

Utilisation de progestérone pour la prévention de l'accouchement prématuré

La présente mise à jour technique a été analysée par le comité de médecine fœto-maternelle et approuvée par le comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Dan Farine, MD, Toronto (Ont.)

William Robert Mundle, MD, Windsor (Ont.)

Jodie Dodd, MD, Toronto, (Ont.)

COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Melanie Basso, inf. aut., Vancouver (C.-B.)

Marie-France Delisle, MD, Vancouver (C.-B.)

Dan Farine (président) MD, Toronto (Ont.)

Kirsten Grabowska, MD, Vancouver (C.-B.)

Lynda Hudon, MD, Montréal (Québec)

Savas Michael Menticoglou, MD, Winnipeg (Man.)

William Robert Mundle, MD, Windsor (Ont.)

Lynn Carole Murphy-Kaulbeck, MD, Allison (N.-B.)

Annie Ouellet, MD, Sherbrooke (Québec)

Tracy Pressey, MD, Vancouver (C.-B.)

Anne Roggensack, MD, Toronto (Ont.)

Robert Gagnon, MD, London (Ont.)

pertinents. Le présent document constitue un résumé de ces résultats plutôt qu'une analyse méthodologique. La qualité des recommandations et le niveau des résultats sont décrits au moyen des catégories et des critères établis par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Valeurs : La présente mise à jour est issue du consensus atteint par le comité de médecine fœto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).

Avantages, désavantages et coûts : Les services de counseling offerts aux patients courant des risques accrus de TPT devraient comprendre la prise en considération des avantages potentiels du recours à la progestérone et la reconnaissance du caractère limité de nos connaissances en ce qui concerne de nombreuses issues néonatales et la posologie optimale.

Commanditaire : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Recommandations

1. Les femmes courant des risques de TPT devraient être incitées à participer aux études sur le rôle de la progestérone dans la baisse des risques de travail préterme. (I-A)
2. 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. Les femmes dont le col utérin est court devraient être avisées des résultats du seul ECR d'envergure démontrant les avantages du recours à la progestérone pour la prévention du TPT. (I-A)
3. Les femmes et leurs fournisseurs de soins devraient être conscients que le fait d'avoir déjà connu un travail préterme spontané et/ou la présence d'un col utérin court (< 15 mm entre la 22^e et la 26^e semaine de gestation) décelé par échographie transvaginale pourraient être utilisés à titre d'indications pour un traitement prophylactique à la progestérone. Ce traitement devrait débuter après la 20^e semaine de gestation et prendre fin lorsque le risque de prématurité est faible. (I-A)
4. En fonction des données issues des ECR 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 :
 - Pour la prévention du TPT chez les femmes qui présentent des antécédents de TPT : 17 alpha-hydroxyprogestérone à raison de 250 mg IM par semaine (I-B) ou progestérone à raison de 100 mg par jour, par voie vaginale. (I-A)

Résumé

Objectif : Présenter de nouveaux renseignements quant à l'utilisation de progestérone pour prévenir le travail préterme et offrir des lignes directrices aux fournisseurs de soins obstétricaux qui conseillent les femmes quant aux mérites de cette option.

Options : La présente discussion se limite à la progestérolthérapie visant la prévention du travail préterme (TPT) chez les femmes qui courent des risques accrus de TPT.

Résultats : Les recherches menées dans Medline et Cochrane Library ont permis d'identifier les résultats médicaux les plus

Mots clés : Preterm labour, progesterone, short cervix, prematurity

Les mises à jour technique font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	I. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs³⁰.

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs³⁰.

- Pour la prévention du TPT chez les femmes pour lesquelles le caractère « court » du col utérin (< 15 mm) a été décelé par échographie transvaginale entre la 22^e et la 26^e semaine de gestation : progestérone à raison de 200 mg par jour, par voie vaginale. (I-A)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 30, n° 1, 2008, p. 72–77

INTRODUCTION

L'accouchement prématuré demeure constitue toujours un problème clinique majeur. Au Canada, sa prévalence est passée de 6,3 % des naissances vivantes en 1981–1983 à 6,6 % en 1991 et à 7,6 % en 2000^{1,2}; toutefois, une grande partie de cette hausse est associée aux grossesses multiples. Très peu d'interventions permettent d'améliorer le pronostic de travail préterme. Il a régulièrement été démontré que l'utilisation de corticostéroïdes prénatals exerçait un tel effet³; cependant, l'intérêt clinique qu'ont suscité la plupart des études sur la tocolyse (exception faite

d'une étude récente sur la nitroglycérine⁴) s'est avéré très limité. Il y a près de 50 ans, Csapo et coll.⁵ avançaient la « théorie de la bascule » en ce qui concerne la progestérone; selon cette théorie, la présence de taux élevés de progestérone permettrait de prévenir les contractions utérines, tandis que la présence de faibles taux de progestérone faciliterait ces contractions. Il s'agit là de l'une des raisons motivant le recours à la progestérolthérapie aux débuts de la grossesse et l'utilisation du RU486 (un antagoniste de la progestérone) pour provoquer l'avortement. Il semble que la maîtrise hormonale des contractions et du travail soit plus complexe chez l'homme que chez l'animal; ainsi, la progestérone pourrait jouer un rôle plus limité que celui qu'elle joue dans le cadre des modèles animaux⁶. Plusieurs études sur l'utilisation de la progestérone pour la prévention du travail préterme ont récemment été publiées. La présente mise à jour technique a pour but d'évaluer les renseignements qu'offrent ces études et de décrire le rôle actuel du recours à la progestérone pour cette indication.

ABRÉVIATIONS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ECR	Essai comparatif randomisé
IC	Intervalle de confiance
RR	Risque relatif
TPT	Travail préterme

DONNÉES SUR LA PROGESTÉRONE ET LE TRAVAIL PRÉTERME

De nombreuses études se sont penchées sur le recours à la progestérone pour la prévention du travail préterme. Mackenzie et coll.⁷ ont recensé 735 de ces études, mais

Tableau 2 Caractéristiques d'étude (adaptées de Dodd et coll.⁹)

Auteurs/année	N	Agent	Critères de sélection	Période (semaines)
LeVine 1964 ¹⁰	29	17P (500 mg/sem.)	AS × 3	de >16 à 36
Papiernik 1970 ¹¹	97	17P (250 mg q3j)	Score élevé de TPT	28–32 × 8 doses
Johnson et coll. 1975 ¹²	43	17P (250 mg/sem.)	AS × 2 ou TPT < 36 sem.	De l'inscription à 37
Hauth et coll. 1983 ¹³	168	17P (1 g/sem.)	Aucun	de 16–20 à 36
Yemini et coll. 1985 ¹⁴	79	17P (250 mg/sem.)	AS × 2 et/ou TPT × 2	De l'inscription à 37
da Fonseca et coll. 2003 ¹⁵	142	Progestérone (100 mg/j)	TPT/cerclage/anomalie utérine	24–34
Meis et coll. 2003 ¹⁶	463	17P (250 mg/sem.)	TPT	de 16–20 à 36
Fonseca et coll. 2007 ¹⁷	250	Progestérone (200 mg/j)	Col < 15 mm à 22–26 sem.	24–34
Rouse et coll. 2007 ¹⁸	661	17P (250 mg/sem.)	Jumeaux	de 16–20 à 36

seulement trois d'entre elles se sont avérées appropriées en vue d'une inclusion à leur méta-analyse sur le traitement au cours du deuxième trimestre, laquelle a indiqué que l'utilisation de progestatifs chez les femmes courant des risques de travail préterme permettait de réduire la fréquence de ce dernier de 43 % (RR, 0,57 [0,36–0,90]). Des baisses semblables des taux d'accouchement prématuré avant la 35^e semaine (33 %) et la 32^e semaine (42 %) de gestation ont été constatées. Deux autres méta-analyses menées par Sanchez Ramos et coll.⁸ et par Dodd et coll.⁹ ont récemment pris fin. Dodd et coll. en sont arrivés à la conclusion que les femmes qui recevaient de la progestérone étaient, de façon significative sur le plan statistique, moins susceptibles d'accoucher avant la 37^e semaine de gestation (RR, 0,58; IC à 95 %, 0,48–0,70), d'obtenir un nouveau-né dont le poids de naissance est > 2,5 kg (RR, 0,62; IC à 95 %, 0,49–0,78) ou d'obtenir un nouveau-né présentant un diagnostic d'hémorragie intraventriculaire (RR, 0,25; IC à 95 %, 0,08–0,82). Leur analyse n'a indiqué aucun avantage apparent en ce qui a trait au début précoce du traitement à la progestérone ou à l'administration de doses accrues. Sanchez-Ramos et coll. ont sélectionné 10 recherches à des fins d'analyse et leurs résultats se sont avérés semblables à ceux des deux autres méta-analyses. Les caractéristiques de ces études et d'ECR plus récents apparaissent au Tableau 2.

Les analyses et les méta-analyses publiées sur le sujet avant 2000 présentaient des différences l'une par rapport à l'autre en matière de méthodologie et de critères d'inclusion. Aucune d'entre elles ne couvrait les tout derniers ERC analysés aux présentes. Daya et coll.¹⁹ se sont penchés sur l'utilisation de progestatifs pour prévenir les pertes chez les femmes qui avaient vécu des pertes récurrentes. Kierse et coll.²⁰ ont limité leur analyse au traitement faisant appel à la 17 alpha-hydroxyprogestérone. L'analyse menée par Goldstein et coll.²¹ couvrait des études sur les femmes ne

courant que de faibles risques de TPT. Les études menées par Daya et coll. et par Kierse et coll. (et non celle menée par Goldstein et coll.) ont indiqué que l'utilisation de progestérone permettait l'obtention de certains avantages. D'autres publications sur les modifications de la longueur cervicale et le TPT soutiennent ces résultats²²⁻²⁴.

Les principaux résultats des ECR susmentionnés apparaissent aux Tableaux 3 et 4.

RÉSUMÉ DES DONNÉES ACTUELLEMENT DISPONIBLES

1. Prévention du TPT

Le résumé des données présentées ci-dessus indique que l'administration de progestérone, au cours du deuxième trimestre aux femmes dont le col utérin est court ou qui présentent des antécédents de travail préterme, peut entraîner une baisse de leur risque d'accouchement prématuré. Cela modifie l'indication de « TPT seulement » décrite dans le bulletin technique de l'ACOG de 2003²⁵. La directive clinique de l'ACOG recommande, avec circonspection, l'utilisation de progestérone exclusivement chez les femmes ayant déjà connu un travail préterme.

2. Fréquence d'utilisation

Aux É.-U., la fréquence d'utilisation de la progestérone, en fonction des recommandations de l'ACOG, est passée de 38 % en 2003 à 67 % en 2005²⁶. Par comparaison, une étude canadienne récente²⁷ a indiqué que seulement 7 % des obstétriciens canadiens faisaient appel à la progestérone pour la prévention du TPT en 2004.

3. Issue néonatale

L'utilisation de progestérone contribue à une baisse significative des taux d'insuffisance de poids à la naissance et d'hémorragie intraventriculaire. D'autres données sont requises pour démontrer une baisse significative en ce qui

Tableau 3 Issues des études

Auteurs/année	RR de TPT	RR de poids de naissance < 2 500 g	RR de mortalité périnatale
LeVine 1964 ¹⁰	0,61 (0,09–4,34)	1,62 (0,23–11,5)	3,21 (0,12–85,2)
Papiernik 1970 ¹¹	0,18 (0,04–0,91)	0,21 (0,04–1,06)	S.O.
Johnson et coll. 1975 ¹²	0,13 (0,03–0,72)	0,39 (0,10–1,51)	0,07 (0,03–1,32)
Hauth et coll. 1983 ¹³	0,81 (0,27–2,45)		
Yemini et coll. 1985 ¹⁴	0,27 (0,09–0,85)	0,27 (0,09–0,85)	S.O.
da Fonseca et coll. 2003 ¹⁵	0,40 (0,17–0,94)	S.O.	
Meis et coll. 2003 ¹⁶	0,47 (0,31–0,69)	0,54 (0,36–0,81)	0,62 (0,27–1,40)
Fonseca et coll. 2007 ¹⁷	0,56 (0,36–0,86)	0,96 (0,69–1,26)	S.O.
Rouse et coll. 2007 ¹⁸	1,1 (0,9–1,5)	0,9 (0,8–1,0)	1,4 (0,6–3,2)

Tableau 4 Méta-analyse des issues cliniques néonatales provenant de six essais randomisés qui ont comparé la progestérone par voie intramusculaire à un placebo

Issue	Études (n)	Participants (n)	Risque relatif IC à 95 %
Accouchement prématuré (< 37 semaines)	6	878	0,59 (0,49–0,72)
Poids de naissance < 2,5 kg	6	872	0,62 (0,49–0,78)
Décès périnatal	6	876	0,60 (0,32–1,12)
Mortinaissance	1	459	1,50 (0,31–7,34)
Décès néonatal	1	459	0,44 (0,17–1,13)
Syndrome de détresse respiratoire	2	536	0,63 (0,38–1,05)
Ventilation assistée	1	454	0,59 (0,35–1,00)
Hémorragie intraventriculaire	1	458	0,25 (0,08–0,82)
Entérocolite nécrosante	1	457	Non estimable
Persistance du canal artériel	2	535	0,55 (0,22–1,36)
Septicémie	2	536	0,96 (0,34–2,68)
Rétinopathie (prématurité)	1	457	0,50 (0,15–1,70)

Utilisé avec la permission de Dodd et coll.⁹

concerne les issues suivantes : décès périnatal, syndrome de détresse respiratoire, entérocolite nécrosante, persistance du canal artériel, septicémie et rétinopathie des prématurés, et ce, parce que la méta-analyse et les études actuelles ne sont pas en mesure de détecter les effets sur ces paramètres.

4. Innocuité

La progestérone a été utilisée de façon étendue et en toute sûreté au cours du premier trimestre, soit lorsque le fœtus est plus vulnérable à une insuffisance de la phase lutéale et aux pertes récurrentes. À ce jour, aucune donnée issue d'ECR ou d'autres études portant sur la prévention de l'accouchement prématuré ne remet en question l'innocuité de ce traitement, exception faite d'une seule étude rétrospective²⁸ ayant indiqué que l'incidence du diabète gestationnel était de 12,9 % chez les femmes traitées au

groupe 17P (n = 557), par comparaison avec 4,9 % chez les témoins (n = 1 524, P < 0,001; RC, 2,9 [IC à 95 %, 2,1–4,1]).

5. Voie d'administration et posologie

Nous ne disposons d'aucune donnée en ce qui concerne la comparaison des voies d'administration ou des schémas posologiques. La méta-analyse de Dodd et coll.⁹ n'a pas indiqué que l'utilisation de progestérone avant la 20^e semaine de gestation permettait l'obtention de quelque avantage supplémentaire que ce soit. Un ECR récent en est venu aux mêmes conclusions²⁹.

6. Nécessité de la poursuite de la recherche

Nos connaissances comptent toujours de graves lacunes. Nous avons besoin d'un plus grand nombre de données pour bien évaluer les effets de ce traitement en matière

d'issues néonatales. De plus amples renseignements s'avèrent requis en ce qui concerne la formulation (17 alpha-hydroxyprogestérone, par comparaison avec progestérone), la voie d'administration (IM, par comparaison avec vaginale ou orale) et la posologie optimale propres au recours à la progestérone. Les efforts de recherche doivent se poursuivre afin de générer des données précises sur les risques rares potentiels qui sont associés à l'administration de progestérone. À l'heure actuelle, au moins un ECR (l'étude PROGRESS) recrute des Canadiennes courant des risques de TPT, et ce, en vue d'évaluer l'administration de progestérone par voie vaginale pour la prévention du TPT.

Recommandations

1. Les femmes courant des risques de TPT devraient être incitées à participer aux études sur le rôle de la progestérone dans la baisse des risques de travail préterme. (I-A)
2. 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. Les femmes dont le col utérin est court devraient être avisées des résultats du seul ECR d'envergure démontrant les avantages du recours à la progestérone pour la prévention du TPT. (I-A)
3. Les femmes et leurs fournisseurs de soins devraient être conscients que le fait d'avoir déjà connu un travail préterme spontané et/ou la présence d'un col utérin court (< 15 mm entre la 22^e et la 26^e semaine de gestation) décelé par échographie transvaginale pourraient être utilisés à titre d'indications pour un traitement prophylactique à la progestérone. Ce traitement devrait débuter après la 20^e semaine de gestation et prendre fin lorsque le risque de prématurité est faible. (I-A)
4. En fonction des données issues des ECR 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 :
 - Pour la prévention du TPT chez les femmes qui présentent des antécédents de TPT : 17 alpha-hydroxyprogestérone à raison de 250 mg IM par semaine (I-B) ou progestérone à raison de 100 mg par jour, par voie vaginale. (I-A)
 - Pour la prévention du TPT chez les femmes pour lesquelles le caractère « court » du col utérin (< 15 mm) a été décelé par échographie transvaginale entre la 22^e et la 26^e semaine de gestation : progestérone à raison de 200 mg par jour, par voie vaginale. (I-A)

RÉFÉRENCES

1. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A et coll. « Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994 », *N Engl J Med*, vol. 339, 1998, p. 1434–9.
2. Santé Canada. Système canadien de surveillance périnatale. *Rapport sur la santé périnatale au Canada 2003*, chapitre 4, p. 73–6. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cphr-rspc03/index_f.html. Consulté le 26 novembre 2007.
3. Crane J, Armon A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L et coll. « Traitement prénatal aux corticostéroïdes pour stimuler la maturation fœtale. Opinion d'un comité de la SOGC n° 122, janvier 2003 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 25, n° 1, 2003, p. 53–56.
4. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R. « Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 196, n° 1, 2005, p. 37.e1–8.
5. Csapo AI. « Progesterone “block.” », *Am J Anat*, vol. 98, 1956, p. 273–92.
6. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. « The control of labor », *N Engl J Med*, vol. 341, n° 9, 1999, p. 660–6.
7. Mackenzie R, Walker M, Armon A, Hannah ME. « Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 194, n° 5, 2006, p. 1234–42.
8. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. « Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials », *Obstet Gynecol*, vol. 105, 2005, p. 273–9.
9. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. « Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth », *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 1:CD004947.
10. LeVine L. « Habitual abortion: a controlled study of progestational therapy », *West J Surg Obstet Gynecol*, vol. 72, 1964, p. 30–6.
11. Papiernik E. « Double blind study of an agent to prevent preterm delivery among women at increased risk [en français] », *Édition Schering, Série IV*, fiche 3, 1970, p. 65–8.
12. Johnson JW, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. « Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor », *N Engl J Med*, vol. 293, 1975, p. 675–80.
13. Hauth JC, Gilstrap LC, Brekken AL, Hauth JM. « The effect of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 146, 1983, p. 187–90.
14. Yemini M, Borenstein R, Drazan E, Apelman Z, Mogilner BM, Kessler I et coll. « Prevention of premature labor by 17a-hydroxyprogesterone caproate », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 151, 1985, p. 574–7.
15. 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*, vol. 188, 2003, p. 419–24.
16. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Mitchell P. « Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha hydroxyprogesterone caproate », *N Engl J Med*, vol. 348, 2003, p. 2379–85.
17. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. « Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix », *N Engl J Med*, vol. 357, 2007, p. 462–9.
18. 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*, vol. 357, n° 5, 2007, p. 454–61.
19. Daya S. « Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: a meta-analysis of controlled trials », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 96, 1989, p. 275–80.

20. Kierse MJNC. « Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 97, 1990, p. 149–54.
21. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. « A metaanalysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 96, 1989, p. 265–74.
22. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. « Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-hydroxyprogesterone caproate », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 196, 2007, p. 453.e1-453.e4.
23. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A et coll. « The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery », *N Engl J Med*, vol. 334, 1996, p. 567–72.
24. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. « Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data », *Obstet Gynecol*, vol. 106, n° 1, 2005, p. 181–926.
25. ACOG Committee Opinion. « Use of progesterone to reduce preterm birth », *Obstet Gynecol*, vol. 102, 2003, p. 1115–6.
26. Ness A, Dias T, Damus K, Burd I, Berghella V. « Impact of the recent randomized trials on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 195, n° 4, 2006, p. 1174–9.
27. Hui D, Liu G, Kavuma E, Hewson SA, McKay D, Hannah ME. « Preterm labour and birth: a survey of clinical practice regarding use of tocolytics, antenatal corticosteroids, and progesterone », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 29, n° 2, 2007, p. 117–30.
28. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, Saltzman DH. « Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery », *Diabetes Care*, vol. 30, n° 9, sept. 2007, p. 2277–80.
29. How HY, Barton JR, Istwan NB et coll. « Prophylaxis with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery: does gestational age at initiation of treatment matter? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, 2007, p. 260.e1–260.e4.
30. Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207–8.