

Peut-on prévenir un accouchement prématuré?

Ema Ferreira

Titre de l'article : Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003;348:2379-85.

Auteurs : Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et coll.

Commanditaires : Soutien financier par l'entremise de plusieurs bourses du National Institute of Child Health and Human Development.

Cadre de l'étude : Dix-neuf centres universitaires américains. Chaque centre a approuvé le protocole et le formulaire de consentement indépendamment.

Devis : Étude randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo dans un ratio 2 pour 1.

Objectif de l'étude : Comparer l'efficacité du caproate de 17-alpha-hydroxyprogestérone (17-P) au placebo dans la prévention d'un accouchement prématuré chez un groupe de femmes ayant eu un accouchement avant terme dans le passé.

Patientes : Femmes enceintes de 15 à 20 semaines et 3 jours avec un antécédent d'accouchement avant terme (entre 20 et 36 semaines). Les exclusions à l'enrôlement étaient les suivantes : grossesse multiple, cerclage cervical présent ou planifié, traitement à l'héparine ou à la progestérone en cours ou accouchement prévu dans un autre centre.

Interventions :

Les patientes admissibles à l'étude recevaient un des traitements suivants : 250 mg de 17-P ou placebo (huile de ricin) dans des seringues identiques une fois par semaine.

L'étude a débuté en août 1998 mais a été arrêtée en février 1999 puisque la FDA a ordonné à la compagnie de retirer tous ses médicaments (incluant le 17-P) en raison d'un contrôle de la qualité discutable. Cent cinquante femmes avaient été recrutées à ce moment-là mais les données n'avaient pas été analysées. L'étude a été recommencée avec le médicament et le placebo fournis par une autre compagnie (Eminent Services); les données recueillies

auparavant n'ont pas été incluses dans l'analyse finale.

Points évalués :

La principale question en jeu était la présence d'un accouchement avant terme, c'est-à-dire un accouchement à moins de 37 semaines (259 jours) à partir du premier jour des dernières menstruations et incluant les résultats d'une échographie entre 14 et 20 semaines et 3 jours.

Résultats :

Un total de 463 femmes (310 17-P et 153 placebo) ont été recrutées entre septembre 1999 et février 2002. Les données démographiques des deux groupes étaient similaires à la randomisation sauf pour le nombre d'accouchements avant terme. Les femmes dans le groupe placebo avaient eu, en moyenne, plus d'accouchements avant terme (1,6 vs 1,4, $p = 0,007$).

Conclusion :

La fréquence d'accouchements avant 37 semaines était de 36,3 % dans le groupe 17-P et de 54,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Puisqu'il y avait une différence à la base dans le nombre d'accouchements avant terme entre les deux groupes, une analyse d'ajustement a été effectuée. Le risque relatif d'un accouchement avant terme dans le groupe 17-P en comparaison au groupe placebo restait de 0,7 (IC 95 %, 0,57-0,85). Une réduction de la mortalité néonatale a été observée mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

**Ema Ferreira, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.,
est pharmacienne à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal.**

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patientes ont-elles été assignées de façon aléatoire par groupe de traitement?	Oui. La séquence d'assignation a été préparée par un groupe indépendant. La méthode de l'urne avec stratification par centre a été utilisée.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude? Le suivi des patientes a-t-il été complété?	Les données finales étaient disponibles pour 99,1 % des patientes (4 patientes perdues au suivi).
Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe auquel elles étaient assignées de façon aléatoire (intention de traiter)?	Oui. L'analyse statistique a été effectuée selon le principe de l'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été effectués à l'insu des patientes, des médecins et du personnel impliqué?	Les seringues utilisées étaient identiques pour le placebo et le 17-P. La pharmacie préparait les seringues pour les chercheurs.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Non. Les femmes dans le groupe placebo avaient eu plus d'accouchements prématurés dans le passé (1,6 vs 1,4, $p = 0,007$). Toutefois, une analyse d'ajustement a été effectuée et le risque relatif demeurait de 0,7 (0,57-0,85) malgré cette différence au départ.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Rien n'indique que les groupes ont été traités différemment.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Dans le groupe placebo, le taux d'accouchements prématurés était de 54,9 % tandis que, dans le groupe 17-P, il était de 36,3 %. Selon ces résultats, seulement 5 à 6 femmes (IC95 %, 3,6-11,1) ont besoin d'être traitées pour prévenir un accouchement avant terme.
--	--

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patientes?	Dans cette étude américaine, 60 % des femmes étaient de race noire, ce qui peut ne pas représenter notre population québécoise. Toutefois, les résultats indiquent que le taux d'accouchements prématurés était similaire chez les femmes de race noire et les autres. Les autres données démographiques semblent indiquer que les résultats peuvent être extrapolés à nos patientes.
Est-ce que toutes les variables cliniquement importantes ont été étudiées?	La prévention d'un accouchement prématuré a pour but de prévenir la mortalité infantile. Cette dernière était plus faible dans le groupe 17-P mais pas de façon statistiquement significative. Le nombre de bébés pesant plus de 2 500 g était plus grand dans le groupe 17-P.
Est-ce que les avantages surpassent les risques et les coûts?	Lorsqu'on administre des médicaments à une femme enceinte, le risque pour le bébé est toujours une considération importante. Dans cette étude, il y a eu 9 malformations (2 %) mais aucune association au médicament n'a pu être établie. L'inquiétude principale avec des agents comme le 17-P est l'apparition de malformations au niveau des organes génitaux; aucune malformation de ce type n'a été constatée. Le 17-P n'est pas offert sur le marché canadien à l'heure actuelle.

Résultats principaux

Résultat	Groupe 17-P (%)	Groupe placebo (%)	Risque relatif (IC 95 %)	RAR	NPT
Accouchements avant 37 semaines	36,3	54,9	0,66 (0,54-0,81)	18,6	5-6
Mortalité infantile	2	1,3	1,5 (0,31-7,34)	—	—
Bébés de moins de 2 500 g	27,2	41,1	0,66 (0,51-0,87)	13,9	7

RAR : réduction absolue du risque, NPT : nombre de patientes à traiter, IC : intervalle de confiance

Discussion

Un accouchement prématuré est la cause principale de mortalité infantile dans le monde industrialisé. Le taux de travail prématuré aux États-Unis est passé de 9 % à 12 % au cours des deux dernières décennies¹. Malgré tous les traitements incluant la tocolyse, les antibiotiques et la prévention, aucun n'a réussi à diminuer de façon efficace et reproductible l'incidence des accouchements prématurés.

Des études ont été publiées depuis les années 60 sur les agents progestatifs et les accouchements prématurés. Un traitement prophylactique avec la progestérone s'est avéré prometteur dans quelques petites études²⁻⁵. Toutefois, ce ne sont pas toutes les études qui ont eu des résultats positifs, et une méta-analyse n'a démontré aucune efficacité dans la prévention d'accouchements avant terme ou de récurrence d'avortements spontanés⁶⁻⁸. Une autre méta-analyse se limitant aux études utilisant le 17-P a démontré une réduction significative du taux d'accouchements prématurés⁹. Cette méta-analyse a orienté la décision de choisir le 17-P pour cette étude. Le mécanisme d'action des dérivés de la progestérone n'est pas élucidé, mais l'action de blocage des récepteurs de l'ocytocine et une relaxation du muscle lisse utérin peuvent, en partie, expliquer la diminution des accouchements avant terme.

Cette étude avait un bon devis avec une excellente observance au traitement (91,5 %). L'impact d'une étude comme celle-ci sur la pratique clinique pourra être important puisque aucune solution au problème de récurrence d'accouchements prématurés n'a été découverte jusqu'à maintenant.

L'objectif ultime d'une étude comme celle-ci est de réduire la mortalité néonatale. Cette étude a démontré une réduction non significative (risque relatif : 0,44, $p = 0,08$) de la mortalité néonatale. Toutefois, cette étude n'avait probablement pas assez de puissance pour démontrer une différence à cet égard puisque la variable principale était le taux d'accouchements prématurés. Le 17-P n'est pas offert sur le marché canadien à l'heure actuelle. Il existe un produit contenant de la progestérone injectable (50 mg/mL); avant de pouvoir extrapoler les résultats à ce produit, des études seront nécessaires.

Les femmes dans cette étude étaient à haut risque d'accouchement prématuré compte tenu de leurs antécédents. En fait, malgré le traitement avec le 17-P, 36,3 % des femmes ont accouché prématurément. Il est possible que les résultats ne puissent pas être extrapolés à des femmes présentant un risque moindre. Il est à noter également que les grossesses multiples étaient exclues.

Le choix du placebo est intéressant dans cette étude. Les auteurs ont choisi l'huile de ricin, un stimulant utérin, en guise de placebo. Il est impossible de dire si une petite quantité d'huile de ricin par semaine aurait eu un effet sur les résultats de l'étude.

L'utilisation des dérivés de la progestérone constitue un pas dans la bonne direction pour diminuer la récurrence d'accouchements prématurés. Malgré un traitement avec le 17-P, l'incidence d'accouchements prématurés reste élevée et il existe un besoin pressant d'identifier les causes de ce problème ainsi que des solutions pour le prévenir.

Pour toute correspondance :

Ema Ferreira

Département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Courriel : ema.ferreira@umontreal.ca

Références

1. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et coll. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
2. LeVine L. Habitual abortion: a controlled clinical study of progestational therapy. *West J Surg Obstet Gynecol* 1964;72:3036.
3. Papiernick E. Double blind study of an agent to prevent pre-term delivery among women at increased risk. *Scherring ed. Serie 4*, 1970:65-8.
4. Johnson JWC, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17a-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975;293:675-80.
5. Yemini M, Borenstein R, Drazan E et coll. Prevention of premature labor by 17a-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:574-7.
6. Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17a-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:692-5.
7. Hauth JC, Gilstrap LC III, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17a-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:187-90.
8. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomised control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:265-74.
9. Keirse MJNC. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149-54.