'a pas encore été évalué l'impact du tabac en anténatal sur les télomères du fœtus. C'est ce que cette étude tente d'effectuer.

Les patientes ont été incluses dans l'étude, de juillet 2011 à septembre 2012, à l'entrée en salle dans un hôpital universitaire de Floride aux États-Unis. La majorité des patientes étaient issues d'un niveau socio-économique bas. 15 % des patientes fumaient activement pendant la grossesse.

Un questionnaire était rempli, un test salivaire maternel a été réalisé pour confirmer l'exposition au tabac et classer la patiente en trois catégories : fumeuse active, fumeuse passive, non fumeuse. On a collecté du sang fœtal à la naissance via le cordon ombilical. L'ADN fœtal a été isolé pour l'analyse de la longueur des télomères à partir d'une technique de quantification par PCR. Les auteurs ont comparé la longueur des télomères chez les patientes dans les trois catégories : fumeuses actives, fumeuses passives et non fumeuses.

86 patientes ont été incluses pour cette étude : 35 % de fumeuses actives, 36 % de fumeuses passives, 29 % de non fumeuses. La population dans cette étude était très largement défavorisée avec 69,8 % assurées par Medicaid, 15,1 % sans couverture sociale. 67,4 % des patientes étaient non mariées et 55,8 % Noires ou Hispaniques. Il y a une corrélation significative entre l'exposition au tabac et le raccourcissement des télomères fœtaux. Cette corrélation est dose-dépendante : c'est-à-dire que plus on fume pendant la grossesse, plus la longueur des télomères fœtaux est moindre. La différence de longueur des télomères est significative entre les trois groupes étudiés, et est d'autant plus importante entre les fumeuses actives et les non fumeuses.

À partir de statistiques solides, on retrouve dans cette étude une relation significative entre l'exposition au tabac en anténatal et le raccourcissement des télomères fœtaux. Mais nous pouvons dire que fumer pendant la grossesse a un impact certain sur la santé de l'enfant car nous ne savons pas si le raccourcissement des télomères fœtaux est impliqué dans l'état de santé dans l'enfance, l'adolescence et la vie adulte. De plus, cette étude est de faible échantillon, elle ne prend pas en compte la complexité de la transmission génétique de la longueur des télomères.

Ces résultats sont les premiers qui mettent en évidence une corrélation entre l'exposition au tabac pendant la grossesse et le raccourcissement de la longueur des télomères des cellules fœtales.

Ces résultats suggèrent la possibilité qu'il ait une programmation précoce de l'accélération du vieillissement des cellules due à l'exposition au tabac. Les implications au long terme du vieillissement potentiel des cellules fœtales à l'exposition au tabac sont immenses. Elles justifieraient de mettre en place des moyens plus engagés pour l'arrêt du tabac pendant la grossesse.

M. GUIRAUD, F. JOINEAU
Service Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.