



HAL
open science

**Traitement par progestérone en prévention de
l'accouchement prématuré et survenue de cholestase
gravidique et d'hémorragie du post-partum. Étude
rétrospective comparative au CHRU de Brest de janvier
2014 à août 2015**

Camille Le Gargasson

► **To cite this version:**

Camille Le Gargasson. Traitement par progestérone en prévention de l'accouchement prématuré et survenue de cholestase gravidique et d'hémorragie du post-partum. Étude rétrospective comparative au CHRU de Brest de janvier 2014 à août 2015. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01560918

HAL Id: dumas-01560918

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01560918>

Submitted on 12 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE BREST
UFR de Médecine et des Sciences de la Santé
BREST

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

DIPLOME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

Année 2016

**Traitement par Progestérone
en prévention de l'accouchement prématuré
et survenue de cholestase gravidique
et d'hémorragie du post-partum**

Étude rétrospective comparative au CHRU de Brest
de Janvier 2014 à Août 2015

Présenté et soutenu par : Camille Le Gargasson

Née le 27.08.1992

Directeur de mémoire : Monsieur le Dr Christophe Trémouilhac

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Camille LE GARGASSON, assure avoir pris connaissance de la charte anti-plagiat de l'Université de Bretagne occidentale.

Je déclare être pleinement consciente que la plagiat total ou partiel de documents publiés sous différentes formes, y compris sur internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

Je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour rédiger ce travail.

Signature,

Le 2 mars 2016

REMERCIEMENTS

Merci à tous ceux qui ont pris part, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail.

Je remercie Monsieur le Docteur Trémouilhac d'avoir accepté de diriger ce travail.

Je remercie Madame Agnès Thépaut et Madame Martine Lochin-Le Gallais, sages-femmes enseignantes, pour leurs conseils, leurs relectures et leur soutien régulier.

Je remercie les membres du Département d'Informations Médicales pour leur efficacité lors de mes multiples requêtes.

Merci à mes parents, à mes sœurs et à Alan pour leur investissement durant ces cinq années, ainsi qu'à ma promotion 2011-2016.

Table des matières

1 INTRODUCTION.....	5
2 MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	8
2.1 Objectifs de recherche.....	8
2.2 Étude.....	8
Population d'étude.....	8
Intervention.....	9
Appariement.....	9
Critères de jugement.....	9
2.3 Méthode.....	10
Données recueillies.....	10
Outil.....	11
Statistiques.....	11
3 RÉSULTATS.....	12
3.1 Diagramme de flux.....	12
3.2 Description de la population d'étude.....	12
Caractéristiques générales et obstétricales.....	12
Antécédents obstétricaux.....	13
Caractéristiques de la MAP.....	14
Caractéristiques du traitement par progestérone.....	14
Grossesse et accouchement.....	15
3.3 Objectif principal : étude comparative, survenue d'une cholestase gravidique et d'une hémorragie du post-partum.....	16
Cholestase gravidique.....	16
Hémorragie du post-partum.....	17
3.4 Objectif secondaire : étude comparative, survenue d'un accouchement prématuré. .	17
Terme moyen à l'accouchement.....	17
Prématurité.....	17
4 DISCUSSION.....	18
4.1 Principaux résultats.....	18
4.2 Critères de validité.....	18
5 CONCLUSION.....	22
6 RÉFÉRENCES.....	23

1 INTRODUCTION

La prématurité représente aujourd'hui 6,3% des naissances en France, son incidence est croissante notamment depuis les trois dernières décennies (1) ; en raison de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale qu'elle entraîne, particulièrement chez le nouveau-né (détresse respiratoire, entérocolite ulcéro-nécrosante, rétinopathie, hémorragie intra-ventriculaire (2)) elle constitue un véritable enjeu de Santé Publique. 40 à 45% de cette prématurité résulte d'une mise en travail spontanée (1).

Plusieurs thérapeutiques telles que les tocolytiques (inhibiteurs calciques, antagoniste de l'ocytocine) et la corticothérapie anténatale sont actuellement utilisées pour tenter de diminuer l'incidence et les conséquences de ce phénomène.

La progestérone est une hormone qui assure, pendant la gestation, la quiescence myométriale en s'opposant à l'effet des oestrogènes ; elle inhibe la maturation cervicale et son taux augmente physiologiquement pendant la grossesse (3, 4). À partir de ce constat et d'expériences animales menées par Caspo en 1956 (5), les indications de la progestérone ont été étendues, dans les années 1970, à la prévention de la naissance prématurée : la progestérone naturelle micronisée (Utrogestan®) était administrée par voie orale (900 à 1200 mg/jour) aux femmes dans le but d'assurer le maintien de la grossesse (6, 7).

La prescription de progestérone dans cette indication a par la suite été suspendue en raison de l'apparition de cholestase gravidique chez certaines patientes traitées, possiblement liée à la métabolisation de la molécule par le foie (8, 9), ainsi qu'à une absence de preuve d'efficacité (6, 10).

De plus, en raison de la quiescence myométriale qu'elle entraîne (3, 4) la progestérone pourrait être responsable, si elle est administrée dans des délais proches de l'accouchement, d'un risque majoré d'atonie utérine dans le post-partum immédiat (8), pouvant entraîner une hémorragie du post-partum ; nous n'avons pas retrouvé d'études allant dans ce sens.

En 2003, Meil et al. ont étudié l'effet du caproate d'hydroxyprogestérone (17-alpha-hydroxy-progestérone) dans deux études comparatives randomisées contre placebo (11,12) et ont mis en évidence l'efficacité de cette molécule par rapport à un placebo chez des patientes présentant un antécédent d'accouchement prématuré (AP). La progestérone était administrée en intra-musculaire (250 mg par semaine) dès 16 semaines d'aménorrhée (SA) et ce jusqu'à 36 SA. Suite à ces études, la progestérone s'est vue de nouveau inscrite dans le versant préventif de la survenue de l'AP et prescrite par certains praticiens en

France et aux Etats-Unis (2,13).

Un extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique du CNGOF en 2004 stipulait que l'utilisation de la progestérone en intra-musculaire serait d'avantage à inclure dans une stratégie de prévention dans laquelle le cerclage du col utérin et le traitement préventif de la vaginose bactérienne sont également justifiés, c'est-à-dire chez des patientes présentant un ou plusieurs antécédents de fausse couche tardive (FCT) ou d'AP (14) ; cela associé à une surveillance biologique de la fonction hépatique (en raison des effets indésirables apparus dans le passé).

Les recommandations pour la pratique clinique en 2014 proposaient l'utilisation de la progestérone chez les femmes présentant une grossesse unique et un antécédent de FCT, celle-ci diminuerait la prévalence des AP et de la morbi-mortalité néonatale (NP1) ; sans préciser la molécule, la posologie et la voie d'administration (15).

A l'inverse, l'utilisation de la progestérone en tant que tocolytique dit "d'attaque" n'est pas recommandée (6, 15, 16), elle n'aurait également pas d'effet en cas de grossesse gémellaire (6, 17) et de rupture prématurée des membranes (17).

D'après une méta-analyse de la Cochrane en 2013, d'autres études semblent nécessaires pour définir la posologie et la voie d'administration optimale de cette thérapeutique ainsi que le devenir à long terme des nouveaux-nés exposés (18).

La progestérone est administrée en anténatal à certaines femmes à risque d'AP hospitalisées pour menace d'accouchement prématuré (MAP) asymptomatique non tocolysée ou stabilisée après tocolyse, et qui présentent également un antécédent d'accouchement prématuré (AP) ou de fausse couche tardive (FCT). Cette prise est, par la suite, poursuivie à domicile en dehors de l'hospitalisation. Plusieurs voies d'administration sont utilisées : la voie intra-musculaire (500 mg de 17 alpha-hydroxyprogestérone une fois par semaine), la voie vaginale (Utrogestan® 200 mg par jour) et la voie orale (Utrogestan® 200 mg par jour).

Nous nous sommes intéressées au traitement par progestérone instauré pendant la grossesse ; les femmes traitées par progestérone présentent-elles plus souvent une cholestase gravidique (CG) ou une hémorragie du post-partum (HPP) par atonie utérine que celles non traitées ? La progestérone, en raison de la quiescence myométriale qu'elle entraîne, permet-elle de maintenir la grossesse des patientes traitées et donc de réduire la prématurité ?

Notre étude a été réalisée au Centre Hospitalo-Régional Universitaire (CHRU) de Brest. Elle a cherché à comparer un groupe de femmes recevant de la progestérone en anténatal à un groupe de femmes n'en recevant pas, afin de déterminer si, en terme de fréquence, l'apparition d'une CG ou d'une HPP par atonie était plus importante dans le groupe traité et si la prématurité était moins fréquente dans ce même groupe.

2 MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 Objectifs de recherche

Deux objectifs ont été formulés :

- Objectif principal : comparer la fréquence de survenue de CG et d'HPP par atonie chez les femmes traitées par progestérone à celles non traitées
- Objectif secondaire : comparer le terme à l'accouchement des femmes traitées par progestérone à celui des femmes non traitées et observer si l'accouchement survient au-delà de 36 semaines d'aménorrhée (SA) + 6 jours

2.2 Étude

L'étude réalisée est une étude comparative rétrospective au CHRU de Brest. La période d'étude a été définie du 1er janvier 2014 au 31 août 2015.

Population d'étude

La population d'étude a été définie selon deux critères d'inclusion et des critères d'exclusion :

- Critères d'inclusion : l'hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré (MAP) d'une grossesse monofœtale, la MAP étant la survenue entre 24 et 34 SA de contractions utérines régulières associées à des modifications cervicales (canal cervical inférieur à 26 millimètres) ou, en l'absence de contractions utérines, de la mesure d'un canal cervical inférieur à 20 millimètres (19)
- Critères d'exclusion : les grossesses multiples ; les grossesses dont l'issue n'est pas connue ; les MAP associées à une pathologie obstétricale (pré-éclampsie, placenta bas inséré ou prævia, hydramnios, rupture prématurée des membranes avant 37SA) ; les femmes présentant une pathologie des facteurs de la coagulation

Intervention

Deux groupes ont été comparés selon leur statut vis à vis du traitement : traité ou non par progestérone

- Groupe A : comprenait toutes les femmes enceintes répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion sur la période d'étude, traitées par progestérone (en injection intra-musculaire, par voie orale ou vaginale) en anténatal
- Groupe B : comprenait toutes les femmes enceintes répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion sur la période d'étude, non traitées par progestérone

Appariement

Une patiente du groupe A a été appariée à trois patientes du groupe B selon les variables confondantes retrouvées dans la littérature (9, 20-23): âge maternel à plus ou moins six ans, la parité (0 à 2 ; 3 et plus), les antécédents personnels d'HPP et de CG, la voie d'accouchement (voie basse spontanée ; voie basse instrumentale ; césarienne programmée ; césarienne en urgence) et le poids de naissance de l'enfant (inférieur à 3000 grammes, compris entre 3000 et 3999 grammes, supérieur ou égal à 4000 grammes).

Critères de jugement

Trois critères de jugement ont été retenus pour l'étude :

- La survenue d'une cholestase gravidique : la CG est une pathologie de la grossesse se manifestant par un prurit généralisé et une augmentation des transaminases et des acides biliaires maternels (21) ; le pronostic est marqué par la mort foetale in-utéro et la prématurée induite
- La survenue d'une HPP par atonie : c'est la survenue de saignements supérieurs ou égaux à 500 millilitres dans les suites de l'accouchement quelle que soit la voie (24, 25)
- La survenue d'un accouchement à terme supérieur ou égal à 37SA

2.3 Méthode

Après l'obtention de l'autorisation du chef de service et de la cadre supérieure du pôle Femme-Mère-Enfant du CHRU de Brest, une requête a été adressée au département d'information médicale (DIM) pour obtenir une liste de dossiers patients : la recherche a été effectuée par mots-clefs "menace d'accouchement prématuré" dans les compte-rendus d'hospitalisation.

Pour le groupe A , tous les dossiers de patientes répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion traitées par progestérone ont été étudiés ; les traitements instaurés pendant l'hospitalisation en service de Grossesses à Haut Risque (GHR) sont répertoriés dans le dossier de surveillance clinique quotidien (Annexes I et II) et le compte-rendu d'hospitalisation ; les traitements n'étant pas côtés informatiquement.

Pour le groupe B, tous les dossiers de patientes hospitalisées répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion non traitées par progestérone ont été étudiés.

Données recueillies

Les renseignements relevés dans l'étude sont :

- les caractéristiques de la patiente : gestité, parité, âge, IMC, la consommation de tabac, la consommation d'alcool
- les antécédents de FCT, d'AP, d'HPP et de CG
- le contexte de survenue de la MAP : terme, longueur du col, état des membranes, la présence d'un contexte infectieux, tocolyse, antibiothérapie, corticothérapie anténatale
- un contexte évoquant une CG : terme de survenue, perturbation du bilan hépatique, prurit, diagnostic
- l'accouchement : terme, voie, survenue d'une HPP par atonie utérine
- les caractéristiques du nouveau-né : poids de naissance, score d'Apgar, percentile, réanimation néonatale, transfert
- les caractéristiques du traitement par progestérone pour le groupe A : terme de début et de fin du traitement en semaines d'aménorrhée, dose, voie d'administration, fréquence et traitement associé

Outil

Une base de données a été constituée dans un tableur (Calc®).

Statistiques

Une analyse comparative a étudié les fréquences de survenue de CG et d'HPP par atonie des deux groupes appariés. Nous avons utilisé un test exact de Fischer car les effectifs théoriques des groupes étaient inférieurs à 5. Concernant le test comparatif des moyennes du terme à l'accouchement, un Test T de Student a été utilisé en raison du faible effectif ($n = 14$) du groupe A.

Le site BiostaTGV a permis de réaliser les calculs statistiques en ligne.

3 RÉSULTATS

3.1 Diagramme de flux

Durant la période d'étude, du 1er janvier 2014 au 31 août 2015, soit 19 mois:
226 femmes ont présenté une MAP nécessitant une hospitalisation en GHR ;
93 dossiers étaient exploitables après l'application des critères d'inclusion et d'exclusion.

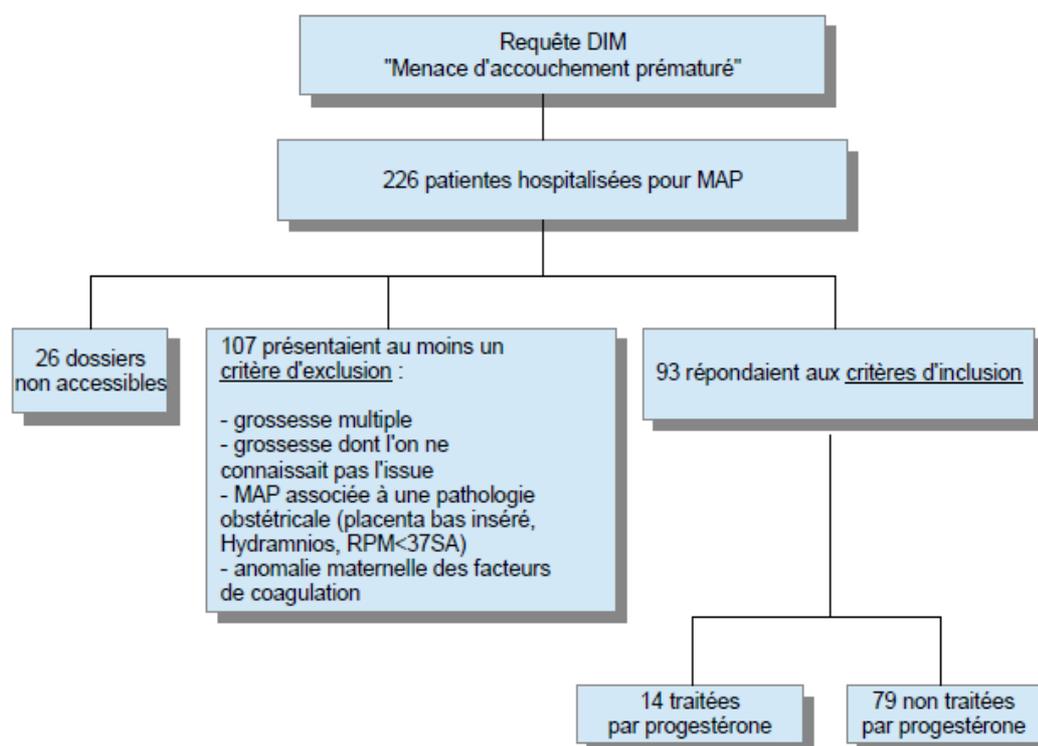


Figure 1. Diagramme de flux

3.2 Description de la population d'étude

Caractéristiques générales et obstétricales

Les caractéristiques générales et obstétricales des 93 patientes ont été détaillées dans le tableau I. Nous remarquons que les multigestes, ayant eu au moins trois grossesses, représentent 36,6% des patientes ; nous retrouvons cette répartition dans le groupe B où 35,7% des patientes sont multigestes contre 50% dans le groupe A. 64,5% des patientes incluses dans l'étude ne consommaient pas de tabac, cette répartition est semblable dans les

groupes A et B (respectivement 50% et 64,3%).

Tableau I. Caractéristiques générales de la population

		Population étudiée N=93	Groupe A n=14	Groupe B n=42
		Effectif n et (%)	n et (%)	n et (%)
Gestité	1	32 (34,4)	1 (7,1)	13 (31)
	2	27 (29)	6 (42,9)	14 (33,3)
	»3	34 (36,6)	7 (50)	15 (35,7)
Parité	0 et 1	73 (78,5)	10 (71,4)	32 (76,2)
	2	16 (17,2)	3 (21,4)	7 (16,7)
	»3	4 (4,3)	1 (7,1)	3 (7,1)
Âge maternel, en années				
Moyenne [min ;max] : 28 [16 ;41]				
	<20	8 (8,6)	0	0
	20-25	17 (18,3)	1 (7,1)	8 (19)
	26-35	58 (62,4)	9 (64,3)	30 (71,4)
	»35	10 (10,8)	4 (28,6)	4 (9,5)
IMC				
Moyenne [min ;max] : 23 [15 ;40]				
	<20	22 (23,7)	3 (21,4)	12 (28,6)
	20-24	41 (44,1)	5 (35,7)	19 (45,2)
	25-29	15 (16,1)	3 (21,4)	6 (14,3)
	»30	11 (11,8)	3 (21,4)	3 (7,1)
	Statut inconnu	4 (4,3)	0	2 (4,3)
Tabac, en nombre/jour				
	0	60 (64,5)	7 (50)	27 (64,3)
	1 à 5	15 (16,1)	4 (28,6)	6 (14,3)
	6 à 10	13 (14)	2 (14,3)	7 (16,7)
	>10	4 (4,3)	0	2 (4,8)
	Statut inconnu	1 (7,1)	1 (7,1)	0

Antécédents obstétricaux

Les antécédents obstétricaux des sujets inclus dans l'étude sont répertoriés dans le tableau II. 3,2% de la population étudiée présentent un antécédent de FCT, cela représente 21,4% des sujets du groupe A contre 0% du groupe B. 81,7% des patientes n'ont aucun antécédent d'AP, la répartition est identique dans le groupe B (81%). À l'inverse, dans le groupe A, 64,2% des patientes ont au moins un antécédent d'AP.

Tableau II. Antécédents obstétricaux de la population

		Population étudiée N=93	Groupe A n=14	Groupe B n=42
		n et (%)	n et (%)	n et (%)
Antécédents de FCT	0	90 (96,8)	11 (78,6)	42 (100)
	1	3 (3,2)	3 (21,4)	0
	»2	0	0	0
Antécédents d'AP	0	76 (81,7)	5 (35,7)	34 (81)
	1	13 (37,1)	8 (57,1)	5 (11,9)
	»2	4 (4,3)	1 (7,1)	3 (7,1)
Antécédents d'HPP	0	91 (97,8)	13 (92,9)	42 (100)
	1	2 (2,2)	1 (7,1)	0
	»2	0	0	0
Antécédents de CG	0	92 (98,9)	14 (100)	42 (100)
	1	1 (1,1)	0	0

Caractéristiques de la MAP

Les caractéristiques de la MAP sont précisées dans le tableau III. Pour 46,2% des patientes incluses la MAP est survenue entre 28 semaines d'aménorrhée (SA) + 1 jour et 32 SA, ce terme de survenue est semblable dans le groupe B (50%). Concernant le groupe A, 78,6% des MAP ont eu lieu entre 24 et 28 SA. 39,8% des sujets n'ont pas reçu de tocolyse.

Tableau III. Caractéristiques de la MAP

	Population étudiée N=93		
	Effectif n et (%)	Groupe A n=14 n et (%)	Groupe B n=42 n et (%)
Terme de survenue de la MAP, en SA			
24-28	25 (26,9)	11 (78,6)	9 (21,4)
28+1-32	43 (46,2)	3 (21,4)	21 (50)
32+1-36	25 (26,9)	0	12 (28,6)
Tocolyse			
Aucune	37 (39,8)	6 (42,9)	18 (42,9)
Adalate per-os	35 (26,9)	3 (21,4)	11 (26,2)
Tractocile IVSE	8 (8,6)	3 (21,4)	4 (9,5)
Bricanyl	1 (1,1)	0	1 (2,4)
Au moins 2 protocoles	12 (12,9)	2 (14,3)	8 (19)

Caractéristiques du traitement par progestérone

Les caractéristiques du traitement par progestérone du groupe A ont été répertoriées dans le tableau IV. 50% des sujets traités ont reçu de la 17 alpha-hydroxyprogestérone en intra-musculaire de façon hebdomadaire. Concernant les autres voies, vaginale (42,9% soit 6 patientes sur 14) et orale (7,1% soit 1 patiente sur 14), la molécule utilisée est l'Utrogestan® 200mg quotidiennement. Nous remarquons également que 14,2% des femmes ont reçu un traitement associé à la progestérone : 1 sur 14 recevait un comprimé de ChronaAdalate®LP 30 mg par jour, 1 sur 14 avait bénéficié d'un cerclage du col utérin à 15 SA (antérieur à la survenue de la MAP). 14,3% (2 sur 14) des patientes ont accouché à l'arrêt du traitement.

Tableau IV. Caractéristiques du traitement par progestérone

		Groupe A n=14
		Effectif n et (%)
Terme à l'administration en SA		
	«28	11 (78,6)
	28+1-32	3 (21,4)
	»32+1	0
Voie d'administration et dosage		
	Intra-musculaire 500mg, hebdomadaire	7 (50)
	Intra-vaginal 200mg, quotidien	6 (42,9)
	Oral 200mg, quotidien	1 (7,1)
Tocolyse initiale		
	Oui	8 (57,1)
	Non	6 (42,9)
Terme à l'arrêt du traitement en SA		
	30	1 (7,1)
	34	9 (64,3)
	35	2 (14,3)
	Non renseigné	2 (14,3)
Traitement associé		
	ChronoAdalateLP 30mg/jour	1 (7,1)
	Cerclage à 15SA	1 (7,1)
	Aucun	12 (85,7)
Délai entre l'arrêt du traitement et l'accouchement		
	Avant l'arrêt	1 (7,1)
	À l'arrêt	2 (14,3)
	Entre 2 et 3 semaines	2 (14,3)
	> 3 semaines	7 (50)
	Inconnu	2 (14,3)

Grossesse et accouchement

Les informations relatives à l'accouchement et au nouveau-né sont renseignées dans le tableau V. La fréquence de survenue d'une CG dans la population d'étude est de 1,1%, elle est nulle dans le groupe A et de 2,4% dans le groupe B. 77,4% des sujets étudiés ont accouché après 37 SA ; dans le groupe A cela représente 57,1% des patientes et 76,2% du groupe B. La fréquence de l'HPP dans la population étudiée représente 9,7% ; 7,1% pour le groupe A et 2,4% pour le groupe B.

Le terme moyen à l'accouchement de la population étudiée est de 38 SA ; dans le groupe A il est de 37 SA, et 37 SA + 6 jours dans le groupe B.

Tableau V. Grossesse et accouchement

		Population étudiée N=93	Groupe A n=14	Groupe B n=42
		Effectif n et (%)	n et (%)	n et (%)
Survenue d'une CG				
	Oui	1 (1,1)	0	1 (2,4)
	Non	92 (98,9)	14 (100)	41 (97,6)
Voie d'accouchement				
	voie basse spontanée	68 (72)	12 (85,7)	36 (85,7)
	voie basse instrumentale	16 (17,2)	2 (14,3)	6 (14,3)
	césarienne programmée	3 (3,2)	0	0
	césarienne en urgence	6 (6,5)	0	0
Terme à l'accouchement, en SA				
Moyenne [min ;max] : 38 [30+3 ; 41]				
	«32	1 (1,1)	1 (7,1)	0
	32+1-36+6	20 (21,5)	5 (35,7)	10 (23,8)
	»37	72 (77,4)	8 (57,1)	32 (76,2)
Poids de naissance du nouveau-né, en grammes				
	<3000	46 (49,5)	8 (57,1)	24 (57,1)
	3000-3999	44 (47,3)	6 (42,9)	18 (42,9)
	»4000	2 (2,2)	0	0
	Inconnu	1 (1,1)	0	0
Survenue HPP par atonie en mL				
	<500	84 (90,3)	13 (92,9)	41 (97,6)
	500-999	5 (5,4)	1 (7,1)	1 (2,4)
	1000 à 1500	4 (4,3)	0	0
	»1500	0	0	0

3.3 Objectif principal : étude comparative, survenue d'une cholestase gravidique et d'une hémorragie du post-partum

La recherche d'une augmentation de survenue de CG et d'HPP dans le groupe traité par rapport au groupe non traité a été réalisée.

Tableau VI. Tableau comparatif de survenue de CG, d'HPP et d'AP dans les groupes A et B

		Groupe A n et (%)	Groupe B n et (%)	p
Cholestase gravidique	Oui	0	1 (2,4)	1
	Non	14 (100)	41 (97,6)	
HPP par atonie	Oui	1 (7,1)	1	0,44
	Non	13 (92,9)	41	
Terme moyen à l'accouchement en SA		37	37 + 6	0,087
Prématurité	Oui	6 (42,8)	10 (23,8)	0,19
	Non	8 (57,2)	32 (76,2)	

Cholestase gravidique

Pour comparer les fréquences de CG des groupes A et B, nous avons utilisé un test

exact de Fisher. La valeur de p obtenue est égale à 1 ; p étant supérieur à 5%: la fréquence de survenue de la CG est statistiquement identique dans les groupes A et B. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue d'une CG.

Hémorragie du post-partum

Pour comparer les fréquences d'HPP par atonie des groupes A et B, nous avons utilisé un test exact de Fisher. Le p calculé par le test est de 0,44 ce qui est supérieur à 5% ; il n'y a donc pas de différence significative entre les résultats des groupes A et B : la fréquence de la survenue de l'HPP est statistiquement identique dans les deux groupes.

3.4 Objectif secondaire : étude comparative, survenue d'un accouchement prématuré

La recherche entre la survenue d'un accouchement prématuré et la prise de progestérone en anténatale a été réalisée.

Terme moyen à l'accouchement

- groupe A= **37 SA**
- groupe B= **37 SA + 6 jours**

La distribution suivait une loi normale ; nous avons supposé les variances des deux groupes égales.

La valeur calculée par le test est -1,738, elle se situe dans l'intervalle de confiance à 95% [-2,2852; 0,1628] et p est égal à 0,087 soit supérieur à 5% : les différences observées ne sont pas significatives. Le terme moyen à l'accouchement n'est pas différent statistiquement entre les deux groupes.

Prématurité

Le p calculé vaut 0,190 soit supérieur à 5%, les différences entre les deux groupes sont non significatives. La fréquence de la prématurité est statistiquement identique dans les deux groupes.

4 DISCUSSION

4.1 Principaux résultats

Les résultats de cette étude ont montré qu'il n'y avait pas de fréquence augmentée de développer une CG ou une HPP par atonie pour les 14 patientes traitées par progestérone par rapport aux 42 patientes non traitées ; les différences entre les deux groupes étudiés ne sont pas significatives. Dans cette étude, la prise de progestérone anténatale ne permet pas de maintenir la grossesse par rapport à une absence de traitement : le terme moyen à l'accouchement pouvant est considéré statistiquement identique dans les deux groupes. La prévalence de la prématurité est supérieure dans le groupe A, 42,8%, par rapport au groupe B, 23,8% mais suite aux tests statistiques réalisés nous avons conclu que les différences entre les deux groupes n'étaient pas significatives.

Les différentes voies d'administration de progestérone utilisées sur la période d'étude au CHRU de Brest sont les trois voies disponibles : la 17 alpha-hydroxyprogestérone en intramusculaire 500 mg par semaine ; la progestérone naturelle micronisée en vaginal et per-os, 200 mg par jour. Ce traitement a été utilisé seul, associé à un cerclage précoce du col utérin ou à la prise d'un comprimé quotidien de ChronoAdalate®LP 30 mg.

4.2 Critères de validité

Cette étude a été réalisée de manière rétrospective, tous les dossiers de patientes répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été étudiés.

La prévalence de la CG en France est d'environ 5 pour 1000 (21), cette pathologie gravidique est plus fréquente en cas de grossesse gémellaire ; la fréquence de survenue de CG chez l'ensemble des patientes incluses dans notre étude (N= 93) est de 1,1% ce qui est supérieur aux chiffres nationaux. En 2014, l'incidence de l'HPP en France était de 5% (25), la première étiologie objectivée était l'atonie utérine, responsable d'environ 50 à 80% des HPP. Notre étude s'est intéressée à renseigner uniquement les HPP dont l'étiologie était l'atonie utérine : 9,7% des patientes incluses dans l'étude ont présenté cette symptomatologie ce qui est donc supérieur aux données épidémiologiques nationales. La

littérature décrit une surestimation par les praticiens des HPP dont l'étiologie serait l'atonie, ce diagnostic étant parfois difficile à objectiver, il est souvent posé lorsque aucune autre étiologie ne semble être en cause (25, 26). L'administration pendant le travail d'ocytocine constitue un facteur de risque d'HPP par atonie (25, 27, 28), cette information ne faisait pas partie des paramètres cliniques relevés dans notre étude ce qui constitue une limite à la compréhension de cet événement.

La prévalence de l'accouchement prématuré de notre échantillon global est de 22,6%, ce qui est largement supérieur à la moyenne nationale (6,3%). Cette prévalence ne peut être étendue à la population générale étant donné que notre population présentait initialement un facteur de risque de prématurité qui est l'apparition d'une MAP, quel que soit le terme de survenue. D'autre part, ceci peut également s'expliquer du fait que l'étude ait été réalisée dans un centre de niveau 3 de soins pédiatriques, accueillant les nouveau-nés à partir de 25 SA, ce qui concentre la population de naissances prématurées.

Les deux groupes comparés ont été appariés ; nous avons remarqué que 21,4% des patientes incluses dans le groupe A présentaient un antécédent de FCT et 64,2% au moins un antécédent d'AP, avec respectivement 0 et 19% pour le groupe B. D'après les données de la littérature, on sait que l'antécédent de FCT et/ou d'AP constitue un facteur de risque de récurrence (15, 19, 22) : les groupes étudiés n'étaient donc pas comparables en ce qui concerne ce facteur de risque ce qui a pu constituer une limite dans leur comparaison. Cette différence en terme d'antécédent obstétricaux peut ainsi justifier l'utilisation de la progestérone chez les sujets du groupe A.

De plus, certaines des patientes traitées ont reçu une tocolyse initiale et un traitement associé au long cours (nifédipine à libération prolongée, cerclage du col utérin) dans le but de prévenir l'AP ce qui ne nous permet pas de déterminer si la progestérone seule est responsable du maintien de la grossesse ou si ce bénéfice peut être attribué à l'association d'autres thérapeutiques.

Le faible effectif de cette étude ne nous permet pas d'extrapoler à grande échelle ces résultats, son caractère rétrospectif constitue également un biais de sélection. De plus, nous avons relevé trois voies d'administration différentes chez les patientes incluses : intramusculaire, orale et vaginale, il est donc difficile de conclure concernant la survenue de CG et d'HPP par atonie car les deux molécules utilisées n'ont pas la même pharmacocinétique.

Nous nous demandons s'il ne serait pas pertinent de poursuivre un recueil prospectif des patientes traitées par progestérone appariées à celles non traitées notamment selon leurs antécédents d'AP et de FCT pour aller plus loin dans des résultats plus probants.

4.3 Proposition d'utilisation

En 2015, dans le Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (17), Fuch et Senat proposent l'utilisation de la progestérone selon le schéma suivant (Figure 2).

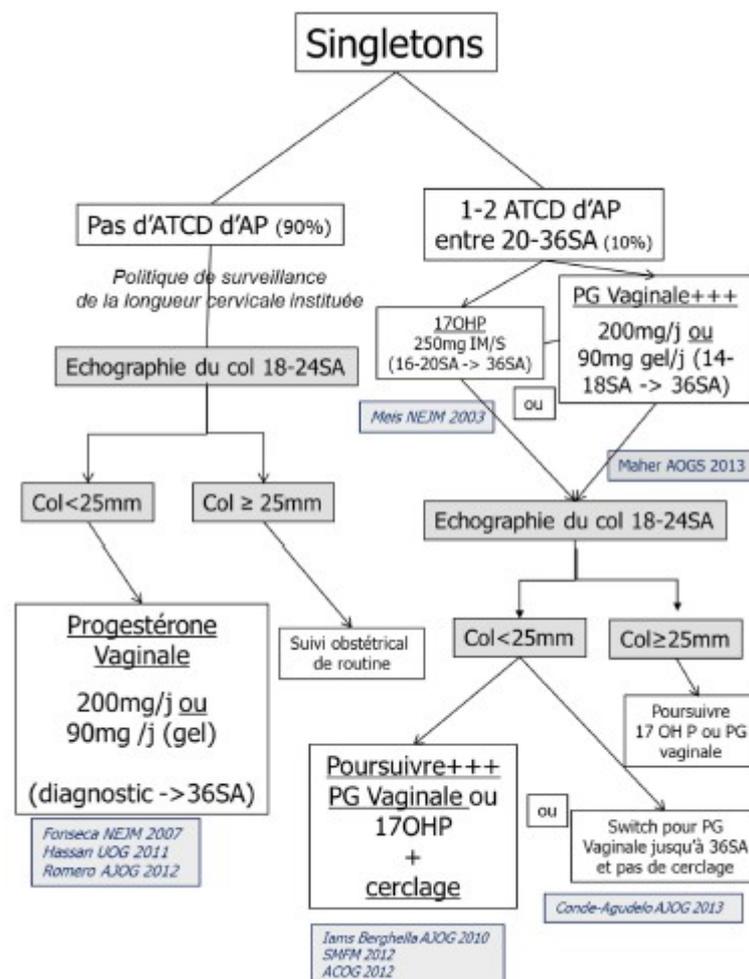


Figure 2. Utilisation de la progestérone selon Fuch et Senat

Cette utilisation de la progestérone est également rappelée dans les Mises à jour en Gynécologie Obstétrique de 2015 (29) et ne concerne que les grossesses monofœtales. La

proposition de conduite à tenir distingue deux catégories de patientes : celles ayant un antécédent d'AP et celles sans antécédent. Pour les femmes ne présentant pas d'antécédent d'AP et pour lesquelles il est découvert fortuitement un col court avec une mesure échographique < 25 millimètres : l'instauration d'un traitement par progestérone vaginale est proposée, en comprimé (200 mg par jour) ou sous forme de gel (90 mg par jour).

En cas d'antécédent d'AP, la progestérone vaginale (comprimé de 200 mg par jour ou 90 mg par jour sous forme de gel) ou en injection intra-musculaire (250 mg par semaine de 17 alpha-hydroxy progestérone) pourrait être introduite précocement pendant la grossesse (au premier trimestre) en l'absence de symptomatologie de menace de FCT ou d'AP. Ce schéma thérapeutique est actuellement recommandé par la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) aux États-Unis (29) et soulève une autre question : l'intérêt ou non du dépistage systématique de la longueur cervicale au second trimestre de la grossesse dans la population générale

À l'inverse, la progestérone, quelque soit le dosage et la voie d'administration, n'est pas recommandée en cas de grossesse gémellaire en raison d'une absence d'efficacité démontrée et d'un risque augmenté de CG inhérent (6, 17, 29).

5 CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'observer que, sur la période donnée, pour notre population le fait d'avoir reçu de la progestérone en anténatal n'était pas en lien avec une augmentation de survenue d'une CG et d'une HPP par atonie, de même qu'avec un maintien de la grossesse au-delà de 36 SA + 6 jours.

Pourtant, au vu de ce qui a été décrit dans la littérature concernant la survenue de CG et le traitement par progestérone (8, 9, 17, 20), il semble légitime de surveiller la fonction hépatique durant la grossesse chez les patientes traitées, comme le suggèrent les Recommandations pour la Pratique Clinique du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens de 2004 (14). Cette surveillance du taux de transaminases par prélèvement sanguin maternel, à faible coût et peu invasive, pourrait être réalisée chez les femmes traitées au même moment que le dépistage de la séroconversion toxoplasmique par exemple.

Il y a aujourd'hui de nombreuses incertitudes concernant l'indication et l'utilisation de la progestérone. C'est l'administration prophylactique de progestérone naturelle par voie vaginale qui semble être la mieux documentée et la plus étudiée. Pour autant, cela n'exclue pas une surveillance accrue de l'apparition d'effets indésirables telle la CG chez les patientes traitées. Concernant l'HPP par atonie, la littérature ne paraît pas décrire de risque majoré ; la vigilance concernant la survenue d'une HPP par atonie ne semble donc pas devoir être augmentée pendant l'accouchement d'une femme traitée par rapport à celui d'une femme non traitée par progestérone. L'étude Hémothepp (Haemorrhages and Thromboembolic Venous Disease of the Postpartum) qui se déroule actuellement dans les maternités finistériennes, recueille la survenue d'événements thrombo-emboliques et d'hémorragie dans le post-partum. Cette grande cohorte pourrait nous permettre d'obtenir des arguments plus concluants concernant l'absence de corrélation entre la survenue d'une HPP par atonie et la prise de progestérone anténatale.

D'autres études à plus fort niveau de preuves sont à mener pour définir les indications, la posologie et la voie d'administration de cette thérapeutique (18, 29).

6 RÉFÉRENCES

1. Lacroze V. Prématurité : définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2015 Feb;28(1):47–55.
2. Zupan V, Rozé J-C. Prématurité. Soins aux nouveaux-nés. Masson; 2006. p. 199–215.
3. Carbonne B, Rosenblatt J. Actualités en périnatalogie - Prévention des récurrences de prématurité par la progestérone : le retour ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*. 2005 Jan ; 34
4. Marpeau L, Lansac J, Teurnier F, Nguyen F, Collège national des sages-femmes . France, Association des sages-femmes enseignantes françaises. *Traité d'obstétrique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. 657 p.
5. Csapo A.I. Model experiments and clinical trials in the control of pregnancy and parturition *Am J Obstet Gynecol* 1963 ; 85 : 359-379
6. Fuchs F, Audibert F, Senat M-V. Progestérone et prévention de l'accouchement prématuré : retour vers le futur ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2014 Feb;42(2):112–22.
7. Horovitz J, Guyon F, Roux D, Dubecq J-P. *Accouchement prématuré*. 1996 EMP
8. Leng J-J, Hocké C, Filet J-P, Hibelot B. Inhibiteurs de la contraction utérine. *Obstétrique - Article d'archive*, 1996
9. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Vol. 33 - N° SUP8 - p. 9-16, 2008*

10. Poupon R. Cholestase et maladies cholestatiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009 Aug;33(8-9):778–88.
11. Spong C, Meis P, Thom E, Sibai B, Dombrowski M, Moawad A. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005.
12. Meis P, Klebanoff M, Dombrowski M, Sibai B, Leindecker S, Moawad A. Does progesterone treatment influence risk factors for recurrent preterm delivery? *Obstetrics and gynecology*. 2005;
13. Legardeur H, Mandelbrot L, Kayem G. Quelle utilisation de la progestérone pour prévenir la prématurité? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2013 Jul;41(7-8):459–64
14. Carbone B, Rosenblatt J. Extrait des mises à jour en gynécologie obstétrique. 2004 CNGOF
15. CNGOF. RPC - Les pertes de grossesse. 2014
16. Su L-L, Samuel M, Chong Y-S. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *The Cochrane Collaboration*; 2014
17. Fuchs, F, Senat M-V. Progestérone et prévention de l'accouchement prématuré. *J de Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015
18. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *The Cochrane Collaboration* ; 2013
19. CNGOF. Prise en charge d'une menace d'accouchement prématuré. *Protocoles en gynécologie obstétrique 2ème édition, Elsevier Masson*. p.103 ; 2012

20. Kayem G, Goffinet F, Haddad B, Cabrol D. Menace d'accouchement prématuré. EMC - Obstétrique. 2006 Jan;1(2):1-17.
21. Sentilhes L, Bacq Y. La cholestase intrahépatique gravidique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2008 Apr;37(2):118-26.
22. Tessier V, Pierre F. Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Vol. 33 - N° SUP8 - p. 29-56, 2008
23. Menace d'accouchement prématuré et travail prématuré à membranes intactes : physiopathologie, facteurs de risque et conséquences. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Vol. 31 - N° SUP 7 - p. 10-21, 2008
24. CNGOF. Hémorragie de la délivrance. Protocoles en gynécologie obstétrique, 2ème édition 2012
25. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. C. Deneux-Tharaud, M.-P. Bonnet, J. Tort. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction – Vol.43- p.936-950, 2014
26. Ford JB, Algert CS, Kok C, Choy MA, Roberts CL. Hospital data reporting on postpartum hemorrhage : under-estimates recurrence and over-estimates the contribution of uterine atony. Matern Child Health J 2012 ; 16 : 1542-8
27. Incidence, étiologies et facteurs de risque de l'hémorragie du post-partum : étude en population dans 106 maternité françaises. Dupont C., R.-C. Tudigoz et al. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2014) 43, 244-253

28. Association entre les intervalles d'augmentation de l'ocytocine pendant le travail et l'hémorragie du post-partum. C. Loscul, A-A. Chantry et al. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2016 [article in press]

29. Progestatifs et prévention du risque d'accouchement prématuré : mythe ou réalité ? P. Rozenberg. Mises à jour en Gynécologie Obstétrique, 2015