

## Revue d'utilisation rétrospective de la progestérone en prévention du travail préterme pour les femmes enceintes

*Ema Ferreira, Tanya Sastre, Manon Gillet, Ann-Edwige Noel, Jean-François Bussièrès*

### Résumé

**Introduction** : Au Canada et au Québec, l'incidence de prématurité était de 8,2 % en 2004 et de 7,4 % en 2007. Nous nous sommes intéressés à la conformité de l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme.

**Méthodologie** : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive. L'objectif principal est d'évaluer la conformité de l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme aux lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. L'objectif secondaire est de décrire cette utilisation. L'étude a été réalisée au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes ayant reçu au moins une dose de progestérone en prévention du travail préterme.

**Résultats** : Au total, 78 patientes ont reçu au moins une dose de progestérone en prévention du travail préterme du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 30 août 2008. Nous observons une conformité de 79 % pour l'indication, de 51 % pour la dose et de 36 % pour le moment de l'instauration du traitement à la progestérone en prévention du travail préterme. La non-conformité relative à la dose s'explique par un recours systématique à la dose de 200 mg en tout temps. La non-conformité relative au moment de l'instauration du traitement s'explique par différents facteurs, notamment le délai pour établir un diagnostic précis.

**Conclusion** : L'utilisation de la progestérone dans le but de prévenir le travail préterme est de plus en plus reconnue. D'ailleurs, les directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada y ont grandement contribué. Toutefois, d'autres études seraient nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de la progestérone selon la voie d'administration choisie.

**Mots clés** : travail préterme; progestérone; col utérin court; menace de travail préterme

### Introduction

L'Organisation mondiale de la santé définit la prématurité comme toute naissance ayant lieu avant 37 semaines d'aménorrhée. Il existe de nombreuses causes de

prématurité, notamment le travail préterme spontané (40-50 %), la rupture prématurée des membranes (20-30 %) et des interventions maternofoetales (20-30 %) liées à des problèmes de santé de la mère ou de l'enfant à naître<sup>1</sup>.

De nombreux facteurs peuvent contribuer au travail préterme, notamment les infections, les hémorragies ou la surdistension utérine. De plus, on reconnaît quelques facteurs de risque pouvant prédire la survenue de travail préterme, particulièrement un épisode antérieur de travail préterme et un col utérin court<sup>1,2</sup>. Le travail préterme augmente les risques de morbidité et de mortalité en plus d'avoir des conséquences sur la qualité de vie de la mère et de l'enfant et sur les coûts de la santé<sup>3</sup>. L'incidence de prématurité varie de 5 à 10 % dans les pays développés<sup>4</sup>. Au Canada et au Québec, l'incidence de prématurité était de 8,2 % en 2004 et de 7,4 % en 2007<sup>5,6</sup>.

Les stratégies préventives, comme le repos, l'administration d'antibiotiques et le cerclage du col utérin ont donné des résultats variables avec peu d'effet sur la prolongation de la grossesse<sup>7</sup>.

Des essais cliniques ont démontré que la progestérone utilisée pour la prévention du travail préterme est efficace pour réduire le risque de naissances prématurées et le faible poids à la naissance parmi les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré ou dont le col de l'utérus est court<sup>2,7-10</sup>. Les voies intramusculaire, orale et intravaginale ont été utilisées dans les essais cliniques.

---

*Ema Ferreira, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D, FCSHP, est pharmacienne au CHU Sainte-Justine et professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal*

*Tanya Sastre, B.Pharm., est pharmacienne chez Accès Pharma; elle était étudiante en pharmacie à l'Université de Montréal au moment de la réalisation de l'étude*

*Manon Gillet, étudiante en pharmacie, Université de Liège et assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine*

*Ann-Edwige Noel, MD, FRCSC, gynécologue-obstétricienne à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont; elle était résidente en obstétrique-gynécologie à l'Université de Montréal au moment de l'étude*

*Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal*

La progestérone est une hormone qui inhibe la contractilité utérine et joue un rôle clé dans la quiescence utérine et la poursuite de la grossesse. De plus, la progestérone naturelle utilisée durant la grossesse n'a pas montré d'effet défavorable sur le développement du fœtus ou sur le risque d'anomalies congénitales<sup>11</sup>. Des effets indésirables, tels que céphalées (4 %), fatigue ou somnolence (2 %), troubles gastro-intestinaux (p. ex. douleurs abdominales (12 %), nausées (8 %), constipation (2 %)), troubles génito-urinaires, irritabilité, sensibilité accrue des seins ont notamment été rapportés avec son utilisation. De l'irritation vaginale, de l'urticaire et de l'œdème périphérique ont également été rapportés avec son utilisation intravaginale<sup>12</sup>.

En 2008, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a publié des recommandations sur l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme pour les femmes présentant des antécédents de travail préterme ou un col utérin court<sup>13</sup>. La SOGC souligne premièrement que 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. De plus, les femmes dont le col utérin est court devraient être avisées que les résultats démontrant les avantages du recours à la progestérone pour la prévention du travail préterme proviennent d'un seul essai à répartition aléatoire comparatif d'envergure. Le fait d'avoir déjà connu un travail préterme spontané ou la présence d'un col utérin court (< 15 mm entre la 22<sup>e</sup> et la 26<sup>e</sup> semaine de gestation) décelée par échographie transvaginale sont des indications pour un traitement prophylactique à la progestérone. Ce traitement devrait débuter après la 20<sup>e</sup> semaine de gestation et prendre fin lorsque le risque de prématurité est faible. En fonction des données issues des essais à répartition aléatoire comparatifs 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 : a) pour la prévention du travail préterme chez les femmes qui présentent des antécédents de travail préterme : 17-alpha-hydroxyprogestérone à raison de 250 mg IM par semaine ou progestérone à raison de 100 mg par jour, par voie vaginale. Pour la prévention du travail préterme chez les femmes pour lesquelles le caractère « court » du col utérin (15 mm) a été décelé par échographie transvaginale entre la 22<sup>e</sup> et la 26<sup>e</sup> semaine de gestation : progestérone à raison de 200 mg par jour, par voie vaginale<sup>13</sup>.

Depuis la publication des lignes directrices de la SOGC, plusieurs études évaluant l'efficacité de la progestérone ont été publiées. Ni l'administration de la 17-alpha-hydroxyprogestérone ni la progestérone par voie vaginale n'ont démontré d'efficacité pour diminuer le taux d'accouchements prématurés parmi les femmes enceintes de jumeaux ou de triplets<sup>14-18</sup>. Toutefois, la

progestérone par voie vaginale a été plus efficace que le placebo pour réduire le taux de prématurité parmi les femmes enceintes dont le col de l'utérus est court (entre 10 et 20 mm)<sup>19</sup>. De plus, la progestérone par voie orale semble être efficace pour diminuer la récurrence d'accouchements prématurés lorsqu'on la compare au placebo lors de grossesses monofoetales<sup>20</sup>.

Au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine), la progestérone est utilisée depuis 2006 en dépit du fait qu'elle n'apparaissait pas sur la liste locale, et depuis la publication des recommandations officielles de la SOGC<sup>13</sup>, elle a été ajoutée à la liste locale en août 2008. Nous nous sommes intéressés à la conformité de l'utilisation de la progestérone vis-à-vis des recommandations de la SOGC<sup>13</sup>, au sein de notre établissement.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive. L'objectif principal consiste à évaluer la conformité de l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme aux lignes directrices de la SOGC<sup>13</sup>. L'objectif secondaire vise à décrire cette utilisation. L'étude a été réalisée au CHU Sainte-Justine, un hôpital mère-enfant doté d'environ 100 lits d'obstétrique-gynécologie de soins tertiaires. L'établissement compte environ 3500 à 4000 accouchements par année en obstétrique-gynécologie. De ces admissions, environ 900 nouveau-nés seront admis à l'une des trois unités de néonatalogie. Une autorisation de la Direction des affaires médicales et universitaires du CHU Sainte-Justine a été obtenue préalablement afin de permettre la consultation des dossiers médicaux. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du CHU Sainte-Justine.

## Population à l'étude

Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes ayant reçu au moins une dose de progestérone en prévention du travail préterme entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 août 2008. La progestérone utilisée est sous forme de capsules de 100 mg de progestérone micronisée. Malgré le fait que les lignes directrices de la SOGC n'aient été publiées qu'en 2008<sup>13</sup>, nous avons inclus les femmes enceintes dès la publication des études principales qui ont guidé les recommandations de la SOGC, soit en 2006. Un tiers des prescriptions de progestérone ont eu lieu après la publication des lignes directrices de la SOGC<sup>13</sup>.

Ont été exclues toutes les patientes ayant reçu de la progestérone pour d'autres indications. Les patientes ont été sélectionnées à partir des données du dossier pharmacologique informatisé (GesPharx® CGSI TI Inc, Québec, QC).

## Interventions

La SOGC recommande d'utiliser, en prévention du travail préterme, une dose hebdomadaire de 250 mg IM de 17-alpha-hydroxyprogestérone (non commercialisé au Canada) ou une dose quotidienne intravaginale de 100 mg de progestérone à partir de 20 semaines de gestation pour les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré. Pour les femmes présentant un col utérin court (< 15 mm) mesuré entre 22 et 26 semaines de grossesse, la SOGC recommande une dose de 200 mg par voie intravaginale une fois par jour.

En ce qui concerne l'objectif principal, nous avons calculé le taux de conformité aux recommandations de la SOGC<sup>13</sup> en ce qui concerne l'indication (col de l'utérus court ou antécédents d'accouchement prématuré), la dose (100 ou 200 mg selon l'indication) et le moment de l'instauration du traitement (20 semaines dans les cas d'antécédents d'accouchement prématuré et entre la 22<sup>e</sup> et la 26<sup>e</sup> semaine si le col de l'utérus était court). Les données sont présentées en trois groupes et tiennent compte des indications retenues pour l'utilisation de progestérone en prévention du travail préterme par la SOGC : deux groupes ayant une indication selon les lignes directrice de la SOGC, soit les femmes enceintes dont le col utérin est court et celles ayant des antécédents d'accouchement prématuré, et un dernier groupe qui rassemblait les autres patientes, dont l'indication n'était pas mentionnée par la SOGC, mais qui risquaient un accouchement prématuré.

En ce qui concerne l'objectif secondaire, nous avons recueilli la race, les antécédents de tabagisme, d'alcool

et de médicaments durant la grossesse en cours, le nombre de grossesses antérieures, l'âge de la mère lors de la première dose de progestérone, le type d'accouchement (césarienne ou accouchement vaginal), le délai entre la première dose de progestérone et l'accouchement, l'âge gestationnel à la naissance, le poids à la naissance et les données néonatales.

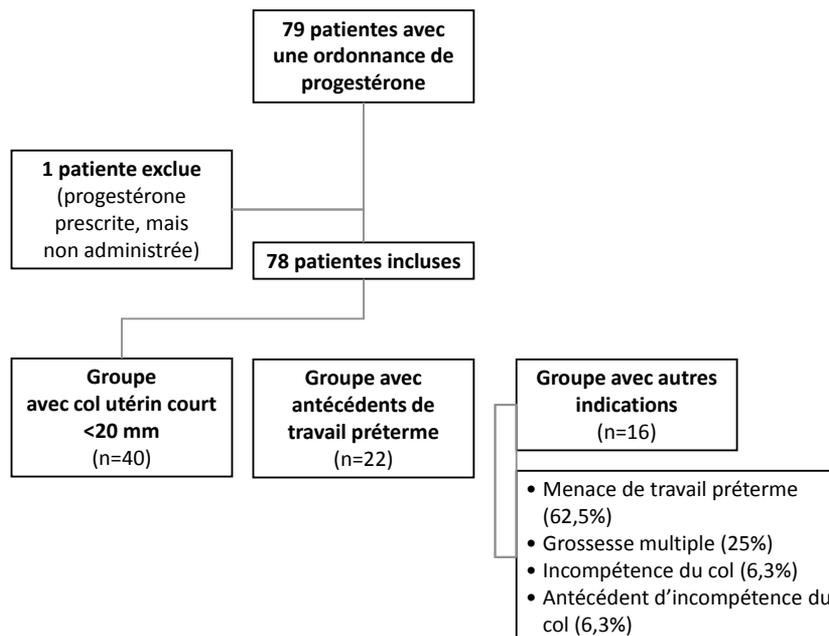
## Analyses

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical et du dossier pharmacologique informatisé par deux assistantes de recherche qui utilisaient le même formulaire de collecte. De plus, trois dossiers colligés ont été revus par un membre de l'équipe de recherche afin de répondre aux questions, de clarifier les données à recueillir et de valider les données colligées. Les données recueillies ont été saisies dans un chiffrier (MS Excel, Seattle, WA). Les données ont été analysées par l'équipe de recherche à partir de SPSS 16.0 (Chicago, IL). Des statistiques descriptives ont été réalisées (moyenne, écart-type, médiane, intervalle). Une analyse de variance avec un test de Tukey a été utilisée pour la comparaison des moyennes de valeurs continues. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée statistiquement significative.

## Résultats

Au total, 79 patientes ont reçu une ordonnance de progestérone en prévention du travail préterme du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 30 août 2008 (Figure 1). Une de ces patientes a été exclue, compte tenu que la progestérone prescrite n'a pas été administrée. Des 78 patientes incluses, nous avons été en mesure de recueillir des données relatives à

Figure 1 : Schéma de l'étude



l'accouchement pour 51 patientes, qui ont donné naissance à 63 nouveau-nés. Les autres patientes ont accouché dans d'autres établissements de santé que le CHU Sainte-Justine.

En ce qui concerne l'objectif principal, nous avons calculé une conformité des pratiques aux lignes directrices de la SOGC de 79 % pour l'indication, de 51 % pour la dose et de 36 % pour le moment de la première dose de progestérone en prévention du travail préterme. Si l'on tient compte des indications recommandées par la SOGC, la conformité est de 88 % pour la dose et de 44 % pour le moment de la première dose en présence de col utérin court avec ou sans antécédents de travail préterme. Elle est de 23 % pour la dose et de 52 % pour le moment de la première dose en présence d'antécédents de travail préterme.

La non-conformité relative à la dose s'explique par un recours systématique à la dose de 200 mg en tout temps. Dans le groupe de patientes dont le col utérin était court, 12 % (5/40) d'entre elles ont reçu 100 mg au lieu de 200 mg. Dans le groupe avec antécédents de travail préterme, 73 % (16/22) des patientes ont reçu 200 mg et 4 % (1/22) ont reçu 300 mg au lieu de 100 mg. Dans le dernier groupe (celui sans indication), toutes les patientes ont reçu 200 mg.

La non-conformité relative au moment de la première dose s'explique par différents facteurs, notamment le délai requis pour établir un diagnostic requis. La première dose de progestérone a été administrée en moyenne à  $25,0 \pm 3,3$  semaines dans le groupe caractérisé par le col court, à  $19,6 \pm 7,2$  semaines dans le groupe avec antécédents de travail préterme et à  $25,6 \pm 6,1$  semaines dans le groupe sans indication ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe caractérisé par le col court, 20 % (8/39) des patientes ont commencé le traitement entre 18 et 21,7 semaines et 36 % (14/39) des patientes l'ont commencé entre 26,4 et 33,3 semaines. Dans le groupe avec antécédents de travail préterme, 48 % (10/21) des patientes ont commencé le traitement entre 6,4 et 19,3 semaines. Dans le dernier groupe, le traitement a été instauré entre 6,2 et 32 semaines.

En ce qui concerne l'objectif secondaire, le tableau I présente un profil des données démographiques, des accouchements et des nouveau-nés.

## Discussion

Trois études comparatives sur quatre contre placebo avec répartition aléatoire indiquent que la progestérone naturelle par voie intravaginale (100 mg par jour en comprimé et 90 mg par jour en gel), la progestérone micronisée (100 mg PO BID) et la progestérone 17-alpha-hydroxy (250 mg IM par semaine) mènent à une diminution significative du risque d'accouchement prématuré sans diminution de mortalité néonatale parmi les femmes

enceintes ayant des antécédents d'accouchement prématuré<sup>21-24</sup>. Trois études comparatives contre placebo avec répartition aléatoire ont été publiées sur l'efficacité de la progestérone en prévention du travail préterme pour les patientes dont l'échographie avait révélé un col utérin court<sup>19,25-26</sup>. Ces études portent sur l'utilisation de progestérone naturelle par voie intravaginale (200 mg par jour en ovule ou 90 mg par jour en gel). Les trois études concluent à une diminution significative du risque d'accouchement prématuré. Plusieurs études comparatives contre placebo avec répartition aléatoire ont été publiées sur l'efficacité de la progestérone (17-alpha-hydroxyprogestérone) en prévention du travail préterme pour les patientes avec grossesses multiples<sup>14-16,27-29</sup>. Toutes ces études ne montrent pas de différence significative de diminution du taux d'accouchements prématurés. Une méta-analyse de Dodd et coll. montre que la progestérone mène à une diminution significative du risque relatif d'accouchement prématuré de 0,59 (0,49-0,72) et de poids de naissance inférieur à 2,5 kg de 0,62 (0,49-0,78) à partir de six essais cliniques comparatifs à répartition aléatoire ( $n = 878$  patientes)<sup>30</sup>. Enfin, Su et coll. ont publié une mise à jour Cochrane en 2010 et concluent qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour encourager l'utilisation de la progestérone en traitement du travail préterme<sup>3</sup>.

Notre revue rétrospective décrit l'utilisation de la progestérone intravaginale pour 78 patientes suivies au CHU Sainte-Justine de 2006 à 2008 en prévention du travail préterme. Nous avons évalué l'utilisation de la progestérone auprès de trois groupes de femmes enceintes, qui sont conformes aux recommandations de la SOGC<sup>13</sup> (antécédent d'accouchement prématuré et col de l'utérus court) et un groupe de patientes risquant d'accoucher prématurément, mais dont l'indication n'était pas mentionnée dans les lignes directrices de la SOGC. La conformité est élevée pour l'indication (79 %) et s'accompagnait de la précision voulant que les cas non-conformes comportaient tous au dossier patient la mention de la présence de menace de travail préterme. La conformité est moins élevée pour la dose (51 %) et s'explique par le recours systématique à une dose de 200 mg, l'équipe traitante ayant considéré que les avantages d'une posologie unique étaient supérieurs au risque de survenue d'effets indésirables liés à la dose. La conformité la moins élevée touche le moment de la première dose (36 %) et s'explique notamment par le délai entre le diagnostic et l'instauration traitement et l'absence de consensus médical quant au moment optimal d'instauration de la prescription de progestérone durant la période de l'étude.

Cette revue rétrospective a contribué à l'addition de la progestérone à la liste locale en prévention du travail préterme à raison de 100 mg de progestérone micronisée en capsules par voie intravaginale pour les patientes ayant des antécédents de travail préterme et de 200 mg

**Tableau I : Données démographiques et profil des accouchements**

Variables <sup>1</sup>	Col court avec ou sans antécédents (n = 40) <sup>2</sup>	Antécédents de travail préterme (n = 22)	Aucune indication <sup>3</sup> (n = 16)
<b>Données démographiques</b>			
Race			
• Blanche	19 (48 %)	15 (68 %)	12 (75 %)
• Noire	6 (15 %)	0	0
• Autres	2 (5 %)	0	1 (6 %)
• Inconnue	13 (32 %)	7 (32 %)	3 (19 %)
Tabagisme durant la grossesse en cours	4 (10 %) <sup>4</sup>	2 (9 %)	1 (6 %)
Alcool durant la grossesse en cours	2 (5 %) <sup>4</sup>	1 (5 %)	1 (6 %)
Au moins un médicament durant la grossesse en cours	4 (10 %) <sup>4</sup>	1 (5 %)	1 (6 %)
Parité			
• nullipare	24 (60 %)	0	5 (31 %)
• primipare	11 (28 %)	15 (68 %)	5 (31 %)
• multipare	5 (12 %)	7 (32 %)	6 (38 %)
Âge moyen de la mère lors de la première dose de progestérone (années) moyenne ± ET	29,3 ± 5,0 <sup>4</sup>	(n = 20) 31,4 ± 5,3	28,9 ± 4,3
<b>Profil des accouchements</b>			
	(n = 24)	(n = 15)	(n = 12)
Taux de césarienne	10 (42 %)	4 (27 %)	4 (33 %)
Délai moyen entre la première dose de progestérone et l'accouchement (semaines) moyenne ± ET	7,4 ± 5,5	16,8 ± 9,0	10,3 ± 12,0
Proportion de naissances prématurées	19 (79 %)	8 (53 %)	8 (67 %)
<b>Profil des nouveau-nés</b>			
	(n = 32)	(n = 15)	(n = 16)
Âge gestationnel moyen à la naissance (semaines) moyenne ± ET <sup>5</sup>	31,5 ± 6,0 (n = 24)	33,9 ± 6,5	33,1 ± 5,1 (n = 12)
Poids moyen à la naissance (kg) moyenne ± ET <sup>6</sup>	1,7 ± 1,0 (n = 31)	2,4 ± 1,1	2,0 ± 1,0 (n = 16)
N <sup>bre</sup> de cas de complications associées à l'accouchement	3 (2 cas d'hémorragies post-partum, 1 cas de rétention placentaire)	3 (1 cas d'hémorragie post-partum, 1 cas de décollement prématuré du placenta normalement inséré, 1 cas de déchirure cervicale inférieure)	Aucun
N <sup>bre</sup> de morts néonatales liées à la prématurité	4	2	1

Les données sont présentées sous la forme n(%) ou moyenne +/- écart type

<sup>1</sup> La taille de l'échantillon par variable n'est mentionnée que si elle est inférieure au nombre recruté

<sup>2</sup> Un col utérin était considéré comme court si sa longueur était égale ou inférieure à 20 mm, selon la pratique habituelle de notre centre

<sup>3</sup> Ce groupe inclut quatre grossesses multiples, 10 patientes avec menace de travail préterme et une patiente avec incompétence du col utérin

<sup>4</sup> n = 39

<sup>5</sup> p = 0,820 – Anova-Tukey

<sup>6</sup> p = 0,103 – Anova-Tukey

pour les patientes dont le col utérin est court. Bien qu'aucune autre revue d'utilisation locale n'ait été réalisée depuis, une requête réalisée en 2011 dans le dossier pharmacologique informatisé confirme le recours à la progestérone dans 165 grossesses en prévention du travail préterme depuis la présentation locale de ces résultats. Le nombre moyen de patientes ayant reçu de la progestérone en prévention du travail préterme était de 2,4 par mois pendant la période de l'étude, et ce nombre a augmenté à 4,5 par mois, de septembre 2008 à octobre 2011 (96 % des patientes ont reçu 200 mg par jour, et 4 % ont reçu 100 mg par jour).

La revue d'utilisation rétrospective indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes évalués quant à l'âge gestationnel moyen à la naissance et quant au poids moyen à la naissance. Toutefois, les proportions d'accouchements réalisés avant 37 semaines de gestation sont plus élevées dans notre étude (de 53 à 79 % selon les groupes) que celles rapportées dans les études décrites précédemment (de 14 à 39 %). On peut se demander si notre population est différente de celle des études publiées. Il est possible que notre population ait été plus exposée au risque d'accouchement prématuré, puisque toutes les femmes de notre étude étaient hospitalisées comparativement à des patientes suivies en externe dans les autres études publiées récemment<sup>19-20</sup>.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration a récemment approuvé la mise sur le marché du caproate d'hydroxyprogestérone en injection pour la prévention des naissances prématurées parmi les femmes ayant une grossesse non gémellaire, qui ont des antécédents d'accouchement prématuré d'un enfant unique. Au Québec, il existe plusieurs formes de progestérone, qui peuvent être utilisées en prévention du travail préterme. À la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec, on recense au 1<sup>er</sup> novembre 2011 de l'acétate de médroxyprogestérone sous différentes formes (comprimés de 100 mg, suspension huileuse pour injection à raison de 50 et 150 mg/mL), qui n'a pas été étudiée pour cette indication, et à titre de médicaments d'exception, des capsules de 100 mg de progestérone micronisée (Prometrium<sup>MD</sup>) pour les personnes ne pouvant recevoir l'acétate de médroxyprogestérone en raison d'une intolérance importante, des comprimés vaginaux effervescents de 100 mg de progestérone et un gel vaginal de 8 % de progestérone. Le 17-alpha hydroxy-progestérone peut être obtenu par le Programme d'accès spécial de Santé Canada.

En juin 2011, les conseillers de la *Lettre médicale* concluent que les injections hebdomadaires de caproate d'hydroxyprogestérone peuvent diminuer l'incidence de naissances prématurées parmi les femmes menant une grossesse monofoetale et ayant des antécédents d'accouchement prématuré, mais pas parmi celles ayant des grossesses multiples. L'administration vaginale de

progestérone peut aussi réduire l'incidence des accouchements prématurés, en particulier parmi les femmes dont le col utérin est court<sup>30</sup>. Cette étude rétrospective comporte plusieurs limites. Compte tenu du caractère rétrospectif et de la qualité variable des informations paraissant au dossier patient, il a été difficile de confirmer l'indication pour certaines patientes du groupe « autre indication »; il est donc possible que l'indication ait été conforme aux lignes directrices pour certaines de ces patientes et que cela n'ait pas été noté. En ce qui concerne le critère portant sur le diagnostic de col utérin court, le critère diagnostique pour l'utilisation de progestérone utilisé au CHU Sainte-Justine, soit 20 mm ou moins, diffère de celui proposé par la SOGC, qui est égal ou inférieur à 15 mm pour l'utilisation de progestérone. Une proportion plus élevée de patientes était donc admissible au CHU Sainte-Justine, compte tenu de la cette valeur maximale de 20 mm. D'ailleurs, la valeur de 20 mm est communément utilisée en pratique et a été attestée<sup>19</sup>. Les patientes incluses dans cette étude étaient toutes hospitalisées, ce qui rend l'extrapolation des résultats à une population ambulatoire difficile. La majorité des patientes incluses dans l'étude ont accouché au CHUSJ; toutefois, certaines ont accouché dans un autre établissement de sorte que certaines données étaient manquantes.

## Conclusion

Depuis la publication des lignes directrices de la SOGC<sup>13</sup>, l'utilisation de la progestérone a augmenté de façon importante au CHU Sainte-Justine, mais elle n'est pas toujours conforme à ces recommandations. Les preuves qui démontrent l'efficacité de la progestérone pour les femmes enceintes ayant des antécédents de travail préterme ou dont le col de l'utérus est court sont de plus en plus nombreuses. L'efficacité des voies intramusculaire ou vaginale dans les grossesses monofoetales semble claire, toutefois, il existe peu de données probantes pour appuyer l'efficacité de la voie orale. Des études comparant la voie vaginale à la voie orale seraient intéressantes. Les données indiquent que la progestérone n'affecte pas le taux de prématurité lors de grossesses multiples, ce qui ouvre la voie à l'évaluation d'autres traitements que la progestérone.

## Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Ema Ferreira

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : [ema.ferreira@umontreal.ca](mailto:ema.ferreira@umontreal.ca)

## Références

1. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003;110 (suppl. 20):30-3.
2. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:127-34.
3. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD 006770.
4. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005;112(suppl. 1):1-3.
5. Joseph KS. Canadian perinatal Health Report-2008 edition. [en ligne] <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/cphr-rspc/pdf/overview-apercu-eng.pdf> (site visité le 12 novembre 2011).
6. MS SS Direction générale de la santé publique. État de santé de la population québécoise : quelques repères (2008). [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2008/08-228-02.pdf> (site visité le 12 novembre 2011).
7. Haas DM. Preterm birth. *Clin Evid* 2011;04(1404):1-38.
8. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progesterone agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005;105:273-9.
9. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004947.
10. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H et coll. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1180-9.
11. Dodd JM, Crowther CA. The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int J Womens Health* 2010;1:73-84.
12. Norwitz ER, Lockwood CJ, Barss V. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. *Uptodate*. Dec 1st, 2010 [en ligne] <http://www.uptodate.com/contents> (site visité le 18 novembre 2011).
13. Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:67-77.
14. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:221.
15. Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, et coll; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17- $\alpha$  hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1360-4.
16. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:248.e1-9. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:166.
17. Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:281-7. doi: 10.1002/uog.9092.
18. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:272-80.
19. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et coll; PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31.
20. Glover MM, McKenna DS, Downing CM, Smith DB, Croom CS, Sonek JD. A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J Perinatol* 2011;28:377-81.
21. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
22. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH et coll. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
23. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S et coll. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-96.
24. Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:40-3.
25. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
26. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S et coll. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved 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.
27. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY et coll. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
28. Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY et coll. Prevention of preterm birth in triplets: an evaluation of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Obstet Gynecol* 2009;113:285-92.
29. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S et coll. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOP-PIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
30. Dodd JM, Crowther CA, Cincotta R, Flenady V, Robinson JS. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:526-33.
31. La lettre médicale sur les médicaments et la thérapeutique. Progesterone pour prévenir les naissances prématurées. 2011;35:13-4.

## **Retrospective drug use review of progesterone for the prevention of preterm labour in pregnant women**

### **Abstract**

**Introduction:** In Canada as in Quebec, the incidence of premature births in 2004 was 8.2% and 7.4% in 2007. We became interested in whether the use of progesterone for preventing preterm labour complies with standards.

**Methods:** This was a retrospective and descriptive study. The main objective was to evaluate whether the use of progesterone for preventing preterm labour complies with guidelines issued by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. A secondary objective was to describe its use. The study was done at the *Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*. Included in the study were all patients having received at least one dose of progesterone for preventing preterm labour.

**Results:** In total, 78 patients received at least one dose of progesterone for preventing preterm labour from January 1 2006 to August 30 2008. We observed a compliance rate of 79% with respect to the indication, 51% with respect to the dose, and 36% for the initiation of progesterone treatment for preventing preterm labour. Non-compliance with respect to the dose can be explained by the systematic use of a dose of 200mg at all times. Non-compliance with respect to treatment initiation can be explained by several factors, namely the delay required in obtaining a precise diagnosis.

**Conclusion:** The role of progesterone for preventing preterm labour is increasingly recognized. Clinical guidelines from the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada have greatly contributed to this. However, more studies are necessary to evaluate the efficacy of progesterone as a function of route of administration.

**Key words:** preterm labour; progesterone; cervical shortening; threat of preterm labour